

Cribado del cáncer colorrectal mediante test de sangre oculta en heces

El cáncer colorrectal (CCR) constituye un problema de salud pública a escala mundial. Tanto en Europa como en la mayoría de los países desarrollados representa el segundo cáncer más frecuente en ambos sexos y la segunda causa de muerte por cáncer.

La principal variable que condiciona su pronóstico es el estadio en el momento del diagnóstico: los tumores limitados a la pared del colon (estadio I) tienen una supervivencia a cinco años superior al 80%, mientras que si existe enfermedad metastásica esta cifra es inferior al 5%. Por otra parte, a pesar de los innegables avances en los tratamientos quirúrgicos (1) y oncológicos, las tasas de supervivencia en estadios avanzados no se han modificado de forma sustancial en los últimos años (2). En las últimas dos décadas se han realizado importantes esfuerzos para definir estrategias de cribado que permitan prevenir su aparición, mediante la detección precoz de sus lesiones precursoras (los pólipos adenomatosos), o al menos su diagnóstico en etapas tempranas asociadas a un mejor pronóstico.

La implementación de programas de cribado a gran escala presenta importantes retos. Su coste debe ser asumible para el sistema sanitario y su impacto sobre la salud de la población debe ser de una magnitud suficiente para justificar la inversión en un contexto de recursos económicos limitados. En este punto es fundamental demostrar que su aplicación se traduce en un aumento real de la supervivencia. Este tipo de análisis presenta sesgos inherentes tanto a la modalidad del cribado como a las características de la enfermedad objeto de estudio. El “sesgo por adelanto en el diagnóstico” se debe a que el cribado detecta antes la enfermedad y por lo tanto el periodo de tiempo que transcurre entre el momento del diagnóstico y el fallecimiento es mayor. Esta diferencia puede no ser secundaria a una mejoría real del pronóstico sino simplemente a que el paciente conoce que está enfermo durante más tiempo. El “sesgo por duración de la enfermedad” ocurre debido a que los enfermos en los que la patología sigue un curso más indolente, y por lo tanto un comportamiento más “benigno”, tienen más posibilidades de ser detectados mediante el cribado, dado que tienen un periodo presintomático más largo. Por el contrario, aquellos en los que el tumor sigue un curso más agresivo suelen detectarse como casos incidentes tras la aparición de los síntomas. En este caso, nuevamente la supuesta mejoría del pronóstico podría deberse a que la enfermedad se comporta de manera distinta en ambos casos y no a la intervención del cribado. Ambos sesgos resaltan la importancia de un diseño cuidadoso de los estudios que permitan extrapolar conclusiones válidas.

La relación coste/eficacia del cribado del cáncer colorrectal ha sido evaluada en numerosos estudios (3-6) que comparan las distintas modalidades de cribado actualmente aceptadas: detección de sangre oculta en heces aislada o asociada a sigmoi-

Editorial

doscopya, colonoscopia y más recientemente colonografía virtual. Todos los estudios muestran el beneficio del cribado con un coste similar al de otros programas de prevención ya instaurados.

Dentro de las diferentes opciones de cribado, los test de sangre oculta en heces (TSOH) fueron los primeros en ser evaluados en ensayos clínicos controlados y los que han recibido una mayor atención, dado que, desde un punto de vista práctico, su bajo coste y la facilidad de su instauración los convierten en una opción atractiva para el cribado del CCR.

El fundamento teórico para la utilización de TSOH se basa en que tanto los cánceres como sus lesiones precursoras pueden sangrar en algún momento de su evolución. En la actualidad se comercializan dos tipos de TSOH: bioquímicos e inmunológicos. Los test bioquímicos se basan en la detección de la actividad de pseudoperoxidasa del grupo Hem, que no es específica de la hemoglobina humana. Por este motivo, sus resultados pueden estar influenciados por la presencia de hemoglobina o mioglobina de origen animal en los alimentos derivados de la carne, así como también por vegetales y frutas con elevada actividad peroxidasa. Por otra parte, los compuestos que contienen vitamina C pueden inducir resultados falsos negativos. Dado su bajo coste, es el tipo de estudio más utilizado y el que ha sido evaluado de una forma más exhaustiva. Como principal característica negativa exhibe una baja sensibilidad, de aproximadamente un 40% para el cáncer y aún inferior (24%) para la detección de adenomas avanzados y carcinoma *in situ* (7). Este último dato es especialmente negativo si tomamos en cuenta que el objetivo del cribado no debe ser sólo la detección precoz del cáncer, sino también su prevención. Una estrategia que combina la realización de TSOH y sigmoidoscopia aumenta la sensibilidad para la detección de neoplasias avanzadas hasta el 75% (8), aunque previsiblemente la incorporación de una prueba invasiva tiene repercusiones negativas sobre la tasa de cumplimiento del cribado.

Hasta el momento se han publicado cinco ensayos controlados que evalúan la eficacia del cribado del CCR mediante TSOH bioquímicos. En el *Minnesota Colon Cancer Control Study* (9), el primer ensayo clínico prospectivo en evaluar la eficacia de un programa de cribado del CCR mediante TSOH, se apreció una disminución acumulada de la mortalidad del 33% en un grupo de voluntarios mediante la realización de test anuales con muestras rehidratadas. En este mismo estudio el beneficio obtenido en un grupo de cribado bienal no alcanzó la significación estadística. Estos datos despertaron un gran interés y motivaron que algunas organizaciones científicas recomendaran el inicio de programas de prevención a gran escala. Sin embargo, la decisión de rehidratar las muestras de heces con el fin de mejorar la sensibilidad del test trajo como consecuencia una disminución muy importante de su especificidad, obligando a que un 38% de la población cribada tuviera que someterse a una colonoscopia. Se ha sugerido, mediante la aplicación de un modelo matemático, que entre un tercio y la mitad del beneficio observado podría no ser secundario al TSOH, sino a la realización de las colonoscopias como producto de la selección al azar de pacientes con lesiones no sangrantes y test falsamente positivos (10). Por otra parte, el hecho de que este estudio se haya realizado en voluntarios introduce un "sesgo de selección", dado que este tipo de población tiene una mayor concienciación e implicación en temas relacionados con la salud, por lo que suelen presentar mejores niveles de salud global y resultados más positivos en ensayos clínicos.

Dos estudios europeos de base poblacional realizados en el Reino Unido y Dinamarca mediante cribado bienal sin rehidratación de las muestras evidenciaron

Editorial

una reducción de la mortalidad del 15 (11) y 18% (12) respectivamente. Un estudio francés más reciente obtuvo con una metodología similar una reducción del 16% (13).

Los test inmunológicos utilizan anticuerpos específicos frente a la globina humana, por lo que sus resultados no están influenciados por factores dietéticos. Su coste es mayor, pero su sensibilidad y especificidad son superiores a la de los test bioquímicos. En estudios en los que se han comparado con colonoscopia se ha descrito una sensibilidad del 27% para neoplasia avanzada (incluyendo cánceres localizados y adenomas mayores de 1 cm) y del 65% para cáncer invasivo, disminuyendo estas cifras en las lesiones proximales (14). Varios estudios con test inmunológicos de nueva generación, que permiten la cuantificación de la hemoglobina fecal, evidenciaron una sensibilidad superior al 75% para la detección de adenomas avanzados y aún superior para el cáncer (15). Un estudio reciente con este tipo de test ha conseguido una sensibilidad del 94% para la detección de cáncer y del 67% para pólipos avanzados, con una especificidad superior al 90% (16). Un beneficio adicional de los test cuantitativos es que permiten fijar la positividad del test a un nivel predefinido de hemoglobina fecal, permitiendo así ajustar su sensibilidad a un nivel acorde a los recursos asignados al cribado. Aunque no existen estudios que hayan evaluado de forma aleatorizada su impacto sobre la supervivencia, su mejor comportamiento con respecto al de los test de base bioquímica permiten deducir una ventaja en este aspecto.

Algunos grupos han estudiado una estrategia que combina la realización secuencial de test bioquímicos de alta sensibilidad y test inmunológicos “de confirmación” en los casos positivos, apreciándose una disminución del número de falsos positivos con respecto a la utilización aislada de cualquiera de los dos test a expensas de una disminución modesta de la sensibilidad (17).

Aunque existe una importante heterogeneidad en el diseño de los estudios previos con respecto a la rehidratación de las muestras, el tipo de población del estudio y la conducta a seguir en el caso de un resultado positivo del TSOH (repetición del test bajo restricciones dietéticas o realización de colonoscopia), el peso de la evidencia es suficiente para demostrar un beneficio claro en términos de supervivencia. Por otra parte, la proporción de casos detectados en estadios precoces es superior en la población cribada con respecto a la población control de forma consistente en todos los estudios.

Los programas de cribado basados en TSOH no sólo han demostrado una mejora en la supervivencia, sino también una disminución de la incidencia del CCR. El seguimiento durante 18 años del grupo de pacientes del estudio de Minnesota ha revelado una disminución de la incidencia de CCR tanto en el grupo de cribado anual como bienal (18).

En los últimos años se han desarrollado varios tipos de test capaces de detectar mutaciones del ADN de los colonocitos exfoliados en las heces, sin embargo con sus niveles actuales de sensibilidad y especificidad y su mayor coste no representan una ventaja con respecto a los test bioquímicos o inmunológicos (19).

Las tasas de seguimiento del cribado del CCR son bajas en la mayoría de los ensayos realizados y sensiblemente peores de las que presentan otros programas de prevención del cáncer. En el caso específico del cribado mediante TSOH, este hecho afecta negativamente el cociente coste/eficacia, dado que su relativa baja sensibilidad exige su repetición periódica para conseguir un impacto en la supervivencia. Los motivos de esta baja participación han sido evaluados en varios estudios (20,21), que evidencian la importancia del conocimiento de los programas de criba-

Editorial

do por médicos y pacientes, el nivel sociocultural y económico que condiciona en algunos medios el acceso a la asistencia sanitaria, así como también la percepción de que las exploraciones relacionadas con la esfera gastrointestinal son dolorosas o embarazosas (22). Entre las estrategias planteadas para mejorar las tasas de cumplimiento están las campañas de divulgación dirigidas a la población general y cambios en la metodología del propio cribado, tales como el envío de una segunda invitación a las personas que no contestan la primera notificación o el envío por correspondencia del TSOH junto a la carta de invitación (23).

En este número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* Navarro y cols. (24) describen los hallazgos endoscópicos tras dos rondas completas de un programa piloto de cribado del CCR realizado en Cataluña. En dicho programa se utiliza un TSOH bioquímico sin rehidratación de las muestras y sin restricción dietética inicial. En los casos “débilmente positivos” se adoptó como estrategia la repetición del test tras una dieta específica y la realización de colonoscopia en los pacientes en los que este segundo test es positivo.

Este importante estudio, realizado sobre una amplia base poblacional, confirma la factibilidad de la implementación de programas de cribado del cáncer colorrectal en nuestro medio. Probablemente el aspecto de mayor trascendencia del estudio es el porcentaje de pacientes diagnosticados en estadio I en el grupo de cribado (41,7%), muy superior al de los casos incidentes diagnosticados en el hospital de referencia del área evaluada (11%). Aunque el estudio no está diseñado de forma específica para evaluar este efecto, cabe esperar que este mayor porcentaje de casos diagnosticados en estadios potencialmente curables tenga un impacto positivo en la supervivencia.

En concordancia con otras series previas, la tasa de participación de la población es baja: un 17% en la primera ronda y un 22% en la segunda, siendo también significativo el hecho de que el 33% de las personas cribadas en la primera ronda no participó en la segunda. Dado que, como se mencionó previamente, los resultados del cribado dependen en gran medida tanto de una alta tasa de participación inicial como de un seguimiento adecuado, es probable que este hecho afecte de forma negativa el rendimiento global del programa.

Uno de los aspectos más controvertidos es si debe aplicarse una estrategia de cribado diferenciada en función del sexo. El trabajo de Navarro y cols. aporta nuevos datos al revelar que el número de neoplasias avanzadas detectadas en hombres duplica al de las mujeres, por lo que futuros estudios deberán evaluar la posibilidad de introducir cambios en las recomendaciones actuales de cribado en ambos sexos.

La mayoría de las muertes por cáncer colorrectal pueden prevenirse y existe un elevado grado de consenso sobre la necesidad de instaurar programas de cribado del CCR en la población de riesgo intermedio. Está por definir cuál es la estrategia más eficiente, para lo cual será fundamental el desarrollo de test de alta sensibilidad, especificidad y fácil aplicación que permitan mejorar las tasas actuales de seguimiento del cribado. Es importante mejorar el nivel de concienciación de la población sobre los beneficios del diagnóstico precoz y facilitar su acceso a los recursos sanitarios.

J. Díaz Tasende y J. C. Marín Gabriel

*Servicio de Medicina del Aparato Digestivo.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

Editorial

Bibliografía

1. Noguera Aguilar JF, Vicens Arbona JC, Morales Soriano R, et al. Liver resection in metastatic colorectal cancer: A multidisciplinary approach. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97 (11): 786-93.
2. Ruiz Ramos M, Escobar Pujolar A, Hermosín Bono T. Mortality from colorectal cancer in Andalusia: Findings in favour of mass screening. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97 (2): 104-14.
3. Sonnenberg A, Delcò F, Inadomi JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2000; 133 (8): 573-84.
4. Frazier AI, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000; 284 (15): 1954-61.
5. O'Leary BA, Olynyk JK, Neville AM, Platell CF. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening: Comparison of community-based flexible sigmoidoscopy with fecal occult blood testing and colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (1): 38-47.
6. Vijan S, Hwang EW, Hofer TP, Hayward RA. Which colon cancer screening test? A comparison of costs, effectiveness, and compliance. *Am J Med* 2001; 111 (8): 593-601.
7. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 132-41.
8. Lieberman DA, Harford WV, Ahnen DJ, et al. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 345: 555-60.
9. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. For the Minnesota Colon Cancer Control Study. Reducing mortality for colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71.
10. Lang CA, Ransohoff DF. Fecal occult blood screening for colorectal cancer: Is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy? *JAMA* 1994; 271: 1011-3.
11. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1492-7.
12. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-71.
13. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1674-80.
14. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, et al. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005; 129: 422-8.
15. Vilkin A, Rozen P, Levi Z, et al. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2519-25.
16. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 244-55.
17. Greenberg P, Bertario L, Gnauck R, et al. A prospective multicenter evaluation of new fecal occult blood tests in patients undergoing colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1331-8.
18. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603-7.
19. Parekh M, Fendrick AM, Ladabaum U. As test evolve and cost of cancer care rise: Reappraising stool-based screening for colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27 (8): 697-712.
20. Klabunde CN, Vernon SW, Nadel MR, et al. Barriers to colorectal cancer screening: A comparison of reports from primary care physicians and average-risk adults. *Med Care* 2005; 43 (9): 939-44.
21. Dulai GS, Farmer MM, Ganz PA, et al. Primary care provider perceptions of barriers to and facilitators of colorectal cancer screening in a managed care setting. *Cancer* 2004; 100 (9): 1843-52.
22. Brouse CH, Basch CE, Wolf RL, et al. Barriers to colorectal cancer screening: An educational diagnosis. *J Cancer Educ* 2004; 19: 170-3.
23. Church TR, Yeazel MW, Jones RM, et al. A randomized trial of direct mailing of fecal occult blood tests to increase colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (10): 770-80.
24. Navarro M, Peris M, Binefa G, Nogueira JM, Miquel JM, Espinás JA, et al. Hallazgos colonoscópicos del estudio piloto de cribado del cáncer colorrectal realizado en Cataluña. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100 (6): 343-8.