

JORNADA DE ACTUALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA APLICADA

Avances en el cribado del cáncer colorrectal

Rodrigo Jover Martínez

Unidad de Gastroenterología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

RESUMEN

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más prevalentes en nuestro medio y reúne varias características que la hacen una enfermedad propicia para el establecimiento de medidas de cribado poblacional. Sin embargo, todavía no está bien establecido cuál es el mejor procedimiento para el cribado del cáncer colorrectal en población de riesgo medio. En esta revisión se discuten las novedades más importantes, presentadas en el congreso de la American Gastroenterological Association, en cuanto a cribado de cáncer colorrectal, con especial énfasis en los estudios que comparan diferentes estrategias. Por otra parte, también se revisan novedades referentes al cribado y la vigilancia en la población de alto riesgo.

Palabras clave: *Cribado. Cáncer colorrectal. Test de sangre oculta en heces. Prevención. Colonoscopia.*

ABSTRACT

Colorectal cancer is one of the most prevalent neoplasms in our environment. Because of its characteristics, this disease is suitable for populational screening. However, the best procedure for screening for colorectal cancer in the population at intermediate risk has not been well defined. The present article discusses the most important advances in colorectal cancer screening presented in the meeting of the American Gastroenterological Association, with special emphasis on studies comparing different strategies. Advances in screening and surveillance of the population at high risk are also reviewed.

Key words: *Screening, colorectal cancer, fecal occult blood test, prevention, colonoscopy.*

Correspondencia: Dr. R. Jover Martínez.
Unidad de Gastroenterología. Hospital General Universitario de Alicante.
Pintor Baeza, 12. 03010 Alicante. España.
Correo electrónico: jover_rod@gva.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en nuestro medio y constituye la segunda causa de cáncer en varones y mujeres. El CCR reúne características que hacen de él una entidad ideal para el establecimiento de medidas de cribado, dado que se trata de un problema frecuente, con una historia natural bien conocida y con una fase premaligna, el pólipos adenomatosos, prolongada y fácilmente tratable. Pese a ello, el cribado del CCR está lejos de ser una realidad en el momento actual, no sólo en España, sino en la mayoría de los países de nuestro entorno. Uno de los principales motivos para que se haya frenado el desarrollo del cribado del CCR es la dificultad para encontrar una prueba ideal que sea capaz de detectar eficazmente la lesión premaligna, fácil de realizar y aceptable para médicos y pacientes. Se han estudiado diferentes procedimientos; de ellos, los más aceptados en el momento actual son el test de sangre oculta en heces (TSOH), en sus variantes bioquímicas (test de guayaco) o inmunológicas, la sigmoidoscopia y la colonoscopia total, que constituye el estándar para el diagnóstico del CCR y del pólipos adenomatosos. Otras pruebas diagnósticas, como la colonografía por tomografía computarizada (TC), están adquiriendo gran desarrollo en los últimos años y su futuro como test ideal para cribado de CCR se encuentra pendiente de estudios en marcha en estos momentos. Una vez ha quedado clara la necesidad de establecer programas de cribado y detección precoz de CCR, sólo queda por dilucidar cuál de las estrategias de cribado es la mejor, y éste es el objeto de algunas de las comunicaciones presentadas en la DDW de 2008.

A la hora de hablar del cribado y la detección precoz del CCR, debemos establecer dos tipos de población, según su riesgo de contraer la enfermedad: la población de riesgo medio y la población de riesgo alto. Los principales factores de riesgo de CCR conocidos son la edad y los antecedentes familiares y personales de CCR. Se entiende por población de riesgo medio la que carece de antecedentes familiares y personales de CCR, y en ella se recomienda establecer medidas de cribado de CCR a partir de los 50 años. El conjunto de individuos con antecedentes familiares o personales

de CCR constituye la población de riesgo alto. El establecimiento de medidas de prevención en esta población es de especial importancia, así como las medidas diagnósticas encaminadas a la correcta identificación de individuos con síndromes de CCR hereditario. Diversos estudios presentados este año en la DDW se han centrado en la caracterización del riesgo dependiente de los antecedentes familiares y en el manejo correcto de los individuos pertenecientes a familias con síndromes de CCR hereditario.

CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL EN POBLACIÓN DE RIESGO MEDIO

Varios trabajos presentados tuvieron como objetivo la comparación entre diferentes estrategias de cribado en población de riesgo medio. En el momento actual el método de cribado de CCR más empleado en programas poblacionales es la detección de sangre oculta en heces. Un estudio holandés¹, recientemente publicado en su forma completa², compara el método tradicional (test bioquímico de guayaco) con un nuevo método inmunológico mediante un ensayo clínico aleatorizado en el que se incluyó a 20.623 individuos entre 50 y 75 años. La tasa de participación fue significativamente mayor para el test inmunológico (el 47 frente al 60%). Asimismo el número de casos de cáncer y de adenoma avanzado encontrados fue superior con el test inmunológico. En cambio, no hubo diferencias en el valor predictivo positivo, el número de pruebas necesario para detectar un cáncer ni la especificidad. El porcentaje de la prevalencia de CCR detectado por el test inmunológico fue el doble que con el test bioquímico en una sola ronda de cribado, lo que confirma su superioridad. Un segundo estudio, procedente de otro grupo holandés³, evalúa uno de los aspectos clave en el éxito de un programa de cribado, la adherencia. En ese estudio aleatorizado, que incluyó a 15.000 personas, se compara la tasa de adherencia a tres estrategias diferentes de cribado: el TSOH bioquímico, el TSOH inmunológico y la sigmoidoscopia. La tasa de aceptación del cribado fue superior con el test inmunológico (58%) que con el test de guayaco (49%). La peor tasa de aceptación fue para la sigmoidoscopia (32%). Las mujeres mostraron una mayor tasa de participación que los varones para los TSOH. En cambio la aceptación de la sigmoidoscopia entre los varones fue mayor. Otros factores predictivos de baja participación en programas de sangre oculta en heces fueron la edad más joven (50-55 años) y un bajo nivel socioeconómico. Ambos estudios coinciden en concluir que el TSOH inmunológico consigue una mayor tasa de participación en el programa de cribado, probablemente debido a su modo de realización más sencillo, con una única toma de muestra.

El objetivo de otro estudio, esta vez norteamericano, fue comparar TSOH con colonoscopia directa en el cribado del CCR⁴. Se trata de un estudio observacional, en el que, a una población de veteranos asintomáticos y mayores de 50 años del hospital Hines de Chicago, se ofrecía cribado con test de guayaco al tiempo que se ofrecía la realización de una colonoscopia. A todos los individuos que así lo deseaban

se les realizó una colonoscopia de cribado, independientemente del resultado de su TSOH. Los individuos con un TSOH positivo eran activamente requeridos para la realización de colonoscopia. A 312 individuos se les realizó colonoscopia tras TSOH positivo, mientras que 4.275 recibieron cribado con colonoscopia directa. Se detectó CCR en el 8% de las personas con TSOH positivo y en el 1,5% de aquellos a quienes se realizó colonoscopia. Sin embargo, el dato más llamativo de este estudio observacional fue que la tasa de CCR avanzado (estadio III y IV) detectada con colonoscopia fue del 7%, frente al 28% de los detectados con TSOH. De este 28%, el 70% había fallecido a los 18 meses. En el análisis de los sujetos a los que se practicó colonoscopia tras un TSOH negativo, se observó que en un 53% de los casos de CCR el TSOH no había detectado sangre oculta. Este estudio muestra una clara superioridad de la colonoscopia sobre el TSOH a la hora de prevenir CCR avanzado, pero el diseño del estudio, meramente observacional y sin aleatorización, es una importante limitación. Otro estudio observacional coreano evaluó la prevalencia y los factores de riesgo de contraer neoplasia colónica en una cohorte de 756 individuos de riesgo medio, entre 55 y 74 años de edad, a los que se había practicado previamente una colonoscopia de cribado y se invitó a una nueva colonoscopia de seguimiento 5 años después⁵. En 511 individuos se practicó esta segunda colonoscopia en una media de 5,5 años desde la colonoscopia basal. Se detectaron pólipos adenomatosos en un 29,9% de los individuos, pero adenomas avanzados en sólo un 3,3%. Únicamente se dio 1 caso de cáncer de intervalo 14 meses después de la colonoscopia inicial. En sólo el 1,5% de los sujetos sin pólipos al inicio se encontró adenoma avanzado en el seguimiento, lo que da un número que es necesario cribar (NNC) de 66,8 individuos para encontrar un adenoma avanzado. Los individuos con uno o dos adenomas en la colonoscopia basal no tenían un mayor riesgo de adenoma avanzado al final del seguimiento (RR = 1,7; IC del 95%, 0,3-9,1); en estos sujetos el NNC fue 35. En cambio, entre los sujetos que tenían tres o más adenomas en la colonoscopia basal el NNC es de 5,5 y el riesgo de presentar adenoma avanzado es significativamente superior (RR: 9,7; IC 95%: 1,04-89,8). Asimismo, la presencia de adenoma avanzado en la colonoscopia basal confiere un mayor riesgo de que se produzca esta lesión en el seguimiento (RR = 14,3; IC del 95%, 4,0-51,4), con NNC = 4,8. Los autores concluyen que el riesgo de adenoma avanzado a los 5 años de una colonoscopia total normal o con uno o dos adenomas es muy bajo. Sin embargo, los pacientes con adenomas avanzados o con tres o más adenomas en la colonoscopia basal deben recibir colonoscopias de vigilancia más precoces.

En otro estudio holandés se realizó un análisis de coste-efectividad en el que se comparó TSOH anual, sigmoidoscopia cada 5 años y colonoscopia cada 10 años, mediante dos modelos de microsimulación⁶. En una cohorte de individuos de 65 años, asumiendo una tasa de participación del 100% para todas las estrategias de cribado, la colonoscopia sería la estrategia que conseguiría una mayor reducción de la incidencia de CCR, que llegaría al 53%, un 5-10% más que las demás medidas de cribado. Pese a los costes que

esta estrategia supondría, el coste creciente del tratamiento del CCR haría que un cribado basado en colonoscopia fuera la estrategia significativamente más coste-efectiva y que más dinero sería capaz de ahorrar.

Varios estudios evaluaron el papel de la colonografía virtual en el cribado del CCR. En un estudio del grupo de la Universidad de Wisconsin, se comparó el cribado con colonoscopia óptica ($n = 942$) y la colonografía por TC (CTC) ($n = 848$) en individuos de riesgo medio⁷. En el grupo de colonoscopia todos los pólipos fueron extirpados, mientras que en el grupo de CTC los pólipos > 10 mm fueron remitidos para polipectomía endoscópica, a los pólipos de 6-9 mm se les ofreció polipectomía o CTC de seguimiento en 3 años y los pólipos < 5 mm no fueron informados. Los autores encuentran que la tasa de detección y tratamiento de adenomas fue significativamente superior con la colonoscopia, a expensas, fundamentalmente, de adenomas < 10 mm. Pese a ello, no hubo diferencia en la detección de adenomas avanzados (colonoscopia, 10/942; CTC, 3/848; $p = 0,07$). Un segundo estudio del grupo de la Universidad de Indiana tenía como objetivo evaluar las guías del Colegio Americano de Radiólogos (ACR) acerca del manejo de los pólipos subcentimétricos encontrados en la CTC⁸. En éstas se recomienda que los pólipos < 5 mm no sean reportados y que con pólipos entre 6-9 mm se ofrezca CTC de seguimiento a los 3 años en lugar de polipectomía endoscópica. En el estudio se determina, de forma retrospectiva, el impacto que estas recomendaciones hubieran tenido en la resección de adenomas de alto riesgo. Se incluyó información acerca de 5.079 pacientes con al menos 1 pólipos. Los autores encuentran que, si en estos pacientes se hubiera realizado CTC en lugar de colonoscopia y se hubieran seguido las mencionadas recomendaciones del ACR, asumiendo un 100% de sensibilidad de la CTC para pólipos > 5 mm, nada menos que un 29% de los pacientes con adenomas de alto riesgo habrían sido interpretados como normales. Ambos estudios muestran la superioridad de la colonoscopia óptica sobre la virtual en la detección de adenomas < 10 mm. En este mismo sentido, la importancia práctica de estos adenomas y el porcentaje de ellos que puedan albergar histología avanzada fue el objeto de otros estudios. En uno de ellos se evaluaron retrospectivamente todas las colonoscopias realizadas en 5 años en una única unidad de endoscopia⁹. Fueron analizados 5.788 pólipos, de los que un 69% eran diminutos (< 6 mm), un 18% eran pequeños (6-9 mm) y un 13% eran ≥ 10 mm. Un 1,9% de los pólipos diminutos y un 5,9% de los pequeños tenían histología avanzada. Del total de pólipos con histología avanzada, un 20,3% eran diminutos y un 17,1% eran pequeños. Estos resultados confieren importancia histológica a los pólipos < 10 mm y podrían poner en duda la idoneidad de la CTC para el cribado poblacional del CCR.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL EN POBLACIÓN DE ALTO RIESGO

Aunque tener antecedentes familiares de CCR es un conocido factor de riesgo de adenomas de colon y CCR, el papel

exacto de la historia familiar a la hora de establecer estrategias de cribado no se ha clarificado suficientemente. En concreto, en los casos en que los antecedentes familiares no son muy prominentes, existen dudas sobre si deben ser cribados como población de riesgo medio o de riesgo alto. Varios estudios evaluaron cuál es el valor real del cribado en personas con antecedentes familiares de CCR, en ausencia de un síndrome de cáncer hereditario. En una de las comunicaciones, se presentó un estudio prospectivo cuyo objetivo era valorar el impacto de la historia familiar de CCR en la prevalencia de adenomas avanzados en las colonoscopias de cribado¹⁰. Se incluyó a 4.377 individuos asintomáticos de entre 40 y 89 años a los que se realizó colonoscopia de cribado. Los autores observaron que los antecedentes de CCR en un solo familiar en primer grado no predecían una mayor prevalencia de adenoma avanzado (OR = 1,22; IC del 95%, 0,8-1,86). El riesgo de tener un adenoma avanzado sólo aumentó de manera significativa cuando la historia familiar era de dos familiares en primer grado con CCR (OR = 5,42; IC del 95%, 1,77-16,6). Otro estudio español, del grupo del Hospital Clínico de Zaragoza, evaluó prospectivamente el rendimiento diagnóstico de la colonoscopia en el cribado de familiares en primer grado de pacientes con CCR¹¹. Se realizaron colonoscopias de cribado a 1.408 familiares en primer grado de pacientes con CCR en el programa de clínicas de alto riesgo de Aragón. Se encontraron adenomas avanzados en el 15% de los individuos cribados. El 41% de los adenomas avanzados se encontraban en el colon derecho. Los principales factores de riesgo de hallar estas lesiones fueron la edad y el sexo masculino, lo que podría tener implicaciones en las recomendaciones de cribado para familiares en primer grado de pacientes con CCR, en especial en mujeres jóvenes, que podrían obtener menor beneficio de estas medidas.

En lo referente al manejo de los síndromes de cáncer hereditario, un estudio del Hospital MD Anderson de Houston revisó el manejo no quirúrgico de la poliposis adenomatosa familiar atenuada¹². Los autores notificaban la evolución de un grupo de 21 pacientes con mutación demostrada en el gen *APC* en el 43% de ellos. Los pacientes habían sido seguidos durante una media de 13,2 años y habían recibido una media de 6 colonoscopias. De los 21 sujetos, 16 habían llevado quimioterapia con celecoxib o sulindac. Ninguno de estos 21 pacientes tuvo carcinoma invasivo. Los autores concluyen que existe un grupo de pacientes con formas atenuadas de poliposis adenomatosa familiar que pueden ser manejados endoscópicamente. Otro estudio holandés, del grupo de Lovaina, tenía como objetivo la evaluación del riesgo de CCR en una cohorte de pacientes con síndrome de Lynch que se encontraban bajo vigilancia¹³. Estudiaron a 721 pacientes portadores de mutación en uno de los genes reparadores del ADN, con una media de seguimiento de 65 meses. Con las medidas de vigilancia, sólo 32 de los pacientes tuvieron CCR (4,4%), con un riesgo acumulativo del 10% a los 10 años de seguimiento. Se diagnosticó en estadio I al 78% de los pacientes. Los varones tenían más riesgo que las mujeres, y los portadores de mutación en los genes *MLH1* o *MSH2*, más que los que tenían mutado el gen *MSH6*. El 93% de los CCR de-

tectados en el periodo de vigilancia de 2 años fueron cánceres locales. Finalmente, en otro estudio también holandés, de la Universidad Erasmus de Rotterdam, se evaluó si los pacientes con CCR que cumplían alguno de los criterios de Bethesda eran correctamente manejados con la realización de análisis de inestabilidad de microsatélites¹⁴. Se incluyó a 1.882 pacientes diagnosticados de CCR, de los que 173 (9%) cumplían alguno de los criterios de Bethesda. Sólo en un 13% de estos pacientes se realizó análisis de inestabilidad de microsatélites. El criterio que más frecuentemente llevaba a la realización de este estudio era la edad < 50 años. La marcada infrautilización del análisis de inestabilidad de microsatélites hace pensar en un más que posible infradiagnóstico del síndrome de Lynch en esta población.

CONCLUSIONES

El TSOH inmunológico es capaz de detectar más casos de adenoma avanzado o CCR que el tradicional test de guaiaco. Además, con esta modalidad se consigue una mayor tasa de participación en los programas de cribado poblacional.

El cribado con colonoscopia directa detecta CCR en estadios más precoces que el TSOH. Además, modelos de simulación muestran que esta modalidad de cribado reduciría la incidencia de CCR más que otras y sería, por ello, la estrategia más coste-efectiva.

Tras una colonoscopia normal, el riesgo de adenoma avanzado a los 5 años es mínimo. Sin embargo, este riesgo es moderadamente elevado si en la colonoscopia basal había tres o más adenomas o algún adenoma avanzado.

El cribado con colonoscopia óptica detecta más pólipos que el realizado con colonografía por TC. La mayor parte de esta diferencia se debe a la capacidad de detectar pólipos < 1 cm. Aproximadamente la tercera parte de los adenomas avanzados diagnosticados y extirpados endoscópicamente no habrían sido detectados si se hubiera realizado colonografía por TC.

El hecho de tener un solo familiar en primer grado con CCR no predice una mayor prevalencia de adenomas avanzados en pacientes asintomáticos sometidos a cribado con colonoscopia. En esa población, los principales factores de riesgo de adenomas avanzados son la edad y el sexo masculino.

Los pacientes con formas atenuadas de poliposis adenomatosa familiar pueden ser manejados endoscópicamente con seguridad, siempre que sea clínicamente factible.

La vigilancia endoscópica consigue que sólo un 4,4% de los pacientes con síndrome de Lynch, portadores de mutaciones en genes reparadores de ADN, presenten cáncer colorrectal. Además, en estos casos el cáncer suele ser diagnosticado en estadios muy precoces. Sin embargo, el cumplimiento de los algoritmos de diagnóstico de síndrome de Lynch, con realización de estudio de inestabilidad de microsatélites en casos de CCR que cumplan alguno de los

criterios de Bethesda, es muy escaso, lo que indica un muy probable infradiagnóstico de esta entidad.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Rossum L, Van Rijn AF, Laheij R, Verbeek AL, Van Oijen MG, Fockens P, et al. Randomized study comparing the test performance of a guaiac-based fecal occult blood test with an immunochemical fecal occult blood test for colorectal cancer screening in a screening population. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A619.
2. 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.
3. Hol L, Van Leerdam ME, Van Ballegooijen M, Van Vuuren A, Reijerink-Verheij JC, Van der Togt AC, et al. Attendance to screening for colorectal cancer in the Netherlands: Randomized controlled trial comparing two different forms of fecal occult blood tests and sigmoidoscopy. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A621.
4. Sauer M, Sontag SJ, Schnell TG, Leya J. Mandated screening of all veterans for colorectal cancer: the FONT versus the C-scope. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A260.
5. Leung WK, Lau JY, Suen BY, Wong G, Chow DK, Lai L, et al. Colonoscopic screening at 5-year after initial examination in average risk subjects: a prospective study. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A623.
6. Zaufer AG, Landrosp-Vogelaar I, Wilschut J, Knudsen AB, Allen JI, Brill JV, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopy is the most likely screening strategy to offset escalating treatment costs. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A1010.
7. Benson ME, Dureja P, Gopal DV, Reicheldefer M, Kim DH, Pickhardt PJ, et al. A comparison of overall adenoma detection and recovery rate of optical colonoscopy and CT colonography. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A439.
8. Rex DK, Overhiser A, Chen S. American College of Radiology recommendations for CT colonography interpretation: implication for resection of high risk adenoma findings. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A878.
9. Sharma S, Ata A, Richter S. The characteristics of small and diminutive colorectal polyps as seen on conventional colonoscopy. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A424.
10. Tsai F, Strum W. Family history of single first-degree relative with colorectal cancer does not predict increased risk of advanced adenomas on screening colonoscopy in southwestern US population. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:A272.
11. Ferrández A, Sainz R, Lanas AI. Risk of neoplasia in first-degree relatives of patients with colorectal cancer. Results of a prospective region-wide colonoscopy screening program. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:S1129.
12. Lynch PM, Saraiya DS. Non-surgical management of attenuated familial adenomatous polyposis: results of a long-term surveillance program. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:S1029.
13. Vasen HF, Nagengast FM, Van Kouwen M, Langers A, Poley JW, Cats A, et al. The outcome of longterm surveillance of Lynch syndrome families in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:T2031.
14. Van Lier M, De Wilt J, Wagemaekers J, Damhuis R, Kuipers EJ, Van Leerdam. Poor compliance with MSI-analysis in patients with colorectal cancer at high risk for Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2008;134 Suppl 1:T2040.