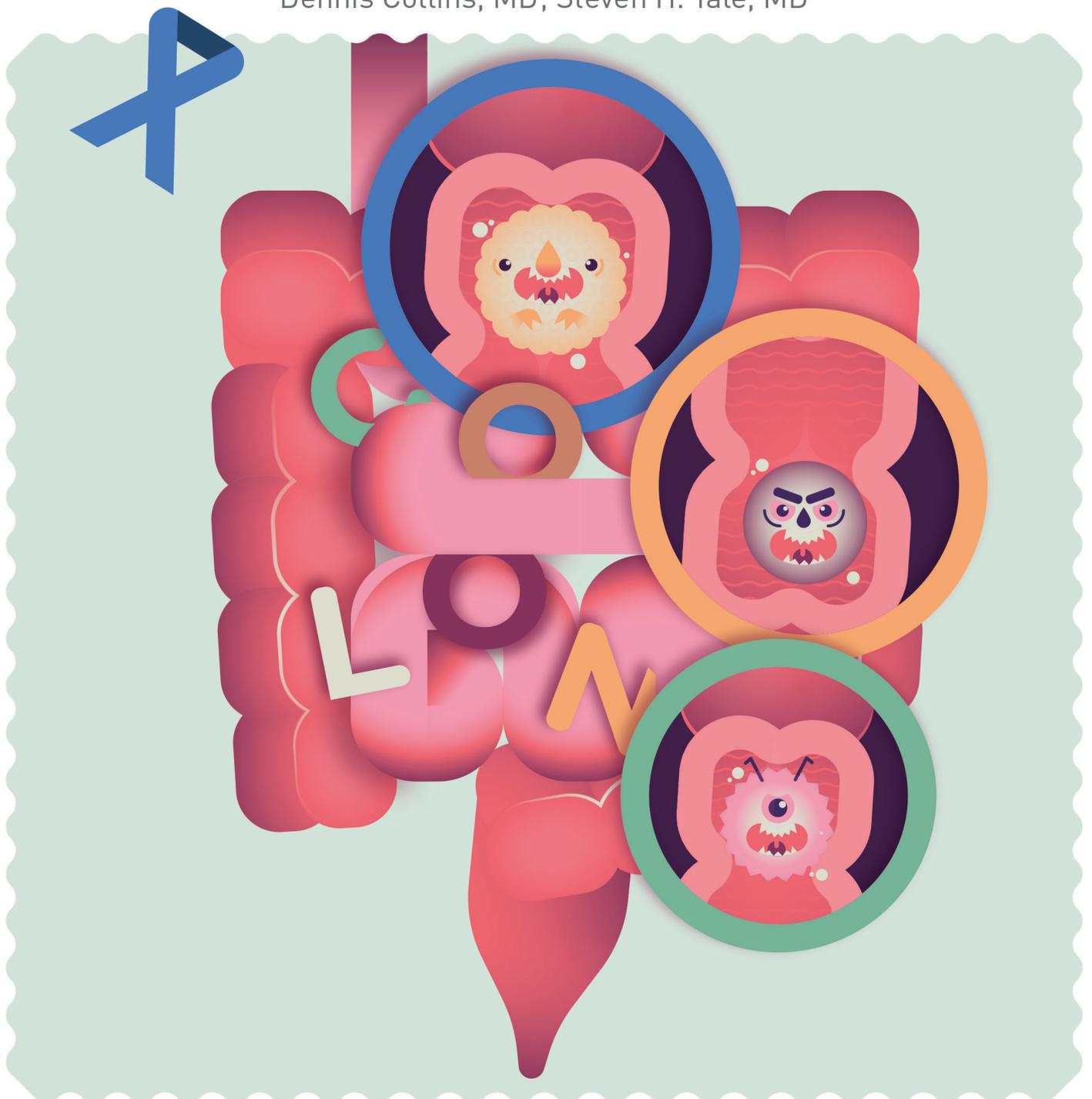


TODO LO QUE DEBERÍAS SABER SOBRE EL CÁNCER DE COLON

Es uno de los tipos de cáncer más frecuente entre la población mundial y es de los pocos tumores que pueden prevenirse o detectarse a tiempo mediante varias pruebas rutinarias.

Christopher Bray, MD, PhD; Lauren N. Bell, PhD; Hong Liang, PhD;
Dennis Collins, MD; Steven H. Yale, MD



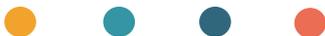
ARTÍCULO

ESTUDIO DE CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Christopher Bray, MD, PhD; Lauren N. Bell, PhD; Hong Liang, PhD; Dennis Collins, MD; Steven H. Yale, MD

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) sigue siendo uno de los tipos más frecuentes de cáncer que se diagnostica e incide, de manera significativa, en la tasa de mortalidad del cáncer, a pesar de los constantes avances su diagnóstico y en los tratamientos. Se pueden prevenir diversas manifestaciones del CCR mediante un diagnóstico precoz y con un cribado ordinario, en caso de que se detecten y extirpen las lesiones precancerosas antes de que se conviertan en malignas o produzcan metástasis. Pese a las diversas iniciativas para mejorar las tasas de detección del cáncer colorrectal, al menos el 40 % de los adultos aptos no cumplen con las directrices de cribado. Existe una nueva generación de pruebas diagnósticas moleculares no invasivas de gran sensibilidad y especificidad que pueden mejorar exponencialmente las tasas de detección sistemática gracias a una óptima estratificación del riesgo en pacientes que se podrían beneficiar de técnicas más agresivas. Este artículo presenta varias directrices y métodos que actualmente están disponibles para la detección sistemática del cáncer colorrectal, resume las razones por las que utilizar innovadoras pruebas diagnósticas moleculares para la detección y prevención del cáncer colorrectal y analiza las técnicas de cribado y los intervalos más adecuados en grupos de población con riesgos diferentes.



INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tipo más frecuente de cáncer que se diagnostica en EEUU y la segunda causa de defunción en dicho país. En el año 2013, se diagnosticaron 136.119 casos y 51.813 personas fallecieron a causa del cáncer colorrectal en Estados Unidos¹. El riesgo acumulado a lo largo de la vida de sufrir el cáncer de colon es 1 de cada 20 en hombres y 1 de cada 22 en mujeres². La tasa de mortalidad del cáncer de colon han disminuido en Estados Unidos lo que se debe, principalmente, al uso de pruebas de cribado que permiten una detección precoz y la extirpación de pólipos colorrectales. Asimismo, en las últimas décadas se han obtenido importantes avances en el tratamiento del cáncer de colon³. No obstante, la tasa de cáncer colorrectal está aumentando en países que históricamente tenían una baja incidencia como es el caso de Japón, Corea, China y en algunas zonas de Europa Ori-

ental⁴. Es probable que el aumento de la incidencia en estas zonas geográficas se deba a la occidentalización de la dieta a nivel mundial, la obesidad, el tabaco, el consumo de alcohol, la falta de actividad física, la inestabilidad en el microbioma y las sustancias cancerígenas presentes en la comida⁵⁻¹⁰.

El objetivo del presente artículo es exponer las recomendaciones y métodos disponibles en la actualidad para la detección sistemática del cáncer colorrectal y analizar/explicar/considerar/estudiar, tanto las innovadoras pruebas de diagnóstico molecular para el cáncer colorrectal, como las técnicas e intervalos de detección en varios grupos de población. Con el propósito de recopilar información para este artículo, hemos buscado directrices de cribado actuales para el cáncer colorrectal, artículos similares y bibliografía relacionadas usando la base de datos de PubMed.

Afiliaciones de los autores: Department of Internal Medicine and Graduate Medical Education, North Florida Regional Medical Center, Gainesville, Fla (Bray, Bell, Liang, Yale); Digestive Disease Associates, Gainesville, Fla (Collins).

Autores para la correspondencia: Christopher Bray, MD, PhD, North Florida Regional Medical Center, Department of Internal Medicine and Graduate Medical Education, 6500 WNewberry Road, Gainesville, FL 32605; email:



DIRECTRICES DE CRIBADO COLORRECTAL

La colonoscopia y otras técnicas de cribado han ayudado a disminuir la tasa de mortalidad por cáncer de colon mediante la identificación y la extirpación precoz de pólipos precancerosos¹¹. Con la aparición de nuevas tecnologías moleculares y gracias a un mayor conocimiento de los cambios moleculares que originan cáncer, los nuevos métodos resultan prometedores para los pacientes con riesgo de estratificación, ya que determinan aquellos que podrían beneficiarse de prue-

bas de detección más intervencionistas¹². Es importante destacar que, en junio de 2016, el Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU. (USPSTF) publicó unas directrices recientes donde se ha confirmado que, en el caso del cáncer colorectal, el cribado resulta insuficiente en adultos asintomáticos con riesgo moderado con edades comprendidas entre los 50 y los 75 años, a pesar de que se han demostrado ciertos beneficios¹³.

Tabla 1. Comparación de varias recomendaciones de cribado emitidas por distintas organizaciones para pacientes asintomáticos con riesgo moderado

Institución	Año	Edad para comenzar el estudio (años)	Edad para interrumpir el estudio (años)	Pruebas recomendadas para la prevención del cáncer y pruebas por intervalos/procedimientos	Pruebas recomendadas para la detección del cáncer y pruebas por intervalos/heces	Método de cribado preferido	Ref.
Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU. (USPSTF)	2016	50	75	Colonoscopia. Cada 10 años Sigmoidoscopia flexible. Cada 5 años Sigmoidoscopia flexible con FIT. Sigmoidoscopia cada 10 años, FIT cada año. Colonografía por TC. Cada 5 años	FOBT (1 año) FIT (1 año) FIT con prueba de ADN en heces (1 o 3 años)	Ninguno	13
Sociedad Estadounidense del Cáncer. Equipo de Trabajo de varias sociedades de los EE. UU. sobre el cáncer colorrectal y el Colegio Estadounidense de Radiología	2008	50	No especificado	Colonoscopia. Cada 10 años Sigmoidoscopia flexible Cada 5 años Colonografía por TC. Cada 5 años Enema opaco de doble contraste. Cada 5 años	FOBT (1 año) FIT (1 año) Prueba de ADN en heces (intervalo no especificado)	Prevención del cáncer	14



Institución	Año	Edad para comenzar el estudio (años)	Edad para interrumpir el estudio (años)	Pruebas recomendadas para la prevención del cáncer y pruebas por intervalos/procedimientos	Pruebas recomendadas para la detección del cáncer y pruebas por intervalos/heces	Método de cribado preferido	Ref.
Colegio Estadounidense de Médicos	2012	50	75 o personas con una esperanza de vida < 10 años	Colonoscopia. <i>Cada 10 años</i> Sigmoidoscopia flexible. <i>Cada 5 años</i> Prueba de ADN en heces <i>Intervalo no especificado</i>	FOBT (1 año) FIT (1 año)	Ninguno	15
Colegio Estadounidense de Gastroenterología	2009	50 (45 para afroestadounidense)	No especificado	Colonoscopia. <i>Cada 10 años</i> Sigmoidoscopia flexible. <i>Cada 5 años</i> Colonografía por TC. <i>Cada 5 años</i>	FIT (1 año) FOBT (1 año) Prueba de ADN en heces (3 años)	Prevención del cáncer (colonoscopia) sobre detección (FIT)	16

Abreviaturas: Ref. (referencia); FOBT (Prueba de sangre oculta en heces); FIT (Prueba de inmunoquímica fecal); TC (tomografía computarizada).

Asimismo, estas directrices indican que, a pesar de que todas las estrategias de cribado descritas más adelante en este artículo tengan distintos niveles de evidencia científica que respalden su utilidad, no existen datos que demuestren los beneficios netos de una prueba en concreto. Además de las directrices del USPSTF, otras asociaciones, incluyendo un proyecto conjunto entre la Sociedad Estadounidense del Cáncer (ACS), el Equipo de Trabajo de varias sociedades de los EE. UU. sobre el cáncer colorrectal y el Colegio Estadounidense de Radiología¹⁴, el Colegio Estadounidense de Médicos (ACP)¹⁵ y el Colegio Estadounidense de Gastroenterología (ACG)¹⁶ han publicado también una serie de directrices

de cribado con el objetivo de llevar a cabo estrategias de prevención y detección del cáncer. Mientras que todas las organizaciones recomiendan la realización de pruebas rutinarias para la detección del cáncer colorrectal a partir de los 50 años en adultos asintomáticos con un riesgo moderado, los métodos de cribado más utilizados, la frecuencia y la edad para interrumpir el estudio son diferentes según cada organización. Las similitudes y las diferencias entre estas directrices se resumen en la Tabla 1. Las directrices de las distintas organizaciones también difieren en la definición de persona de alto riesgo y las estrategias de cribado adecuadas para este tipo de pacientes.



OPCIONES DE DETECCIÓN COLORRECTAL

Como se describe a continuación y en la Tabla 2, han aparecido numerosos procedimientos y técnicas de cribado en laboratorio con sensibilidad variable, especificidad, valores predictivos positivo/negativo y un gran coste que han aumentado la lista de métodos de cribado disponibles para el cáncer colorrectal. La colonoscopia sigue siendo la prueba de detección sistemática del cáncer de colon más empleada debido a su alto grado de sensibilidad y especificidad, así como la facilidad de la extirpación inmediata del pólipo. Por lo tanto, se deduce que sería posible una restricción mayor en las pruebas de imagen, heces o sangre con un método en dos pasos, por el que a los pacientes con una prueba de cribado positiva, se les realizara una colonoscopia. Esto podría causar ciertas inseguridades en la detección precoz y posibles retrasos en el diagnóstico o la pérdida del seguimiento a los pacientes. Además, dada la baja sensibilidad que presentan las pruebas de heces y sangre comparadas con la colonoscopia, podrían no detectarse ni tratarse numerosos pólipos precancerosos. Debido a que el impacto del método en dos pasos representa una incógnita si se basa en el cumplimiento ter-

apéutico por parte del paciente, se debería de tomar una decisión con el médico al respecto antes del estudio de cribado. En concreto, los pacientes deberían ser informados sobre los riesgos y las ventajas del estudio de cribado y sobre cómo se trataría el resultado positivo de una prueba antes del estudio de cribado. Del mismo modo, la consulta de la historia clínica es más fiable para la verificación de los antecedentes del cribado y los intervalos, que el registro de las fechas y de los resultados de colonoscopias anteriores¹⁷.

CRIBADO CON PROCEDIMIENTOS

La colonoscopia se ha usado desde la década de 1970, cuando se utilizó para realizar polipectomías. Las directrices de cribado se aprobaron en la década de 1990 mediante ensayos clínicos comparativos que demostraron que la detección sistemática del cáncer colorrectal con una prueba de sangre oculta en heces (FOBT) seguida de una colonoscopia con un resultado positivo, se había relacionado con una reducción significativa de defunciones a causa de un cáncer de colon^{19,20}.



Tabla 2. Comparación de la sensibilidad y especificidad de varias técnicas de cribado para la detección del cáncer colorrectal ³⁰⁻⁴⁷

Prueba	Muestra	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Disponibilidad	Coste aproximado antes del seguro médico
Colonoscopia	Anatómica	95%	90%	0,4%	>99,99%	Especialista	730-915€*
FOBT	Fecal	70% (64-80%)	92,5% (87-96%) ¹⁸	0,4%	>99,98%	Diagnóstico in vitro	4,6€ ^b
FIT	Fecal	70% (61-91%)	95% (91-98%)	0,6%	>99,98%	Diagnóstico in vitro	20€ ^b
Colonografía por TC	Diagnóstico	89% (84-93%)	75% (59-87%)	0,1%	>99,99%	Radiología	366-730€ ^b
ColonSentry	Sanguínea	72%	70%	0,1%	>99,98%	Prueba desarrollada en laboratorio	>320€ ^c
Pruebas con el gen SEPT9	Sanguínea	67-96%	81-99%	0,1-3,9%	>99,98-99,99%	Prueba desarrollada en laboratorio	>320€ ^c
Cologuard	Fecal	92% (83-98%)	87% (86-87%)	0,3%	>99,99%	Prueba desarrollada en laboratorio	594€ ^d

Abreviaturas: FOBT (Prueba de sangre oculta en heces); FIT (Prueba de inmunoquímica fecal); TC (tomografía computarizada).

A. Casos de cáncer de colon basados en la tasa de prevalencia de 41,9/100 000 (edad ajustada a la población estadounidense en el año 2000) obtenidos de la Sociedad Estadounidense del Cáncer/Asociación de América del Norte de los Registros Centrales del Cáncer en 2015 (<https://cancerstatisticscenter.cancer.org>)

B. Obtenido de la Alliance Colon Cancer: <http://www.ccalliance.org>.

C. Basado en estimaciones generales para las pruebas de amplificación de ADN en heces.

D. Obtenido de la página web de Cologuard: <http://www.cologuardtest.com>



Varios estudios observacionales indicaron que el riesgo de casos de cáncer colorrectal y de mortalidad se reducía de un 30 a un 60 % con una detección sistemática aislada por colonoscopia comparado con una colonoscopia basada en los resultados positivos de la prueba de sangre oculta en heces (FOBT)^{21,22}. En la actualidad, la colonoscopia se considera la prueba más frecuente para el tratamiento y prevención del cáncer colorrectal en los Estados Unidos, por lo que el Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU. (USPSTF) recomienda la detección sistemática mediante colonoscopia en pacientes entre 50 y 75 años^{13,23}. Actualmente, el algoritmo de cribado más frecuente empleado en los Estados Unidos para pacientes con un riesgo moderado implica la realización de una colonoscopia cada 10 años, basado en el crecimiento gradual del ciclo (10-15 años) que la mayoría de los pólipos pequeños tienen para crecer y convertirse en cáncer colorrectal¹¹. Un intervalo reducido del cribado se indica en caso de antecedentes familiares de cáncer colorrectal o cuando se han identificado pólipos de alto riesgo^{24,25}. Pese a las numerosas directrices publicadas, la detección sistemática en EE.UU. se limita aproximadamente al 58 % de hombres y mujeres en riesgo²⁶.

La sigmoidoscopia flexible también está incluida en el cribado colorrectal en las directrices de Estados Unidos, ya que, gracias a esta técnica, se ha reducido la incidencia y la mortalidad del cáncer colorrectal²⁷. Cuando se utiliza este método para el cribado, se recomienda la realización de la sigmoidoscopia flexible cada 5 años en pacientes con riesgo moderado. Este método se ha utilizado principalmente para la detección sistemática en casos donde no es posible una colonoscopia total, ya que los beneficios de la sigmoidoscopia son escasos para el colon distal. Este tipo de limitaciones técnicas pueden deberse a un cáncer obstructivo, grandes asas en el colon, una angulación transversal o la excesiva friabilidad de la mucosa. Desde la década de 1960, la colonoscopia sigue prev-

aleciendo entre las técnicas de cribado endoscópicas dado el desplazamiento gradual del cáncer de colon del lado izquierdo al lado derecho^{28,29}.

En los últimos años, el uso de la colonografía por tomografía computarizada (TC) ha sustituido al enema opaco de doble contraste como la alternativa de detección radiológica a la colonoscopia¹⁶. Sin embargo, la colonografía por TC sigue siendo controvertida y esta técnica no está incluida en el seguro a menos que haya contraindicaciones en otras pruebas de cribado tradicionales para el cáncer colorrectal³⁰. Si se utiliza para el cribado, el intervalo recomendado es de 5 años en pacientes con riesgo moderado, pero este intervalo no es fiable hasta que no estén disponibles algunos datos complementarios³¹. Al igual que ocurre con la colonoscopia, la colonografía por TC necesita un enema de limpieza y una distensión del colon para un estudio óptimo. La técnica en sí es relativamente rápida, leve y no se necesita anestesia o período de restablecimiento tras la prueba. La dosis de radiación es aproximadamente de 4-5 milisievertios (como referencia, una radiografía de tórax con dos proyecciones tiene 0,1 milisievertios), que puede reducirse aún más mediante protocolos asistenciales para reducir la exposición a la radiación³². Lamentablemente, la colonografía por TC no es apta para la extirpación de pólipos simultáneos ni para la determinación de la naturaleza histológica de la lesión, y los resultados de falso positivo/negativo de la colonografía por TC podrían deberse al material residual o a una leve distensión. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones extracolónicas (la mayoría son benignas y no presentan importancia clínica) sirven para producir costes sanitarios y preocupaciones innecesarias, aunque las lesiones clínicas más importantes pueden detectarse de forma precoz en fases menos avanzadas³². Varias investigaciones han indicado una sensibilidad y especificidad variables para lesiones pequeñas <5 mm comparadas con lesiones más grandes >9 mm³⁰.



Tabla 3. Definición de paciente de alto riesgo según las directrices de cribado

Organización	Descripción de paciente de alto riesgo	Otras observaciones	Referencia
Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU.	Antecedentes familiares de CC (primer grado de parentesco con una manifestación precoz del CC o varios familiares de primer grado con CC)	Edad avanzada, sexo masculino y un mayor riesgo de padecer CC en afroestadounidenses)	13
Sociedad Estadounidense del Cáncer, Equipo de Trabajo de varias sociedades de los EE. UU. sobre el cáncer de colon y el Colegio Estadounidense de Radiología	Antecedentes familiares de CC, pólipos o síndrome de poliposis hereditario; antecedentes personales de CC, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn)		14
Colegio Estadounidense de Médicos (ACP)	Factores de riesgo como la edad, ser afroestadounidense, antecedentes familiares de pólipos de CC o enfermedades hereditarias de CC (especialmente antes de los 50 años)	Se debería realizar una valoración crítica por los médicos para determinar el comienzo del estudio de cribado	15
Colegio Estadounidense de Gastroenterología (ACG)	Pacientes con un caso de CC en los antecedentes familiares o que presenten un adenoma en fase avanzada antes de los 60 años o aquellos pacientes que tengan dos casos de CC en los antecedentes familiares o adenomas en una fase avanzada	Los pacientes con un caso de CC en los antecedentes familiares o que presenten un adenoma en fase avanzada a los 60 años o más deben considerarse pacientes de riesgo promedio	16

Abreviaturas: CC (cáncer de colon o colorrectal)



En general, la precisión de la detección de pólipos con una colonografía por TC mejora con el aumento del tamaño del pólipo y es comparable con la colonoscopia tradicional para pólipos de 10 mm o más grandes³¹. Sin embargo, la detección de pólipos planos y de aquellos menores de 10 mm con la colonografía por TC es inferior y debería utilizarse cuando se hayan considerado el resto de opciones de detección sistemática³¹.

CRIBADO CON PRUEBAS ANALÍTICAS

La prueba anual y bienal de sangre oculta en heces (FOBT) y la prueba inmunoquímica fecal (FIT) están disponibles y se suelen utilizar para el cribado del cáncer colorrectal. Estas pruebas detectan a los pacientes de alto riesgo basándose en la presencia de sangre microscópica en las heces y son más rentables que la colonoscopia (véase la Tabla 2). Los pólipos colorrectales suelen ser más friables y, por este motivo, sangran más fácilmente comparados con una mucosa colónica normal, siendo otro método de cribado adecuado para realizar la detección. Tanto la prueba FOBT como la prueba FIT se basan en principios analíticos diferentes ya que la prueba FOBT detecta de forma indirecta la sangre mediante la oxidación peróxida no específica del guayacol que puede verse alterada por la dieta o los medicamentos³³. Por el contrario, en la prueba FIT se utiliza un anticuerpo de la globina que es específico para la detección de la hemoglobina humana³³. Por lo tanto, se deduce que la prueba FIT tiene una mayor sensibilidad y especificidad que la prueba FOBT debido al uso de anticuerpos humanos de la globulina que no se ven alterados por la dieta o los fármacos. Asimismo, aunque la realización de varias pruebas consecutivas de muestras de FOBT aumente la sensibilidad de la prueba, solo es necesaria una muestra para la prueba FIT.

La eficacia del cribado fecal se ha indicado en ensayos clínicos aleatorizados (RCT)²² y en grupos de población donde la colonoscopia es infrutilizada, indicando las pruebas alter-

nativas menos muertes por CCR³⁵. De todas formas, las pruebas de cribado fecales han sido criticadas por su baja sensibilidad pese a su alta especificidad (véase la Tabla 2) y este hecho ha ocasionado ciertas preocupaciones en el ámbito médico sobre la responsabilidad legal por las lesiones no detectadas³⁶. Por consiguiente, el uso de las pruebas FOBT o FIT ha sido limitado para el principal grupo de población en los Estados Unidos. Varios países alrededor del mundo, entre ellos, Australia, Canadá, Francia y España, con recursos insuficientes para la colonoscopia o una baja aceptación del método colonoscópico, emplean estos ensayos, y varios de ellos, dependen exclusivamente de estas pruebas para el estudio de cribado^{22,25}. Es importante tener en cuenta que la falta de disponibilidad o aceptación (distinto de los gastos) suele crear programas de cribado fecales. Datos recientes sugieren que la colonoscopia es un método más rentable comparado con una prueba inicial de FIT para la detección de adenomas, de una neoplasia avanzada y un criterio de valoración compuesto de una neoplasia avanzada o un CCR en estadio 1³⁷.

CRIBADO GENÉTICO

Tanto las alteraciones genéticas como las epigenéticas favorecen la aparición del CCR. Como se describe a continuación, los objetivos de los nuevos métodos de cribado moleculares del CCR incluyen proteínas anormales o la expresión de ARN mensajero, mutaciones genéticas o genes metilados anormalmente presentes en las heces o en secreciones corporales. Estas pruebas se basan en resultados fundamentales como la identificación de la inestabilidad del microsatélite y las islas hipermetiladas del grupo CpG (citosina-fosfato-guanina) en promotores de genes que facilitan la oncogénesis de varios tipos de cáncer incluido el CCR^{38,39}. La hipermetilación de las islas CpG en los activadores génicos pueden silenciar los supresores tumorales. De la misma manera, la hipometilación de elementos genéticos repetitivos pueden originar oncogenes o crear otra



inestabilidad genómica. Otras alteraciones epigenéticas que se han analizado en el CCR afectan a los genes *APC*, *CTNNB1*, *KRAS*⁴⁰, *40BRAF*, *SMAD4*, *TGFBR2*, *TP53*, *PIK3CA*, *ARID1A*, *SOX9*, *FAM123B* y *ERBB2*¹².

Han aparecido nuevas técnicas de cribado moleculares basadas en alteraciones genéticas y epigenéticas que están cambiando el

enfoque del cribado del CCR. En octubre de 2014, los programas sanitarios estadounidenses *Medicare* y *Medicaid* publicaron que proporcionarían una pequeña compensación económica para las pruebas atraumáticas de ADN en heces llevada a cabo por la empresa Exact Sciences (Cologuard) para pacientes de riesgo moderado.

Tabla 4. Enfermedades genéticas que aumentan el riesgo de padecer cáncer colorrectal⁴⁹

Enfermedad	Mutación genética causante	Descripción	Edad recomendada para el comienzo del cribado (Años)	Método de cribado e intervalo recomendado	Otras observaciones
Poliposis familiar adenomatosa (PFA)	Supresor tumoral <i>APC</i>	Desarrollo de numerosos pólipos en la adolescencia; se manifiestan de cientos a miles de pólipos; la edad promedio de la aparición del CC es a los 39 años; el riesgo de padecer CC se aproxima al 100 % a los 45 años	10-12	Colonoscopia o sigmoidoscopia flexible (1 año)	PaciP Pacientes con una ligera mutación [PFA atenuada (AFAP)] caracterizada por el desarrollo de <100 pólipos que necesitan un cribado menos intenso que puede comenzar más tarde y puede repetirse cada 1-2 años
Síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico	Reparación de bases mal emparejadas de los genes <i>LH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MMSH6</i> o <i>PMS2</i> o un gen relacionado <i>EPICAM</i>	Tipo más frecuente de CC hereditario; los tumores muestran inestabilidad en el microsatélite que implican cambios en la longitud si la secuencia nucleotídica se repite en el ADN tumoral; el riesgo de por vida para el CC es del 80 %	20-25 o 10 años antes que el antecedente familiar más precoz	Colonoscopia (1-2 años)	Familias con mutaciones en los genes <i>MHS6</i> o <i>PMS2</i> precisan un cribado menos intenso en el riesgo de padecer CC con un diagnóstico posterior
Poliposis asociada al gen <i>MUTYH</i>	Extirpación de la base reparada del gen <i>MUTYH</i>	Más frecuente en pacientes donde aparecen entre 20 y 99 adenomas; el riesgo de por vida del CC en portadores bialélicos es del 70-75 %	25-30 años	Colonoscopia (1-2años)	



Enfermedad	Mutación genética causante	Descripción	Edad recomendada para el comienzo del cribado (Años)	Método de cribado e intervalo recomendado	Otras observaciones
Síndrome de poliposis juvenil	Supresor tumoral del gen <i>SMAD4</i> y <i>DMPR1A</i>	Desarrollo de cientos de pólipos juveniles en el estómago, intestino, colon y recto; diagnosticado con frecuencia antes de los 20 años; el riesgo de padecer CC alcanza el 68 % a los 68 años	12	Colonoscopia (1-3 años)	
Síndrome Peut-Jeghers	Polaridad celular del gen <i>STK11</i>	Se caracteriza por la formación de pólipos hamatomatosos con pigmentación cutánea y de mucosa; el riesgo de por vida de padecer CC es del 39 %	8	Colonoscopia (variable basada en resultados iniciales)	Aumento complementario del riesgo de padecer cáncer digestivo o extraintestinal
Síndrome de poliposis mixta hereditaria	Desconocido	Originalmente apareció en una gran familia de judíos; afecta a personas que muestran diferentes tipos de pólipos y adenocarcinomas; suele diagnosticarse a los 28 años	20	Colonoscopia (1-2 años)	
Síndrome de poliposis serrada	Desconocido	Predisposición de pólipos serrados y desarrollo del C; el riesgo de por vida de padecer CC es > 50 %	20	Colonoscopia (1-2 años)	



Esta prueba analiza la presencia de sangre (ensayo inmunoquímico para la hemoglobina humana) y de ADN (regiones activadoras metiladas anormalmente de *BMP3* y *NFRG4*, mutaciones del gen *KRAS* y la expresión actina β) en una muestra de heces del paciente que puede indicar la existencia de pólipos precancerosos o cancerosos. Se recomienda realizar la prueba Cologuard cada 3 años en pacientes de riesgo moderado que se ajusten a los parámetros de cribado⁴¹. Presenta varias ventajas, ya que con esta prueba no es necesario ningún tipo de preparación intestinal, puede realizarse en casa rápidamente y sin complicaciones relacionadas con el procedimiento. El precio de la prueba Cologuard es más elevado que la pruebas FIT o FOBT, pero dura menos que una colonoscopia (véase Tabla 2). Además, se ha demostrado que esta prueba selectiva tiene mayor sensibilidad que la prueba FIT^{42,43} y que coincide con la colonoscopia para la detección del CCR. Es probable que esta técnica se integre en un nuevo algoritmo para la rentabilidad de los estudios de cribado si varias compañías de seguro privadas aceptan esta alternativa que sigue creciendo. Varias pruebas moleculares de sangre están disponibles en los Estados Unidos como Quest Diagnostics' ColoVantage, Abbott's mS9, Epi's proColon, y GeneNews' Las pruebas ColonSentry. ColoVantage, mS9, y proColon analizan el gen *SEPT9*. El producto del gen *SEPT9* origina una proteína septina implicada en la citocinesis y presenta la metilación anormal de la región activadora en el tejido del CCR en comparación con el tejido colónico mucoso normal⁴⁴. Las pruebas que analizan el gen *SEPT9* como proColon 2.0 han optimizado los protocolos de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) con un aumento de la sensibilidad. Cabe señalar que, en abril de 2016, la prueba Epi proColon fue la primera prueba genética realizada en sangre aprobada para el cribado del CCR por la FDA¹³. Por el contrario, la prueba ColonSentry analiza el perfil mensajero de ARN de 7 genes (incluidos los genes *ANXA3*, *CLEC4D*, *LMNB1*, *PRRG4*, *TNFAIP6*,

VNN1, y *IL2RB*) que se cree que refleja sutiles alteraciones en la expresión periférica del gen como respuesta a la enfermedad, en lugar de tratar de forma directa al tumor derivado de los biomarcadores^{45,46}. La sensibilidad de la prueba ColonSentry es similar a las pruebas analizadas para la primera generación del gen *SEPT9*. Como se indica en la Tabla 2, las sensibilidades de estas pruebas en las que se analiza la sangre son más bajas que las pruebas del Cologuard o la colonoscopia⁴⁷.

MÉTODOS DE CRIBADO PARA PACIENTES DE MAYOR RIESGO Y DE ALTO RIESGO

Entre los numerosos métodos de cribado e intervalos aceptados para detectar el cáncer, la mayoría son apropiados para pacientes de riesgo moderado. Aproximadamente el 70 % de los casos de CCR se consideran puntuales o de riesgo moderado y suelen manifestarse a los 69 años. Las personas con 1 familiar de primer grado enfermo presentan un riesgo 2-3 veces mayor y las personas con 2 familiares de primer grado enfermos presentan un riesgo 3-4 veces mayor a pesar de que el riesgo de padecer cáncer de colon de por vida es de un 5 %⁴⁸. Las definiciones de mayor riesgo y de alto riesgo según los antecedentes personales, antecedentes familiares y la genética varían según las directrices que se resumen en la Tabla 3. Las directrices de la ACG recomiendan que los pacientes de mayor riesgo y de alto riesgo utilicen la colonoscopia como el método de cribado cuando los resultados negativos realizados con otras técnicas alternativas no sean suficientes para anular la necesidad de realizar una colonoscopia debido a la alta probabilidad resultante de pruebas preliminares. Por lo general, las directrices del ACG recomiendan que el cribado debería realizarse cada 5 años empezando a los 40 años o 10 años antes del primer diagnóstico familiar¹⁶. Los protocolos complementarios, que implican cribados más frecuentes y a edades más tempranas para pacientes de mayor riesgo y de riesgo alto,



también se han publicado en las directrices de cribado de CCR^{14,16}.

El resto de los casos de CCR aparecen en pacientes de alto riesgo con enfermedades genéticas por CCR o enfermedades inflamatorias intestinales¹¹. Las enfermedades específicas que causan un mayor riesgo genético son la PFA (junto con el síndrome de Gardner y el síndrome de Turcot), síndrome de Lynch, cáncer colorrectal hereditario no polipósico,

síndrome polipósico juvenil, síndrome de Peutz-Jeghers y poliposis asociada al gen MYH^{14,48-50}. Como se resume en la Tabla 4, los pacientes que padecen algunas de estas enfermedades necesitan una adaptación de los programas de cribado incluyendo análisis frecuentes y rutinarios. Es probable que muy pronto se identifiquen otras mutaciones familiares con el desarrollo de nuevas pruebas genéticas.

RESUMEN

La colonoscopia y otras técnicas de cribado han contribuido a disminuir la tasa de mortalidad a causa del cáncer de colon mediante la identificación precoz y la extirpación de pólipos precancerosos. La aparición de una variedad de pruebas más modernas y atraumáticas con altos grados de sensibilidad y especificidad junto con las directrices de cribado del equipo estadounidense del USPSTF son el comienzo para cambiar el método de cribado de CCR. En países donde hay escasos recursos económicos y de personal, o en situaciones donde los pacientes se deciden por una prueba menos cruenta, un método en dos pasos es un análisis adecuado y se complementa con prácticas de cribado actuales. Sin embargo, antes de elegir un método de cribado en dos pasos, los pacientes deben ser informados de las ventajas y de los inconvenientes de las opciones de cribado vigentes, así como entender que un resultado positivo los orientaría a pruebas diagnósticas más intervencionales mediante una colonoscopia. Si se cumple el período de latencia, las nuevas estrategias de cribado pueden generar descensos en los costes sanitarios proporcionando métodos selectivos y personalizados para el estudio colonoscópico.

Fondos/Recursos: Ninguno

Revelación del estado financiero: Ninguno

Organizadores/Revisores: Los organizadores y revisores de esta actividad en la revista médica CME declaran no tener ningún conflicto de intereses.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colorectal (Colon) Cancer: Colorectal Cancer Statistics. Centers for Disease Control and Prevention website. <https://www.cdc.gov/cancer/colorectal/statistics/index.htm>. Updated June 20, 2016. Accessed February 8, 2017.
2. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):104-117.
3. Fakhri MG. Metastatic colorectal cancer: current state and future directions. *J Clin Oncol*. 2015;33(16):1809-1824.
4. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):1893-1907.
5. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2029-43 e10.
6. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Colorectal Cancer 2011. <http://www.wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-Cancer-2011-Report.pdf>. Accessed December 27, 2016.
7. Whalen KA, McCullough M, Flanders WD, Hartman TJ, Judd S, Bostick RM. Paleolithic and Mediterranean diet pattern scores and risk of incident, sporadic colorectal adenomas. *Am J Epidemiol*. 2014;180(11):1088-1097.
8. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med*. 2014;12:168.
9. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1599-1600.
10. Nakatsu G, Li X, Zhou H, et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. *Nat Commun*. 2015;6:8727.
11. Winawer SJ. The history of colorectal cancer screening: a personal perspective. *Dig Dis Sci*. 2015;60(3):596-608.
12. Dickinson BT, Kisiel J, Ahlquist DA, Grady WM. Molecular markers for colorectal cancer screening. *Gut*. 2015;64(9):1485-1494.
13. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al; US Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;315(23):2564-2575.
14. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(3):130-160.
15. Qaseem A, Denberg TD, Hopkins RH Jr, et al; Clinical Guidelines of the American College of Physicians. Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):378-386.
16. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):739-750.
17. Tarakji M, Al-Raishouni M, Alame A, Berri RN. Patients' Recollection of Colonoscopy Results: Are They Reliable? *J Am Coll Surg*. 2015;221(4)(suppl 1):S34.
18. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter C, Webber EM, O'Connor E, Smith N, Whitlock EP. *Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016. AHRQ Publication No. 14-05203-EF-1. PMID: 27441328. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed-health/PMH0088816/pdf/PubMedHealth_PMH0088816.pdf. Accessed February 14, 2017.



19. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med.* 1993;328(19):1365-1371.
20. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(12):1106-1114.
21. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ.* 2014;348:g2467.
22. Vleugels JL, van Lanschot MC, Dekker E. Colorectal cancer screening by colonoscopy: putting it into perspective. *Dig Endosc.* 2016; 28(3):250-259.
23. U.S. Preventive Services Task Force. Colorectal Cancer: Screening. Release date: October 2008. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummary-Final/colorectal-cancer-screening>. Accessed December 27, 2016.
24. Lieberman DA; American Gastroenterological A. Colon polyp surveillance: clinical decision tool. *Gastroenterology.* 2014;146(1):305-306.
25. Armaroli P, Villain P, Suonio E, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(suppl 1):S139-152.
26. Sabatino SA, White MC, Thompson TD, Klambunde CN; Centers for Disease Control and Prevention. Cancer screening test use - United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(17):464-468.
27. Holme Ø, Loberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(6):606-615.
28. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, Kapadia AS, Du XL. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol.* 2011;34(6):573-580.
29. Cucino C, Buchner AM, Sonnenberg A. Continued rightward shift of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(8):1035-1040.
30. Pox CP. Controversies in colorectal cancer screening. *Digestion.* 2014;89(4):274-281.
31. Farraye FA, Adler DG, Chand B, Conway JD, Diehl DL, Kantsevoy, SV; American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Technology Committee. Update on CT colonography. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(3 Pt 1):393-398.
32. Yee J, Weinstein S, Morgan T, Alore P, Aslam R. Advances in CT Colonography for Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. *J Cancer.* 2013;4(3):200-209.
33. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(3):131-147.
34. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: randomized trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut.* 2010;59(1):62-68.
35. Van der Steen A, Knudsen AB, van Hees F, et al. Optimal colorectal cancer screening in states' low-income, uninsured populations-the case of South Carolina. *Health Serv Res.* 2015;50(3):768-789.
36. Young GP, Symonds EL, Allison JE, et al. Advances in Fecal Occult Blood Tests: the FIT revolution. *Dig Dis Sci.* 2015;60(3):609-622.
37. Wong MC, Ching JY, Chan VC, Sung JJ. The comparative cost-effectiveness of colorectal cancer screening using faecal immunochemical test vs. colonoscopy. *Sci Rep.* 2015;5:13568.
38. Zou H, Allawi H, Cao X, et al. Quantification of methylated markers with a multiplex methylation-specific technology. *Clin Chem.* 2012;58(2):375-383.
39. Kurzawski G, Suchy J, Debniak T, Kladny J, Lubinski J. Importance of microsatellite instability (MSI) in colorectal cancer: MSI as a diagnostic tool. *Ann Oncol.* 2004;15 (suppl 4):iv283-284.
40. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science.* 1992;256(5053):102-105.



41. Dhaliwal A, Vlachostergios PJ, Oikonomou KG, Moshenyat Y. Fecal DNA testing for colorectal cancer screening: Molecular targets and perspectives. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7(10):178-183.
42. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1287-1297.
43. Ahlquist DA. Multi-target stool DNA test: a new high bar for noninvasive screening. *Dig Dis Sci*. 2015;60(3):623-633.
44. Lofton-Day C, Model F, Devos T, et al. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening. *Clin Chem*. 2008;54(2):414-423.
45. Han M, Liew CT, Zhang HW, et al. Novel blood-based, five-gene biomarker set for the detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(2):455-460.
46. Marshall KW, Mohr S, Khettabi FE, et al. A blood-based biomarker panel for stratifying current risk for colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2010;126(5):1177-1186.
47. Heichman KA. Blood-based testing for colorectal cancer screening. *Mol Diagn Ther*. 2014;18(2):127-135.
48. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124(2):544-560.
49. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223- 262; quiz 263.
50. Brosens LA, Offerhaus GJ, Giardiello FM. Hereditary Colorectal Cancer: Genetics and Screening. *Surg Clin North Am*. 2015;95(5):1067-1080.

advancing the art & science of medicine in the midwest

WMJ

El objetivo de *WMJ* es facilitar un medio para la información y la formación complementaria de médicos y otros profesionales sanitarios del Medio Oeste de los Estados Unidos.

La *WMJ* (revista médica de Wisconsin) (ISSN 1098-1861) es publicada por la Wisconsin Medical Society (Sociedad Médica de Wisconsin) y se dedica a las publicaciones del personal médico y sanitario en el Medio Oeste. El director editorial se encarga de supervisar la producción, la administración de las actividades comerciales y el contenido de la revista *WMJ*. El comité de redacción, presidido por el editor médico, gestiona y revisa todos los artículos científicos, pero no selecciona artículos de salud pública, socioeconómicos o institucionales. Todas las publicaciones de opinión firmadas pertenecen a autores de los que, ni la revista *WMJ* ni la Wisconsin Medical Society se responsabilizan, aunque el editor médico revise las cartas al editor. La revista *WMJ* se clasifica dentro de la publicación del Index Medicus, de la revista Hospital Literature Index y la base de datos Cambridge Scientific Abstracts.

Para reimpressiones de este artículo, contacte con la revista *WMJ* en el teléfono 866.442.3800 o escriba un correo a wmj@wismed.org.

© 2017 Wisconsin Medical Society



CRÉDITOS

oncoTRAD. Un proyecto UCO-SOCIAL-INNOVA del IV Plan Propio GALILEO de Innovación y Transferencia, financiado por la Universidad de Córdoba incluido dentro de las acciones in/formativas de En qué te puedo ayudar?

Dirección científica/médica: Juan de la Haba

Dirección y supervisión traducciones: Ingrid Cobos Profesor Ayudante Doctor. Dpto. Ciencias Sociales Reestructurado.Universidad de Córdoba

Traducción: Fabiola Jurado Muñoz - Grado en Traducción e Interpretación. Universidad de Córdoba. Tutor: Isidoro Ramírez Almansa

Difusión: En qué te puedo ayudar y gabinete de comunicación de la UCO

Coordinación: Javier Cantero

Maquetación e ilustración: Bee Comunicación Creativa

