

## Trabajo Fin de Grado

Repetir la prueba inmunohistoquímica de hemoglobina fecal como estrategia para reducir el número de colonoscopias normales en el cribado de cáncer colorrectal

Repeating faecal immunochemical test for haemoglobin in a second time as a strategy to reduce normal colonoscopies in colorectal cancer screening

Autor

Javier Ordovás Sánchez

Directores

Carlos Sostres Homedes

Cristina Borao Laguna

Facultad de Medicina

Curso 2020-2021

## ÍNDICE

ÍNDICE .....	1
1. RESUMEN.....	2
2. ABSTRACT .....	4
3. PALABRAS CLAVE.....	6
4. ABREVIATURAS .....	6
5. INTRODUCCIÓN.....	7
5.1. Cáncer colorrectal .....	7
5.2. Lesiones precursoras del cáncer colorrectal.....	7
5.3. Cribado del cáncer colorrectal.....	10
5.4. Estrategias para mejorar el cribado del cáncer colorrectal.....	11
6. OBJETIVOS .....	13
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
7.1. Diseño del estudio .....	14
7.2. Metodología.....	14
7.3. Población a estudio .....	14
7.4. Desarrollo del estudio .....	15
7.5. Variables a estudio.....	15
7.6. Análisis estadístico.....	16
8. RESULTADOS.....	17
8.1. Características basales de la población .....	17
8.2. Resultados de las colonoscopias de cribado .....	18
8.3. Resultados del FIT .....	19
8.4. Rentabilidad diagnóstica del test. Estudio de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y curvas ROC del segundo FIT. ....	20
8.5. Análisis multivariante mediante el test de regresión logística .....	22
9. DISCUSIÓN.....	26
10. CONCLUSIONES.....	28
11. BIBLIOGRAFÍA .....	29

## 1. RESUMEN

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias con mayor incidencia y mortalidad. Por ello, se han implementado numerosos programas de cribado. En nuestro medio, la mayoría de las colonoscopias que se realizan dentro del programa de cribado son normales, lo que supone un gran consumo de recursos y un aumento en las listas de espera. Además, el sangrado de las lesiones es intermitente, por lo que el resultado del test de sangre oculta en heces inmunoquímico (FIT) puede variar. Por estas razones, repetir el test podría ser una estrategia útil para mejorar nuestro programa de cribado.

Objetivos, material y métodos: El objetivo principal es determinar si aquellos pacientes que presentaron un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml) y un segundo FIT negativo tienen un riesgo menor de presentar adenoma de alto riesgo o CCR, considerados en nuestro estudio como patología relevante. Fueron incluidos los pacientes que dieron positivo en un primer test FIT, y por tanto tuvieron que realizarse colonoscopia. Para participar, se les propuso realizar un segundo FIT en su domicilio, previo a la colonoscopia, utilizando el mismo test y punto de corte. Por último, se analizó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y el área bajo la curva (AUC) del segundo FIT.

Resultados: 397 pacientes fueron incluidos en el estudio. 241 (60,7 %) fueron hombres, y 156 (39,3 %) mujeres. La edad media fue 60,14 años con una desviación típica de 5,482. En 123 colonoscopias (31 %) se encontró patología relevante. En 269 pacientes (67,8 %) el segundo FIT fue negativo. De los 173 pacientes con un primer FIT positivo débil, 135 (78 %) obtuvieron un segundo FIT negativo.

		2º FIT positivo	S	E	VPP	VPN
Todos los pacientes	n=397	n=128	52,03 %	76,6 %	50 %	78,07 %
Pacientes con un 1º FIT positivo débil	n=173	n=38	41,46 %	84,1 %	44,7 %	82,2 %

El AUC del total de la muestra para CCR y adenoma de alto riesgo fue 0,703, mientras que en aquellos pacientes con un primer FIT positivo débil y un segundo FIT negativo fue 0,709. Aquellos pacientes con un primer FIT positivo débil y un segundo FIT negativo tienen un riesgo un 63% más bajo de padecer adenoma de alto riesgo o CCR, ajustado por edad y sexo, siendo estadísticamente significativo (OR 0,37; IC 95 %: 0,22 – 0,63).

Conclusiones: En nuestra muestra, el 78 % de los pacientes con un primer FIT positivo débil tuvo un segundo FIT negativo. Evitar la colonoscopia en estos pacientes podría ser una estrategia útil para disminuir el número de colonoscopias normales en el programa de cribado de CCR.

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** Colorectal cancer (CRC) is one of the most incidence and mortality malignancies. Many screening programs have therefore been implemented. In our environment, the majority of colonoscopies within the screening program are normal, which means a high consumption of resources and an increase in waiting lists. In addition, bleeding from lesions is intermittent, so the result of the faeces immunochemical occult test (FIT) may vary. For these reasons, repeating the test could be a useful strategy for improving our screening program.

**Objectives, material and methods:** The main objective is to determinate whether those patients who had a first weak positive FIT ( $\leq 300$  ng/ml) and a second negative FIT have a lower risk of developing high-risk adenoma or CRC, considered in our study as a relevant pathology. Patients who were positive in a first FIT test were included, and therefore colonoscopy had to be performed. To participate, they were proposed to perform a second FIT at their home, prior to colonoscopy, using the same test and cut-off point. Finally, sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and area under the ROC (AUROC) curve of the second FIT were analyzed.

**Results:** 397 patients were included in the study. 241 (60.7 %) were male, and 156 (39.3 %) were female. The mean age was 60.14 years with a standard deviation of 5.482. In 123 colonoscopies (31 %) relevant pathology was found. In 269 patients (67.8 %) the second FIT was negative. Of the 173 patients with a first weak positive FIT, 135 (78 %) obtained a second negative FIT.

		2 <sup>nd</sup> FIT positive	Se	Sp	PPV	NPV
All patients	n=397	n=128	52.03 %	76.6 %	50 %	78.07 %
Patients with a weak positive 1 <sup>st</sup> FIT	n=173	n=38	41.46 %	84.1 %	44.7 %	82.2 %

The AUROC of the total sample for CRC and high-risk adenoma was 0.703, whereas in patients with a first weak positive FIT and a second negative FIT it was 0.709. Patients with a first weak positive FIT and a second negative FIT are

at a lower 63% risk for high-risk adenoma or CRC, adjusted by age and gender, being statistically significant (OR 0.37; 95 % CI: 0.22 – 0.63).

Conclusions: In our sample, 78 % of patients with a first weak positive FIT had a second negative FIT. Avoiding colonoscopy in these patients could be a useful strategy to reduce the number of normal colonoscopies in the CRC screening program.

### 3. PALABRAS CLAVE

Cáncer colorrectal

Neoplasia avanzada

Cribado

Test de sangre oculta en heces  
inmunoquímico

Adenoma de alto riesgo

### 4. ABREVIATURAS

CCR: Cáncer colorrectal

ESGE: European Society of  
Gastrointestinal Endoscopy

PAF: Poliposis adenomatosa familiar

FIT: Test de sangre oculta en heces  
inmunohistoquímico

AINEs: Antiinflamatorios no  
esteroideos

AAS: Ácido acetil salicílico

OR: Odds Ratio

AUC: Área bajo la curva

AUROC: Área bajo la curva ROC

S: Sensibilidad

E: Especificidad

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

IC: Intervalo de confianza

## 5. INTRODUCCIÓN

### 5.1. Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias con mayor impacto a nivel mundial, situándose como el cuarto cáncer en términos de mortalidad.<sup>1</sup> Su incidencia está en aumento, siendo el tercer cáncer más frecuente en hombres, y el segundo en mujeres, aunque esto varía en función de la región analizada.<sup>2</sup>

Este incremento en la incidencia se debe en parte al envejecimiento progresivo de la población, ya que la incidencia de esta neoplasia aumenta con la edad, sobre todo por encima de los cincuenta años. Otros factores que influyen son el sexo masculino, los malos hábitos alimenticios, el tabaquismo, el alcohol, la obesidad, el sedentarismo, la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal (tanto enfermedad de Crohn como Colitis Ulcerosa) y la historia tanto familiar como personal de CCR.<sup>1,3,4</sup>

Por otro lado, se han descrito una serie de factores protectores, como el aumento de ingesta de fibra, de verduras con hoja verde, de ácido fólico y de calcio.<sup>5</sup>

### 5.2. Lesiones precursoras del cáncer colorrectal

Muchos de los CCR se desarrollan a lo largo del tiempo debido a una serie de cambios histológicos, morfológicos y genéticos que asientan sobre lesiones preneoplásicas de colon y recto.<sup>5</sup> Este proceso comienza cuando algunas células del epitelio adquieren mutaciones que les proporcionan ciertas características, como un aumento en la replicación y en la supervivencia, dando lugar a la transición adenoma - carcinoma en un periodo de unos 10-20 años.<sup>6</sup> Sin embargo, merece la pena recalcar que la mayoría de estas lesiones no acaban progresando hacia un CCR.

Distinguimos dos vías principales de desarrollo del CCR: la vía adenoma convencional-carcinoma, responsable del 70-90% de los CCR, y la vía pólipo serrado-neoplasia, responsable del 10-20%.<sup>1</sup> Estas vías se corresponden con los dos tipos de pólipos a partir de los cuales se origina el CCR, que son los adenomas convencionales y los pólipos serrados.<sup>5</sup>

Los adenomas convencionales se caracterizan por tener displasia, que puede ser de bajo o de alto grado. En este grupo incluimos los adenomas tubulares, los



adenomas vellosos, y los adenomas tubulovellosos, en función del componente velloso que presenten en su histología (adenoma tubular, adenoma tubulovelloso si tiene un componente velloso entre el 25 y el 75%, y velloso si tiene más de un 75%). Si este componente velloso es mayor se ha demostrado que típicamente presentarán mayor tamaño, lo que les confiere un mayor potencial carcinógeno y mayor grado de invasividad.<sup>2</sup>

La European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clasifica los adenomas en función del riesgo de progresión a neoplasia avanzada.<sup>2</sup>

Bajo riesgo	Alto riesgo
1 o 2 adenomas tubulares < 1 cm	3 o más adenomas
Displasia de bajo grado	1 adenoma > 1 cm
	Histología vellosa
	Displasia de alto grado

Tabla 1. Clasificación de los adenomas en función de su riesgo de progresión a neoplasia avanzada.

La vía de los adenomas convencionales está asociada generalmente a la inestabilidad cromosómica. Esta comienza con mutaciones en el gen APC, el cual afecta a la segregación cromosómica en la división celular. Después se ve afectado el oncogén KRAS, cuyos efectos se verán en el crecimiento, desarrollo y supervivencia de las células. Mas adelante, con estas mutaciones, se podrá ver afectado el gen p53, responsable de la regulación de la transcripción y apoptosis, resultando así una gran cantidad de funciones celulares afectadas y que conducen al desarrollo de la neoplasia.<sup>5</sup>

Por otro lado, los pólipos serrados son planos, con glándulas dentadas. Aquí se incluyen los adenomas serrados sésiles, los adenomas serrados tradicionales y los pólipos mixtos.<sup>5</sup>

La vía de los pólipos serrados suele comenzar con alteraciones en el gen BRAF, modificando la señalización del crecimiento y provocando la pérdida de la apoptosis. Otro gen que puede verse alterado en esta vía es el gen KRAS,

aunque con menor frecuencia. También podemos observar hipermetilaciones en las regiones promotoras de genes aberrantes.<sup>5</sup>

Otro mecanismo que podemos encontrar es la inestabilidad de microsatélites, que se puede dar tanto en adenomas convencionales como pólipos serrados. En esta vía es característico la alteración de los genes reparadores del ADN.

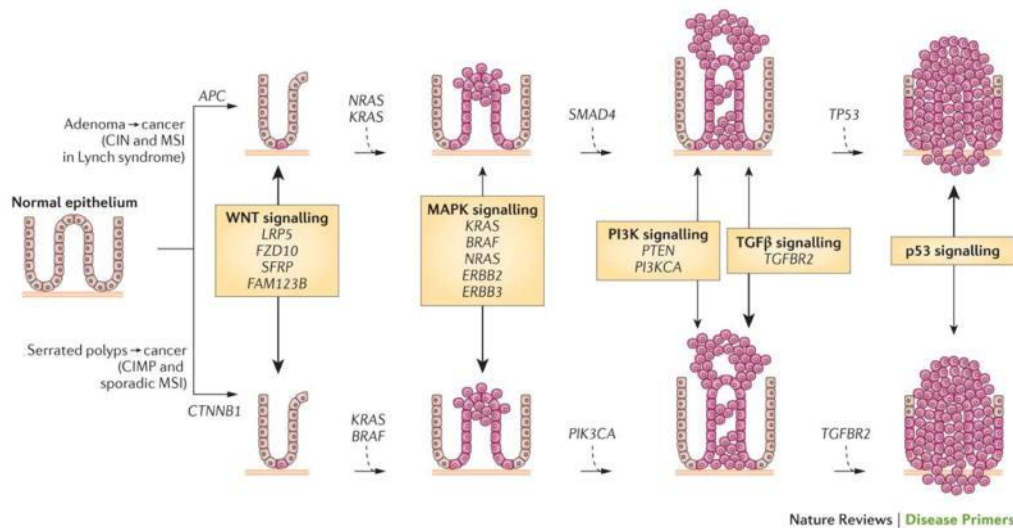


Figura 1. Secuencias pólipo-CCR<sup>3</sup>

Según el origen de la mutación, se podrán clasificar en esporádicos, hereditarios, o familiares.<sup>4</sup>

Los cánceres esporádicos son los mayoritarios, representando el 70% de todos los CCR. Estos derivan de mutaciones puntuales que aparecen a lo largo de la vida, y no están asociados a síndromes hereditarios. Su patogenia es heterogénea como se ha explicado previamente pues las mutaciones pueden aparecer en diversos genes. Sin embargo, la mayoría siguen una secuencia específica de mutaciones, resultando en un carcinoma en un periodo entre 10 y 20 años aproximadamente.

El CCR hereditario es menos frecuente, representando el 5% del total. Es causado por mutaciones hereditarias que afectan a uno de los dos alelos del gen, de manera que una mutación puntual en el otro alelo puede desembocar en la aparición de una célula tumoral. Este grupo se subdivide a su vez en dos: formas de poliposis y no poliposis. Dentro de las formas polipósicas encontramos fundamentalmente la poliposis adenomatosa familiar (PAF). En las formas no

polipósicas son características las mutaciones en los mecanismos de reparación del ADN. Dentro de este grupo destacamos el síndrome de Lynch, en el que las mutaciones que encontramos afectan a proteínas reparadoras del ADN tales como MSH2, MLH1, MLH6, PMS1, PMS2. Este síndrome representa el 2-3% de todos los casos de CCR, además de ser el más frecuente dentro del grupo de CCR no polipósicos.

El CCR familiar, aunque también es causado por mutaciones hereditarias, no se clasifica como tal al no poder ser incluido dentro de ninguna variante de cáncer hereditario. Estos representan el 25% del total de CCR.

### 5.3. Cribado del cáncer colorrectal

El programa de cribado de CCR vigente en Aragón se inició en el año 2013 para las personas asintomáticas comprendidas entre 50 y 69 años<sup>7</sup>. La implementación de dicho programa se debe a que el cribado del CCR ha demostrado ser rentable en comparación con la no detección, pues ha permitido reducir tanto la incidencia como la mortalidad del CCR<sup>2,7</sup>. A pesar de ello, el programa solo se ofrece a una pequeña proporción de la población<sup>8</sup>.

La prueba de cribado que se utiliza es el test de sangre oculta en heces inmunoquímico (FIT), el cual se realiza de forma bianual. Si el resultado del FIT es positivo, se procede a realizar colonoscopia<sup>7</sup>. Se considera positivo en nuestro medio un valor de más de 117 ng/dl o 20 µg de hg/g.

Un gran número de CCR se originan a partir de la secuencia adenoma-carcinoma, por lo que podemos prevenir el desarrollo y diseminación de éste si eliminamos las lesiones precursoras, los adenomas, o si identificamos de forma temprana el CCR, encontrándose aún en sus etapas iniciales, de forma que aquí se dirigen gran parte de los esfuerzos<sup>5,9</sup>.

La prueba de detección ideal debe tener una alta sensibilidad y especificidad, debe no ser invasiva, debe ser segura, con fácil disponibilidad y económica<sup>9</sup>. La característica más importante de una prueba de cribado es la sensibilidad, que se define como el porcentaje de pacientes con enfermedad que obtiene un resultado positivo en la prueba<sup>5</sup>.

Además, dentro de los distintos tipos de pruebas, tenemos pruebas de un paso y pruebas de dos pasos. Como prueba de un paso tenemos la colonoscopia, que es una prueba directa, pudiendo ser tanto diagnóstica como terapéutica; sin embargo, al ser una prueba invasiva, no exenta de riesgos, no podemos utilizarla como prueba inicial en el cribado del CCR. Las pruebas de dos pasos son aquellas que requieren la realización de colonoscopia en caso de ser positivas. La principal prueba de dos pasos que se realiza es el FIT, la técnica de elección en nuestro medio en el cribado del CCR<sup>9</sup>.

El FIT tiene varias ventajas: es una prueba cuantitativa, por lo que puede darnos una idea del grado de positividad, además de no ser invasiva, no presentar riesgos de complicación y puede ser realizada en domicilio. Asimismo, no requiere modificaciones dietéticas ni restringir la medicación los días anteriores a realizarla <sup>2,8,9</sup>.

Por otro lado, el FIT permite establecer umbrales para la detección de pruebas cuantitativas en función del riesgo de la población y/o de la disponibilidad de recursos endoscópicos<sup>2,9</sup>.

Sin embargo, el FIT presenta algunos inconvenientes: un resultado positivo requiere la realización de colonoscopia en un segundo tiempo. De igual forma, necesita ser repetida de forma periódica (bienal) si es negativa, y a veces, una única determinación tiene una menor sensibilidad para adenomas avanzados debido al patrón de sangrado de estos, muchas veces intermitente.<sup>9</sup>

#### 5.4. Estrategias para mejorar el cribado del cáncer colorrectal

Debido al aumento en la participación en los programas de cribado junto con la alta sensibilidad del FIT, se ha producido un aumento en la demanda de colonoscopias, aumentando a su vez las listas de espera<sup>2</sup>. Además de esto, la mayoría de las colonoscopias que se realizan dentro de los programas de cribado del CCR son normales. Asimismo, es una prueba no exenta de riesgos al ser invasiva, por lo que en muchos programas de cribado se está intentando disminuir el número de colonoscopias normales realizadas. Por esta razón se

han desarrollado diferentes estrategias para intentar clasificar a los pacientes según su riesgo, y priorizar a los de mayor riesgo para realizarse la colonoscopia, o en otros casos, valorar cuáles de ellos tienen bajo riesgo y puede evitarse el llevar a cabo colonoscopias normales.<sup>10</sup>

Por ejemplo, se ha propuesto la posibilidad de priorizar pacientes en función de parámetros clínicos o analíticos.<sup>2</sup>

Por otro lado, hay estudios que sugieren que el valor del FIT puede ser un predictor del riesgo de CCR, por lo que podría usarse junto a otras variables para clasificar a los pacientes según el riesgo y así priorizarlos para realizarse la colonoscopia. Diferentes estudios han demostrado diferencias en el valor del FIT según el tipo de lesión subyacente, siendo mayor este valor en lesiones de mayor gravedad.<sup>2</sup>

Aunque la tasa de detección de cáncer analizada en un estudio que comparó la colonoscopia primaria frente a FIT en España no mostró grandes diferencias, en estudios similares realizados en otros países sí que se ha observado una tasa de detección más alta con el FIT, pudiendo aumentarse aún más con el uso de dos muestras por ronda de cribado.<sup>3</sup> Otra de las ventajas que podría presentar el FIT sería la adhesión a rondas consecutivas de cribado, sin pérdida de adherencia por parte de los pacientes. Además de rondas consecutivas, la determinación de 2 muestras podría incrementar la sensibilidad de la prueba. Todo esto podría ser útil teniendo en cuenta que muchas de las lesiones preneoplásicas, los adenomas avanzados, presentan sangrados intermitentes, de manera que con una única FIT a veces no es posible detectarlos.<sup>10</sup>

Otra estrategia por ejemplo es modificar el punto de corte para adaptarlo en función de la disponibilidad de colonoscopias. Por ejemplo, en Holanda (donde había una alta tasa de participación junto a un elevado porcentaje de resultados positivos en el test de sangre oculta en heces), se tuvo que aumentar el punto de corte debido a baja disponibilidad de colonoscopias en los programas de cribado para tal volumen de resultados positivos<sup>2,7,8</sup>.

Estas estrategias, por separado o en combinación unas con otras, nos podrían permitir clasificar a los pacientes según un mayor o menor riesgo de padecer una neoplasia avanzada, y hacer por tanto, un cribado “más personalizado”.<sup>10</sup>

## 6. OBJETIVOS

1. Repetir la sangre oculta en heces es una estrategia útil para reducir el número de colonoscopias normales en el cribado poblacional de cáncer colorrectal.
2. Explorar si en aquellos pacientes con un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml) y un segundo FIT negativo ( $< 117$  ng/ml) se asocia a una baja probabilidad de cáncer colorrectal o adenoma de alto riesgo en la colonoscopia.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### 7.1. Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo y unicéntrico con muestras biológicas de individuos para la evaluación del test FIT en heces mediante el analizador Sentifit® 270.

El desarrollo del proyecto no altera el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente, que serán realizados mediante la práctica clínica habitual llevada a cabo en el centro hospitalario.

### 7.2. Metodología

A todos los sujetos que cumplan los criterios de elegibilidad se les propondrá realizar una segunda prueba de FIT. A los pacientes se les enviará por correo el FOB Gold® Pierce Tube entre 10 y 2 días antes de la colonoscopia programada. La recogida de muestra de heces la realizarán en su propio domicilio el día antes de la colonoscopia. Al día siguiente, aprovechando que tienen la colonoscopia programada, traerán el tubo al Hospital para su recogida y posterior análisis en las próximas dos semanas en la Unidad de Laboratorio del centro hospitalario.

### 7.3. Población a estudio

#### Criterios de inclusión:

- Individuos asintomáticos de entre 50-69 años que participen en el programa de cribado poblacional de CCR, con resultado del test de Sentifit® 270 positivo ( $> 117$  ng/ml).
- Firma del consentimiento informado.

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes con historia previa de CCR.
- Pacientes con historia previa de colectomía.
- Pacientes con historia previa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- Pacientes con historia previa de adenoma.
- Contraindicación de colonoscopia.
- Realización de una colonoscopia en los últimos 3 años.

#### 7.4. Desarrollo del estudio

Se incluyeron los pacientes asintomáticos entre 50 y 69 años que tras un primer FIT positivo, fueron derivados a colonoscopia dentro del programa de cribado poblacional de CCR de Aragón entre el 30 de septiembre de 2019 y el 30 de abril de 2021. Estos realizaron un segundo FIT en domicilio el día previo a la colonoscopia, usando el mismo punto de corte que el primer FIT. Finalmente 397 personas fueron incluidas en el estudio. De todas ellas, 128 tuvieron un segundo FIT positivo y 269 negativo. En cuanto al resultado de la colonoscopia, se consideraron adenomas no avanzados si cumplían los siguientes criterios: menos de 3 adenomas, < 1 cm de tamaño, displasia de bajo grado y/o no presencia de componente vellosos. Se consideraron adenomas de alto riesgo si cumplían los siguientes criterios: > 1 cm, componente vellosos, hallazgo de 3 o más adenomas tubulares en la colonoscopia y/o displasia de alto grado. El CCR y el adenoma de alto riesgo se consideraron patología relevante; el resto de los hallazgos fueron considerados patología no relevante.

#### 7.5. Variables a estudio

##### Demográficas:

- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica.
- Edad: variable cuantitativa continua.
- Toma de fármaco: variable cualitativa nominal no dicotómica. Pudiendo tomar los siguientes valores: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aspirina (AAS), anticoagulantes, antiagregantes no AAS.

##### Relacionadas con el test FIT:

- Fecha en la que se realizan ambos test FIT.
- Resultado cuantitativo en ng/ml del 1<sup>er</sup> test FIT y del 2<sup>o</sup>: variable cuantitativa continua. Se considera un FIT positivo si sus valores son más de 117 ng/ml. Se considera un primer FIT positivo débil si sus valores son menores o iguales a 300 ng/ml y positivo fuerte si superan los 300 ng/ml.

##### Resultado de la colonoscopia:

- Resultado de la colonoscopia: variable cualitativa nominal no dicotómica, pudiendo tomar los valores: colonoscopia normal, adenoma no avanzado, adenoma de alto riesgo, CCR, enfermedad inflamatoria intestinal, pólipo



hiperplásico, pólipo inflamatorio, angiodisplasias, hemorroides, diverticulosis. El CCR y los adenomas de alto riesgo fueron considerados patología relevante. El resto se catalogaron como patología no relevante.

- Localización de las lesiones polipoideas o CCR: variable cualitativa no dicotómica, pudiendo tomar los valores: recto, sigma, colon descendente, colon transversal, colon ascendente, ciego.
- Número de pólipos en la colonoscopia: variable cuantitativa continua.
- Tamaño del pólipo de mayor tamaño: variable cuantitativa continua.

#### Patología preneoplásica y neoplásica:

- Informe de anatomía patológica.
- TNM: variable cualitativa ordinal.

### 7.6. Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de la muestra y de las variables a estudio. Para las variables cualitativas los datos se presentaron como frecuencias relativas y absolutas. Las variables cuantitativas continuas se expresaron por medio de la media aritmética y la desviación estándar (DE) como medida de dispersión si seguían una distribución normal. De no ser así se expresaron mediante la mediana y el rango intercuartílico, este último como medida de dispersión. Posteriormente se llevó a cabo una regresión logística binaria para estimar la asociación entre las variables a estudio y el diagnóstico de patología neoplásica. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable resultado se expresó por medio de la Odds Ratio (OR). Por último, se calculó la eficacia diagnóstica de cada uno de los modelos a través de la Curva ROC con el cálculo del área bajo la curva (AUC) y sus intervalos de confianza.

## 8. RESULTADOS

### 8.1. Características basales de la población

420 personas dieron positivo en la prueba FIT realizada entre el 30 de septiembre de 2019 y el 30 de abril de 2021 en el programa de cribado poblacional de CCR del HCU Lozano Blesa. Sin embargo, 23 personas fueron excluidas del estudio, entrando a formar parte de él las 397 personas restantes.

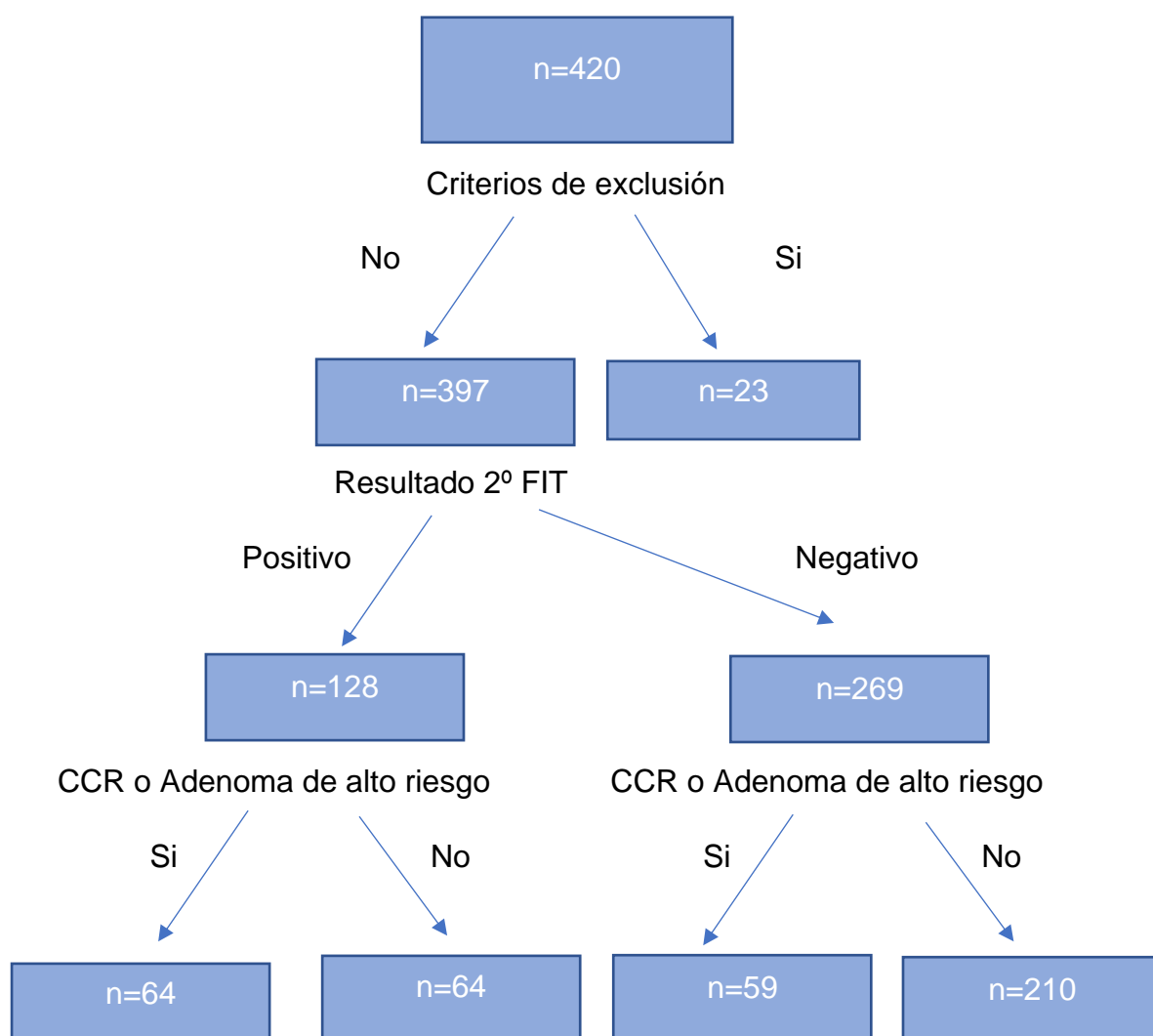


Figura 2. Flujo de pacientes del estudio.

De los 397, un 67,8% (269) tiene un segundo FIT negativo. De estos, 59 tienen patología (21,9%), incluyendo 3 CCR y 56 adenomas de alto riesgo. El resto, 210 (78%), no tienen patología relevante.

De esas 397, 241 eran varones (60,7 %) y 156 eran mujeres (39,3 %). La edad media de nuestra población a estudio fue de 60,14  $\pm$  2,741 años. Además, se recogió la toma de algunos fármacos como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antiagregantes plaquetarios, donde incluimos ácido acetil salicílico (AAS) y otros, y anticoagulantes.

<b>Sexo</b>	Varón	241	60,7 %	
	Mujer	156	39,3 %	
<b>Edad (años)</b>	Media (desviación típica)		60,14 (5,482)	
<b>Fármacos</b>	Si	102 (25,7 %)	AAS	53 (13,4 %)
			AINEs	33 (8,3 %)
			Anticoagulantes	19 (4,8 %)
			Otros antiagregantes	6 (1,5 %)
	No	295 (74,3 %)		

Tabla 2. Características basales de la muestra.

## 8.2. Resultados de las colonoscopias de cribado

De los 397 pacientes, 123 (31 %) fueron diagnosticados de adenoma de alto riesgo o CCR, y 134 (33,8 %) tuvieron una colonoscopia normal. En el resto de los casos se encontró patología no relevante que se muestra en la siguiente tabla.

Diagnóstico	Nº de individuos	Porcentaje de la muestra
<b>Colonoscopia normal</b>	<b>134</b>	<b>33,8 %</b>
<b>Patología relevante</b>	<b>123</b>	<b>31 %</b>
CCR	12	3 %
Adenoma de alto riesgo	111	28 %
<b>Patología no relevante</b>	<b>140</b>	<b>35,2 %</b>
Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)	2	0,5 %
Adenoma no avanzado	97	24,4 %
Pólipo hiperplásico	35	8,8 %
Angiodisplasia	6	1,5 %

Tabla 3. Hallazgos en la colonoscopia.

Como podemos ver, el diagnóstico más frecuente fue la colonoscopia normal, seguido de adenoma de alto riesgo y adenoma no avanzado.

### 8.3. Resultados del FIT

Primer FIT: todos los pacientes que fueron incluidos en este estudio tuvieron un primer resultado de FIT positivo. Sin embargo, teniendo en cuenta el punto de corte elegido con el valor de 300 ng/ml, 173 (43,6 %) pacientes tuvieron un positivo débil (menor o igual a 300), y 224 (56,4 %) pacientes un positivo fuerte (mayor de 300).

<b>1<sup>er</sup> FIT</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
$\leq 300$	173	43,6 %
$>300$	224	56,4 %

Tabla 4. Resultado del primer FIT.

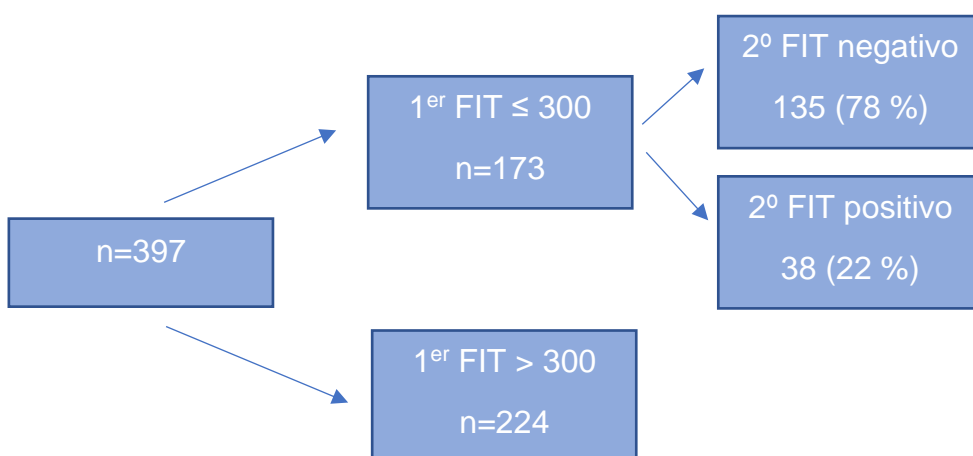


Figura 3. Determinación del segundo FIT en pacientes con primer FIT positivo débil.

Segundo FIT: esta muestra se tomó previa a la colonoscopia. El resultado obtenido fue que 269 (67,8 %) pacientes negativizaron con respecto al primer resultado del FIT. Los otros 128 (32,2 %) volvieron a dar positivo.

<b>2º FIT</b>	<b>Nº Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>Negativo</i>	269	67,8 %
<i>Positivo</i>	128	32,2 %

Tabla 5. Resultado del segundo FIT.

8.4. Rentabilidad diagnóstica del test. Estudio de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y curvas ROC del segundo FIT.

A continuación, se muestra la tabla de contingencia para nuestra muestra total con n=397 en la que comparamos el diagnóstico de CCR o Adenoma de alto riesgo frente al resto de diagnósticos (colonoscopia normal o patología no relevante).

		<b>CCR o Adenoma de alto riesgo</b>		<b>Total</b>
		<b>No</b>	<b>Si</b>	
<b>2º FIT</b>	<b>Negativo</b>	210	59	269
	<b>Positivo</b>	64	64	128
<b>Total</b>		274	123	397

Tabla 6. Tabla de contingencia del total de la muestra.

S: 52,03 % E: 76,6 % VPP: 50 % VPN: 78,07 %

Como podemos observar, de las 269 personas que negativizaron el 2º FIT, 59 fueron falsos negativos (FN). De estos, 3 fueron diagnosticados de CCR, mientras que 56 fueron diagnosticados de adenoma de alto riesgo.

La rentabilidad de este 2º FIT fue una sensibilidad del 52,03 %, una especificidad del 76,6 %, un valor predictivo positivo del 50 % y un valor predictivo negativo del 78,07 %.

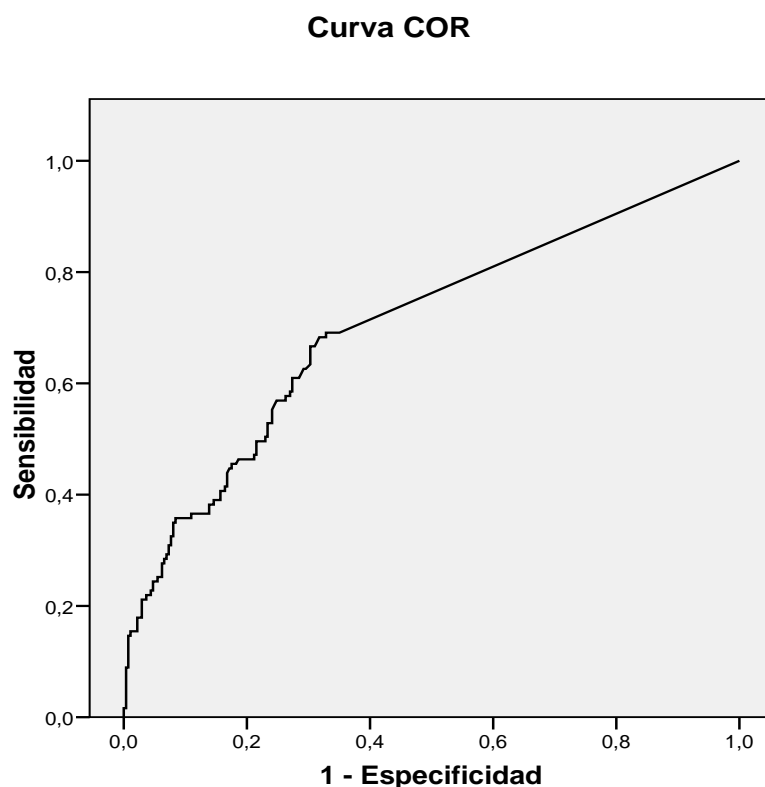


Figura 4. Área bajo la curva (AUC) para el segundo FIT del total de la muestra.

El área bajo la curva ROC (AUROC) fue 0,703 para el 2º FIT en el total de la muestra (n=397).

Ahora analizaremos los pacientes que tuvieron un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml); n=173.

		CCR o Adenoma de alto riesgo		Total
		No	Si	
2º FIT	Negativo	111	24	135
	Positivo	21	17	38
Total		132	41	173

Tabla 7. Tabla de contingencia para las personas con un primer FIT positivo débil.

S: 41,46 % E: 84,1 % VPP: 44,7 % VPN: 82,2 %

En este caso, de los 173 pacientes que obtuvieron un primer FIT positivo débil, 135 (78 %) negativizaron el segundo FIT. De ellos, 23 presentaron adenoma de alto riesgo, y 1 paciente presentó CCR. El resto, 111 pacientes (82 %), no tienen patología relevante.

Por lo tanto, si realizamos un segundo FIT a aquellos pacientes que obtuvieron un primer FIT positivo débil, obtenemos un valor predictivo negativo de 82,2 % para CCR o adenoma de alto riesgo. Sin embargo, si consideramos solo el diagnóstico de CCR, tendríamos un VPN de 99,26 %.

### Curva COR

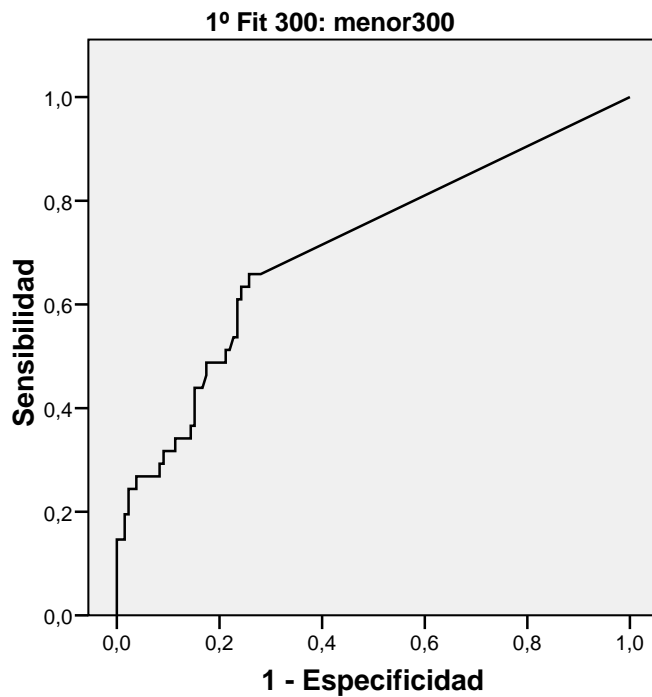


Figura 5. Área bajo la curva (AUC) para el segundo FIT en los pacientes con un primer FIT positivo débil.

El área bajo la curva ROC (AUROC) fue de 0,709 en el segundo FIT de aquellos pacientes que habían obtenido un primer FIT positivo débil.

### 8.5. Análisis multivariante mediante el test de regresión logística

Al realizar 2 FIT seguidos podemos obtener varios resultados:

1. 1<sup>er</sup> FIT  $\leq$  300 y 2<sup>o</sup> FIT negativo.
2. 1<sup>er</sup> FIT  $>$  300 y 2<sup>o</sup> FIT positivo.
3. 1<sup>er</sup> FIT  $>$  300 y 2<sup>o</sup> FIT negativo.
4. 1<sup>er</sup> FIT  $\leq$  300 y 2<sup>o</sup> FIT positivo.

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Grupo de menor riesgo	-,972	,266	13,380	1	,000	,378	,225	,637
Sexo	,670	,246	7,434	1	,006	1,954	1,207	3,164
Edad	,079	,022	13,468	1	,000	1,083	1,038	1,129
Constante	-5,757	1,330	18,747	1	,000	,003		

Tabla 8. Análisis multivariante en el grupo de menor riesgo (grupo 1).

El riesgo de los que tienen primera FIT  $\leq 300$  y segunda negativa es un 63% más bajo que en el resto de las categorías de forma estadísticamente significativa (IC 95%: 37-88%) ajustado por edad y sexo.

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Grupo de mayor riesgo	1,238	,260	22,584	1	,000	3,447	2,069	5,743
Sexo	,802	,250	10,291	1	,001	2,230	1,366	3,641
Edad	,079	,022	12,885	1	,000	1,082	1,036	1,129
Constante	-6,411	1,357	22,314	1	,000	,002		

Tabla 9. Análisis multivariante en el grupo de mayor riesgo (grupo 2).

El riesgo de los que tienen primera FIT  $> 300$  y segunda positiva es más de 3 veces mayor que en el resto de las categorías de forma estadísticamente significativa (OR=3,447 con IC 95%: 2,1 – 5,7) ajustado por edad y sexo.

En los dos siguientes gráficos se exponen los resultados de las colonoscopias clasificados según al grupo al que pertenecen:

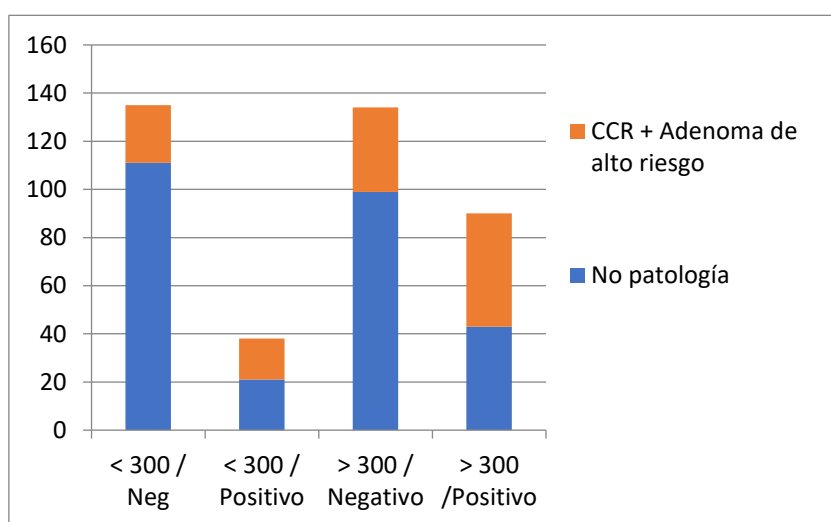


Figura 6. Frecuencia de hallazgos endoscópicos según primer y segundo resultado del FIT.



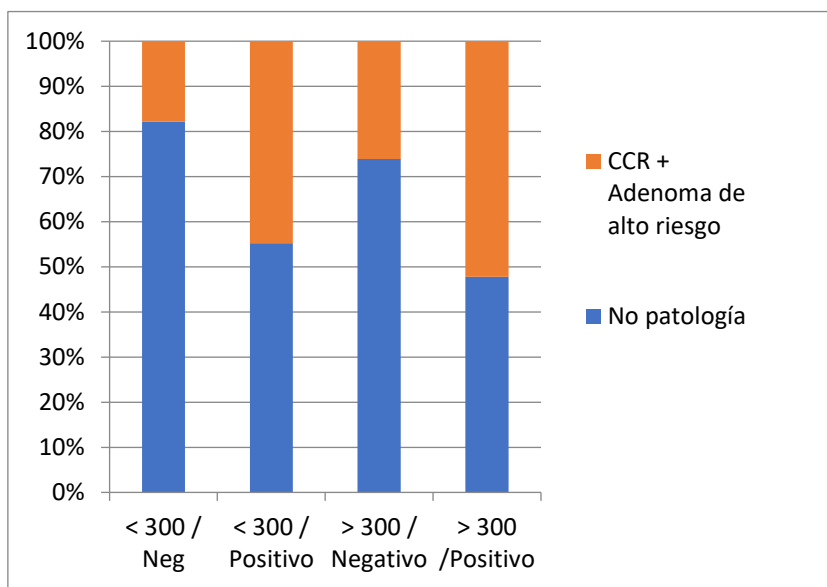


Figura 7. Porcentaje de hallazgos endoscópicos según primer y segundo resultado del FIT.

En estos gráficos comparamos el número de pacientes que padecían CCR o adenoma de alto riesgo frente a los que obtuvieron una colonoscopia sin patología relevante. El primer gráfico viene dado en frecuencias, mientras que el segundo viene dado en porcentajes.

Como podemos observar, aquellos pacientes que mantienen un resultado positivo en el segundo FIT tienen un mayor riesgo de padecer CCR o adenoma de alto riesgo.

En el siguiente gráfico comparamos los resultados de la colonoscopia entre el grupo de 2º FIT negativo y 2º FIT positivo:

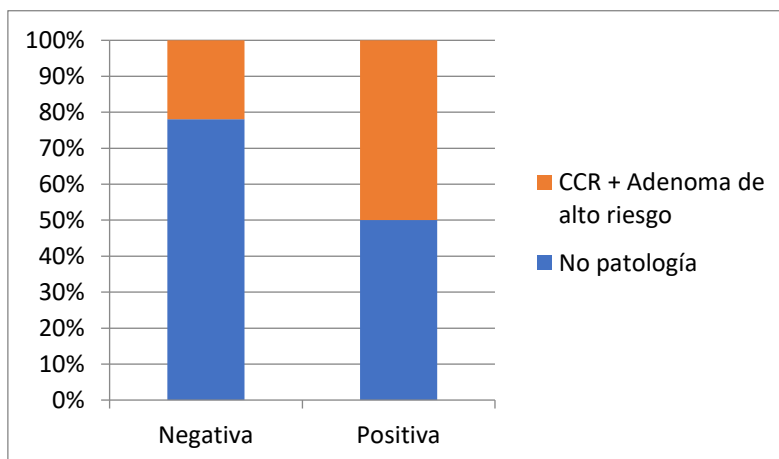


Figura 8. Porcentaje de hallazgos endoscópicos según el segundo resultado del FIT.

Como podemos ver, casi el 80 % de los pacientes que tuvieron una segunda FIT negativa no presentan patología relevante, mientras que aproximadamente el 50 % de los pacientes que obtuvieron una segunda FIT positiva sí que presentó CCR o adenoma de alto riesgo.

## 9. DISCUSIÓN

Muchas de las colonoscopias que se hacen actualmente en el programa de cribado de CCR son normales o presentan patología no relevante<sup>10</sup>. Esto no solo consume tiempo y recursos del sistema sanitario, también aumenta la lista de espera de los programas de cribado de CCR<sup>2</sup>. Además, la colonoscopia es una prueba invasiva que no está exenta de riesgos, por lo que no es adecuada como método inicial de cribado<sup>9</sup>.

Por estas razones, se están desarrollando diferentes estrategias y estudios que permitan mejorar el programa de cribado del CCR, aumentando la sensibilidad sin que ello conlleve la pérdida de especificidad, evitando de esta manera el gran número de colonoscopias normales actuales<sup>3,10</sup>. En nuestro estudio, 274 colonoscopias (69 %) no presentaron patología relevante, con resultados similares a otros estudios realizados previamente<sup>10</sup>. Tan solo se halló patología relevante en 123 colonoscopias (31 %).

Una de las estrategias que se puede utilizar para mejorar el programa de cribado de CCR es realizar dos FIT consecutivos con el mismo punto de corte en lugar de uno. Aplicando esta estrategia, un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml) con un segundo FIT negativo, se asociaría a baja probabilidad de presentar patología relevante en la colonoscopia (CCR o adenoma de alto riesgo). De los 397 pacientes incluidos en nuestro estudio, 173 (43,6 %) obtuvieron un primer FIT positivo débil y 224 (56,4 %) una positividad fuerte.

De las 173 personas con un primer FIT positivo débil, 135 (78 %) negativizó el segundo FIT. De estos solo se encontraron 24 falsos negativos, siendo 23 adenomas de alto riesgo y un CCR. Aunque, si bien es cierto que se nos escaparía un CCR en este caso, el riesgo general de hallar patología relevante en la colonoscopia tras un primer FIT positivo débil y un segundo negativo es muy bajo. Además, el hecho de incluir varias rondas de cribado con el FIT nos permitiría detectar esos casos de CCR que un primer momento se nos escapan, como ya se ha comprobado en otros estudios<sup>10</sup>. Entre los pacientes con positividad débil en el primer FIT, obtener un segundo resultado negativo tiene un valor predictivo negativo del 82,2 % para patología relevante (adenoma de alto riesgo y CCR), siendo de 99,26 % únicamente para CCR. De esta forma, el riesgo de encontrar patología relevante en la colonoscopia de los que tienen un

primer FIT positivo débil y segundo FIT negativo es un 63% más bajo que en el resto de las posibilidades.

En nuestra cohorte se habrían evitado un 28 % de colonoscopias normales si hubiéramos aplicado esta estrategia y, aunque al comienzo se hubiera perdido un CCR, confiamos en que con el uso de rondas consecutivas de FIT (cada 2-3 años) se habría detectado más adelante, como ya se ha hecho en otros estudios<sup>10</sup>.

Otro de los beneficios que han buscado algunos investigadores con esta estrategia es aumentar la sensibilidad de la prueba debido al sangrado intermitente de muchas de las lesiones<sup>3</sup>; sin embargo, esta estrategia no sería adecuada, pues la sensibilidad para el total de la muestra es de 52,03 %, y para los pacientes con positividad débil es de 41,46 % únicamente.

En resumen, aunque los programas de cribado actuales han demostrado disminuir tanto la incidencia como la mortalidad del CCR<sup>2,7</sup>, pueden mejorarse. Para ello, se necesitan más estudios en este campo que comparen distintas estrategias con el objetivo de disminuir el número de colonoscopias normales y diagnosticar el mayor número posible de CCR y adenomas de alto riesgo.

## 10. CONCLUSIONES

- En nuestra muestra, el 78 % de los pacientes que presentaron un primer FIT positivo débil ( $\leq 300$  ng/ml) negativizó la muestra en el segundo FIT.
- Un segundo FIT negativo en los pacientes que tienen un primer FIT positivo débil tiene un VPN de 99,26 % para CCR, y un VPN de 82,96 % para adenoma de alto riesgo.
- El riesgo de encontrar patología en los pacientes que tienen un primer FIT positivo débil y un segundo FIT negativo es un 63 % menor que en el resto de posibles resultados.
- Un segundo FIT negativo en personas que tienen un primer FIT positivo débil es una estrategia útil para reducir el número de colonoscopias normales en los programas de cribado de CCR.
- En nuestra cohorte, el 28 % de colonoscopias con patología no relevante se podrían haber evitado.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467–80.
2. Navarro M, Hijos G, Ramirez T, Omella I, Carrera-Lasfuentes P, Lanas Á. Fecal Hemoglobin Concentration , a Good Predictor of Risk of Advanced Colorectal Neoplasia in Symptomatic and Asymptomatic Patients. *Front Med*. 2019;6:91.
3. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:15065.
4. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1):197.
5. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*. 2016;11:967–76.
6. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(2):89–103.
7. Solé Llop ME, Cano del Pozo M, García Montero J-I, Carrera-Lasfuentes P, Lanas Á. Programa de cribado poblacional de cáncer colorrectal en Aragón. Primeros resultados. *Gac Sanit*. 2018;32(6):559–62.
8. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanas A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016 : An update. *World J Gastroenterol*. 2017;23(20):3632–42.
9. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:458–79.
10. Bessa Caserras X. Cribado del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(Supl 1):68–78.