

# Resultados del primer ensayo clínico aleatorizado de tamizaje de cáncer de colon con colonoscopia

Results of the first randomized clinical trial of colorectal cancer screening with colonoscopy

## Comentado de:

Brethauer M, et al. *N Engl J Med* 2022;387:1547-56. DOI: 10.1056/NEJMoa2208375. PMID: 36214590.<sup>1</sup>

## Objetivo

Evaluar la efectividad del tamizaje de cáncer de colon y recto (CCR) con colonoscopia (VCC) en el mundo real.

## Diseño y lugar

Ensayo clínico aleatorizado pragmático realizado en Polonia, Suecia, Noruega y Países Bajos.

## Participantes

Fueron incluidas personas de 55 a 64 años que residían en alguno de los cuatro países, que no hubieran realizado tamizaje de CCR con anterioridad ni presentaran diagnóstico de CCR antes del ingreso al estudio.

## Intervención

Las personas fueron invitadas a realizar una VCC de tamizaje. Los investigadores identificaron a los candidatos a través de registros poblacionales y obtuvieron el consentimiento para participar en el estudio luego de la aleatorización. La invitación escrita incluía una carta personalizada y una explicación detallada de la epidemiología del CCR y de los beneficios y riesgos del tamizaje mediante VCC. Además, los investigadores otorgaban un turno para la VCC y ofrecían esta práctica sin costos adicionales para el participante.

Las personas del grupo control no recibieron invitación ni fueron notificados de su participación en el ensayo clínico. Cabe destacar que no existía un programa poblacional de tamizaje de CCR en estas regiones durante el período del estudio. La asignación

aleatoria se hizo con una proporción 1:2.

## Medición de resultados principales

Incidencia de CCR y mortalidad por esta enfermedad a través de registros poblacionales. En forma secundaria fue analizada la mortalidad por todas las causas.

## Resultados

Los autores informaron los resultados luego de una mediana de tiempo de seguimiento de 10 años (intervalo intercuartilo [IIC] 9,9 a 10). La cohorte estaba formada por 84.858 personas oriundas de Polonia, Noruega y Suecia, de las cuales 28.220 recibieron una invitación a realizar una VCC de tamizaje y 56.365 recibieron cuidados habituales. Los participantes de Países Bajos (10,9% del total) no fueron incluidos en el reporte por cambios en la legislación relativa a la protección de los datos.

El 42% de los participantes en el grupo activo realizó la VCC. Los autores describieron la contaminación cruzada en el grupo control como mínima a inexistente.

La Tabla 1 resume los resultados principales en el análisis por intención de tratar. El número necesario a rastrear para prevenir un caso adicional de CCR fue 455 (IC 95% 270 a 1.429).

## Conclusión

La incidencia de CCR fue menor en los participantes invitados a realizar una VCC en comparación con los participantes asignados a no realizar tamizaje.

**Fuentes de financiamiento / Conflicto de interés de los autores:** Estudio financiado por subsidios de investigación públicos y privados en los países participantes. Algunos autores reportaron conflictos de interés con empresas farmacéuticas, de tecnologías sanitarias y universidades.

**Tabla 1.** Incidencia y mortalidad por cáncer de colon y mortalidad por todas las causas en individuos invitados a realizar colonoscopia de tamizaje, en comparación con individuos asignados a recibir cuidados habituales. Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; n: Número de eventos; RA: Riesgo absoluto; RR: Riesgo relativo; VCC: Videocolonoscopia.

Desenlace	Invitación a realizar VCC, n (RA %)	Cuidado habitual, n (RA %)	RR (IC 95%)
Incidencia de cáncer de colon	259 (0,98 %)	622 (1,20 %)	0,82 (0,70 a 0,93)
Mortalidad por cáncer de colon	72 (0,28 %)	157 (0,31 %)	0,90 (0,64 a 1,16)
Mortalidad por todas las causas	3.036 (11,03 %)	6.079 (11,04 %)	0,99 (0,96 a 1,04)

## Comentario

El CCR es un problema reconocido de salud pública a nivel mundial y en la actualidad constituye la segunda causa de cáncer y de muerte por cáncer en Argentina, con incidencia creciente durante el período comprendido entre 2000 y 2019<sup>2,3</sup>.

El tamizaje de CCR con la prueba de sangre oculta en materia fecal (SOMF) o con la rectosigmoidoscopia ha demostrado reducir la mortalidad por CCR en ensayos clínicos aleatorizados<sup>3-5</sup>. Esto ha llevado a que múltiples organizaciones aconsejen su tamizaje a nivel poblacional. Por ejemplo, en Argentina el Instituto Nacional del Cáncer recomienda su tamizaje mediante la prueba de SOMF inmunológica cada dos años en individuos con riesgo promedio entre 50 y 75 años de edad, teniendo en cuenta el balance entre los efectos deseados y no deseados, junto a la costo-efectividad de la implementación, los recursos necesarios y la aceptación de las distintas opciones<sup>3</sup>.



La VCC es otro método de tamizaje utilizado con frecuencia, en especial en los EE.UU. y, dentro de Argentina, en algunos entornos de altos recursos como el Hospital Italiano de Buenos Aires; sin embargo, hasta la fecha no existían ensayos clínicos publicados que evaluaran su efectividad en el mundo real<sup>3,4,6,7</sup>. La evidencia a favor del tamizaje con VCC provenía con exclusividad de estudios observacionales y de microsimulación, los cuales tienden a sobreestimar los beneficios de esta práctica<sup>4,8</sup>. En este sentido, la importancia del presente estudio consiste en que se trata del primer ensayo clínico de tamizaje con VCC. Cabe destacar que el riesgo de sesgo de este estudio es bajo, de acuerdo a lo estimado por este comentador mediante la herramienta RoB 2 de Cochrane<sup>9</sup>.

Como se refleja en el resumen, los autores encontraron una disminución de la incidencia de CCR, pero sin una reducción significativa en la mortalidad<sup>1</sup>. Algunas de las potenciales explicaciones para estos resultados incluyen la baja adherencia de los participantes al tamizaje (sólo el 42 % de las personas invitadas realizó la VCC); el tiempo de seguimiento, que podría ser insuficiente para observar beneficios en la mortalidad (los autores planean repetir el análisis a los 15 años de seguimiento); la habilidad de los endoscopistas que participaron en el estudio (el 29 % de los cuales tenía una tasa de detección de adenomas menor a la recomendada); y una alta tasa de detección de CCR en algunas regiones, lo cual podría reflejar una tendencia de pacientes de alto riesgo o sintomáticos a aceptar la invitación del tamizaje y llevar a una subestimación de los efectos de esta intervención en pacientes asintomáticos de riesgo promedio<sup>8</sup>. Por otro lado, el estudio carece de información acerca de la adherencia de los participantes a la vigilancia de los pólipos encontrados por las colonoscopías. Por último, cabe destacar que en el análisis por protocolo de los resultados sí se observó una reducción de la incidencia y de la mortalidad por CCR. La baja adherencia podría ser extrapolable a la Argentina, ya que de modo similar a la población del ensayo clínico resumido, la participación de la población local en el tamizaje de CCR es cercana al 31 % con diferencias regionales y de acuerdo al tipo de cobertura de salud y al nivel educativo y socioeconómico de las personas<sup>10</sup>.

Tres ensayos clínicos adicionales que buscan evaluar la efectividad de la VCC en comparación con la prueba de SOMF inmunológica o con la ausencia de tamizaje se encuentran en curso en la actualidad, con fecha de publicación estimada entre 2020 y 2028<sup>8,11-13</sup>. Si bien la evidencia actual no parece favorecer la utilización de la VCC en programas organizados de tamizaje de CCR, la publicación de resultados a un mayor plazo de seguimiento de los participantes de este estudio y de los ensayos en curso serán de gran importancia para informar las políticas de salud pública.

### Conclusiones del comentador

En este ensayo clínico pragmático el tamizaje de CCR con VCC no mostró reducir la mortalidad por esta enfermedad, aunque el tiempo de seguimiento podría ser insuficiente para observar sus beneficios y la adherencia a la intervención fue baja. Sus resultados no respaldan la utilización sistemática de la VCC como método de rastreo, teniendo en cuenta la disponibilidad de otros métodos efectivos y poco invasivos como la prueba de SOMF, en concordancia con las recomendaciones realizadas por el Instituto Nacional del Cáncer de Argentina y otras sociedades científicas.

**Sebastián Sguiglia** [ Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. . sebastian.sguiglia@hospitalitaliano.org.ar ]

Sguiglia S Resultados del primer ensayo clínico aleatorizado de tamizaje de cáncer de colon con colonoscopia. *Evid Actual Pract Ambul.* 2022;25(4):e007041. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V2611.7041>. Comentado de: Bretthauer M, et al. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death, *N Engl J Med* 2022;387:1547-56 DOI: 10.1056/NEJMoa2208375. PMID: 36214590

### Referencias

- Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, et al. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med* . 2022;387(17):1547–1556. Available from: 10.1056/NEJMoa2208375.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. Available from: 10.3322/caac.21660.
- Kirschbaum A, Yonamine K. Recomendaciones para el tamizaje organizado de cáncer colorrectal en población de riesgo promedio en Argentina. Instituto Nacional del Cáncer; 2022. Available from: <https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2022-06/2022-06-recomendaciones-tamizaje-organizado-de-ccr--poblacion-riesgo-promedio-Argentina.pdf>.
- Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021;325(19):1978–1998. Available from: 10.1001/jama.2021.4417.
- Juul FE, Cross AJ, Schoen RE, et al. 15-Year Benefits of Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality: A Pooled Analysis of Randomized Trials. *Ann Intern Med.* 2022;175(11):1525–1533. Available from: 10.7326/M22-0835.
- Ebell MH, Thai TN, Royalty KJ. Cancer screening recommendations: An international comparison of high income countries. *Public Health Rev.* 2018;39(7). Available from: 10.1186/s40985-018-0080-0.
- Sguiglia S, Esteban S, Volij C, et al. Adherencia de los afiliados del seguro prepago de un hospital universitario a los estudios de tamizaje de cáncer de colon. In: XIX Congreso de la Federación Argentina de Medicina Familiar y General, 2021/11/04, XIX Congreso Nacional de la Federación Argentina de Medicina Familiar y General; 2021.
- Dominitz JA, Robertson DJ. Understanding the Results of a Randomized Trial of Screening Colonoscopy. *N Engl J Med.* 2022;387(17):1609–1611. Available from: 10.1056/NEJMe2211595.
- Higgins JPT, Savović J, Page MJ, et al. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3. Cochrane; 2022. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Prácticas preventivas de cánceres prevalentes. In: 4º Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. Argentina: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos; 2019. p. 221–235. Available from: [https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr\\_2018\\_resultados\\_definitivos.pdf](https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf).
- Colorectal Cancer Screening in Average-risk Population: Immunochemical Fecal Occult Blood Testing Versus Colonoscopy; 2015. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00906997. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00906997> [Last access: 2022-11-22].

12. Colonoscopy Versus Fecal Immunochemical Test in Reducing Mortality From Colorectal Cancer (CONFIRM); 2022. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01239082. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01239082> [Last access: 2022-11-22].
13. Colonoscopy and FIT as Colorectal Cancer Screening Test in the Average Risk Population; 2021. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02078804. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02078804> [Last access: 2022-11-22].

