



## Facultad de Medicina

Trabajo de  
fin de grao

Aplicabilidad de los  
análisis de riesgo  
poligénico en el  
cribado del cáncer  
colorrectal

Subtítulo, de ser o caso

Tutor: Ángel Carracedo Álvarez

Cotutor: Juan José Ansede Bermejo

Junio 2021

Trabajo de Fin de Grao presentado en la Facultade de Medicina de la Universidade de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Medicina

# Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es una neoplasia con una gran importancia hoy en día dada la elevada incidencia que presenta y la morbimortalidad que conlleva. Es por ello que resulta imprescindible llevar a cabo un diagnóstico precoz del mismo para evitar esta morbimortalidad. En la actualidad, este diagnóstico precoz se fundamenta en el desarrollo de programas de cribado en los que se tiene en cuenta la edad y la historia familiar de los individuos para decidir qué personas participan en estos programas. Como las alteraciones genéticas pueden estar implicadas en el desarrollo del CCR, en este trabajo nos planteamos si los análisis poligénicos pueden contribuir a mejorar la efectividad y la eficiencia de las estrategias de cribado asociado al CCR. Para ello se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sistemática en la que fueron seleccionados 5 estudios que exploraban los beneficios y la aplicabilidad de los programas de cribado basados en análisis de riesgo poligénico. En ellos se ha podido observar que la implementación de los modelos de riesgo poligénico en las estrategias de cribado no sólo podrían contribuir a detectar un número similar de casos comparado con el cribado convencional, sino que además, permitirían reducir el número de personas que tienen que participar en el programa, permitiéndoles evitar la iatrogenia derivada del mismo. Además también se ha observado que estas estrategias personalizadas pueden contribuir a mejorar la selección de individuos incluidos en los programas de seguimiento y detectar tumores colorrectales en personas más jóvenes aumentando la esperanza de vida en ellos. Por último, se ha visto que, de momento, estos programas no son del todo eficientes debido al elevado coste de los análisis de riesgo poligénico y a la falta de información disponible sobre el riesgo poligénico en el CCR.

# Índice

<b>Resumen .....</b>	<b>2</b>
<b>Índice .....</b>	<b>3</b>
<b>Índice de abreviaturas.....</b>	<b>5</b>
<b>Índice de tablas, gráficos o figuras .....</b>	<b>6</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>7</b>
1 Generalidades del cáncer colorrectal .....	7
1.1 Concepto de cáncer y carcinogénesis .....	7
1.2 Epidemiología.....	10
1.3 Aspectos clínicos .....	12
1.4 Bases moleculares del cáncer colorrectal.....	13
1.5 Aspectos diagnósticos .....	18
1.6 Aspectos terapéuticos .....	20
1.7 Aspectos pronósticos.....	21
<b>Justificación y objetivos .....</b>	<b>22</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>23</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>24</b>
2 Características generales de los estudios incluídos.....	25
3 Resultados de los estudios .....	26
3.1 Estudio 1: Frampton <i>et al.</i> (22) .....	26
3.2 Estudio 2: Frampton and Houlston (20) .....	28
3.3 Estudio 3: Thomas <i>et al.</i> (19) .....	30

3.4	Estudio 4: Cenin <i>et al.</i> (21).....	31
3.5	Estudio 5: Guo <i>et al.</i> (18) .....	33
	<b>Discusión</b> .....	<b>34</b>
	<b>Conclusiones</b> .....	<b>37</b>
	<b>Bibliografía</b> .....	<b>38</b>

# Índice de abreviaturas

ABC: Área bajo la curva.  
ADN: Ácido desoxirribonucleico.  
ARN: Ácido ribonucleico.  
AVAC: Años de vida ajustados por calidad.  
CCR: Cáncer colorrectal.  
CIMP: Del inglés, *CpG island methylation phenotype*.  
CSM: Consenso de subtipos moleculares.  
EEI: Enfermedad inflamatoria intestinal.  
EGFR: Del inglés, *Epidermal growth factor receptor*.  
EMT: Del inglés, *Epithelial to mesenchymal transition*.  
GWAS: Del inglés, *Genome-wide association study*.  
ICER: Índice costo-efectividad incremental.  
IMC: Índice de masa corporal.  
IRS1: Del inglés, *Insulin receptor substrate 1*.  
MAPK: Del inglés, *Mitogen-activated protein kinase*.  
NF- $\kappa$ B: Del inglés, *Nuclear factor kappa B*.  
OR: Del inglés, *Odds ratio*.  
Pi3K: Fosfoinositol 3-quinasa.  
PIF: Prueba inmunohistoquímica fecal.  
PRP: Puntuación de riesgo poligénico.  
RNM: Resonancia nuclear magnética.  
ROC: Del inglés, *Receiver operating characteristic*.  
RR: Riesgo relativo.  
SEOM: Sociedad española de oncología médica.  
SERGAS: Servicio galego de saúde.  
SNPs: Del inglés, *Single nucleotide polymorphism*.  
SOH: Sangre oculta en heces.  
TC: Tomografía computerizada.  
TFG beta: Del inglés, *Transforming growth factor beta*.  
VEGF: Del inglés, *Vascular endothelial growth factor*.

# Índice de tablas, gráficos o figuras

ILUSTRACIÓN 1: PRINCIPALES ESTADÍOS TUMORALES. OBTENIDA DE JAVIER PUENTE Y GUILLERMO DE VELASCO, 2019.....	10
ILUSTRACIÓN 2: EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER A NIVEL MUNDIAL. OBTENIDO DE SEOM, 2021.....	11
ILUSTRACIÓN 3: VÍA WNT- B-CATENINA. OBTENIDA DE CHIHARU OTA, 2016 (7) .....	14
ILUSTRACIÓN 4: VÍA RAS/RAF. OBTENIDO DE ACADEMIA BIOMÉDICA DIGITAL (8).....	15
ILUSTRACIÓN 5: VÍA PI3K/AKT/PTEN. OBTENIDO DE IVÁN ROMARICO GONZÁLEZ ESPINOZA <i>ET AL</i> , 2015 (9). .....	16
ILUSTRACIÓN 6: PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	25
TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ANÁLISIS PREDICTIVOS INCLUIDOS .....	26
TABLA 2. PORCENTAJES DE PERSONAS SELECCIONABLES Y CASOS DIAGNOSTICADOS EN ESTUDIO 1.....	27
TABLA 4: RESULTADOS DE RIESGO RELATIVO INFERIDOS PARA CADA MODELO DEL ESTUDIO 5 .....	29
TABLA 3: ABC Y SNPs DE CADA MODELO DEL ESTUDIO 2 .....	30

# Introducción

## 1 Generalidades del cáncer colorrectal

### 1.1 Concepto de cáncer y carcinogénesis

El cáncer es una enfermedad genética estrechamente relacionada con alteraciones en el ADN, como cambios nucleotídicos a nivel de secuencia en forma de mutaciones, inserciones o deleciones, o modificaciones en los patrones de regulación de la expresión de ciertas regiones del genoma.

La alteración de la secuencia normal de uno o los dos alelos de un gen puede determinar cambios en la secuencia aminoacídica de la proteína que codifican. La adición de aminoácidos inadecuados a la proteína, la ausencia de algún aminoácido clave de la misma o la parada prematura durante el proceso de traducción por un codón de stop pueden determinar deficiencias funcionales asociadas a la formación anormal de proteínas o, incluso, la ausencia de su síntesis. De forma general estas alteraciones genéticas pueden afectar a dos tipos de genes, de especial trascendencia en el control del ciclo celular, los protooncogenes, cuyas alteraciones los convierten en oncogenes, como por ejemplo *K-RAS* o *H-RAS*, y los genes supresores de tumores, entre los que destacarían *hMLH1* o *PTEN*.

Los oncogenes suelen estar silenciados, sin embargo, en el cáncer estos genes suelen tener una mayor expresión de lo normal dando lugar a un aumento en la síntesis de la proteína que codifica. Por otro lado, las modificaciones que afectan a los genes supresores de tumores llevarán a una disminución o ausencia de las proteínas codificadas por estos genes. Es interesante destacar que, normalmente, para que un oncogen ponga en marcha los mecanismos que llevarán a la aparición de una neoplasia sólo hace falta la mutación de uno de sus alelos, mientras que, en los genes supresores de tumores, tienen que estar los 2 alelos alterados.

Las alteraciones en la secuencia nucleotídica de los genes son muy importantes en la patogenia del cáncer, no obstante, las alteraciones en la regulación de la expresión de estos genes también resultan trascendentes. Estas modificaciones son estudiadas por la epigenética, la cual se centra en el estudio de las modificaciones químicas del ADN y ciertas proteínas relacionadas con la estructura conformacional de este ADN como las histonas que, en última instancia, son capaces de regular la expresión proteica de ciertos genes sin alterar la secuencia nucleotídica. Esta regulación se lleva a cabo a través de 3 mecanismos fundamentalmente: la metilación del ADN, la modificación de las histonas y el uso de ARN no codificante (1).

1. **Metilación del ADN.** La adición de grupos metilo a las citosinas de ciertas regiones reguladoras de genes, hace que los genes que se encuentran en estas regiones no se expresen o lo hagan menos. Un aspecto importante a destacar es que la hipermetilación se produce de forma especialmente intensa en las islas CpG, estas son regiones del ADN muy ricas en citosina y guanina ubicadas en las regiones promotoras de genes. La metilación de las citosinas de estas regiones lleva a la disminución de la expresión de los genes con los que se relacionan (1).
2. **Modificación de histonas.** El ADN se encuentra organizado en base a unas estructuras básicas llamadas nucleosomas. Estas están formadas por histonas y proteínas no histonas, y alrededor de ellas se enrolla el ADN. Estas histonas pueden ser modificadas por procesos de acetilación, metilación, fosforilación, deaminación o isomerización de prolinas y estas modificaciones pueden provocar que aumente o disminuya la atracción del ADN hacia las histonas haciendo que este ADN esté en una disposición más abierta o más cerrada y se exprese en mayor o menor medida (1).
3. **ARN no codificante.** También conocido como ARN de interferencia o ARNi, se trata de un ARN que no codifica para ninguna proteína, pero que puede ser complementario para una secuencia de ADN o ARN uniéndose a ella y evitando la traducción proteica (1).

Es importante destacar que estas alteraciones en la secuencia nucleotídica de los genes o en la regulación de la expresión de los mismos puede ser adquirida, debido a diferentes factores ambientales como pueden ser hábitos alimenticios, exposiciones a radiaciones ionizantes, o puede ser hereditaria donde un hijo recibe una mutación concreta o un patrón anormal de metilación que será la base para que, en el futuro, pueda padecer una neoplasia.

Una vez comprendido el punto de partida es necesario profundizar en que, por norma general, una única mutación no suele ser responsable del desarrollo del proceso canceroso, sino que aparecerá debido a una sucesión de alteraciones genéticas y epigenéticas que conferirán a un grupo de células la capacidad de multiplicarse de forma descontrolada. Por tanto y, siguiendo el ejemplo de la Ilustración 1, es posible describir que de forma general el desarrollo tumoral se inicia con una primera fase, llamada fase de iniciación, en la que se produce la alteración de uno o varios protooncogenes o uno o varios genes supresores de tumores. En el caso de los genes supresores de tumores, codifican para proteínas que intervienen en la regulación del ciclo celular que puede inducir apoptosis evitando que las células proliferen más de lo

debido. En el caso de los oncogenes tendremos que una proteína se expresará más por mecanismos epigenéticos o será más activa porque, por ejemplo, una mutación hace que sea insensible a su inhibidor, estas proteínas suelen estimular que la célula entre en fase de mitosis y prolifere.

A continuación, se produciría una segunda fase, llamada fase de promoción. En ella, estas células proliferantes van a ser muy inestables desde el punto de vista genético, y ante mecanismos de reparación ineficientes o defectuosos es más sencillo que aparezcan más alteraciones en el ADN. Estas pueden contribuir a que surjan nuevas modificaciones en los protooncogenes y los genes supresores de tumores que, en última instancia, pueden proporcionar una mayor capacidad proliferativa y que el tumor se vuelva más agresivo. En consecuencia, puede adquirir una mayor capacidad de crecimiento, de evadir al sistema inmunitario o de evitar las señales de muerte celular programada.

La tercera fase en el desarrollo neoplásico es la fase de progresión. En ella, las células neoplásicas diferenciadas a partir de una célula común pueden ir acumulando modificaciones genéticas que promueven la aparición de poblaciones celulares heterogéneas con características fisiológicas específicas. De esta forma y como ejemplos, habrá células con capacidad de síntesis de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), permitiendo una mayor vascularización y suministro metabólico al tumor, otras células serán capaces de sintetizar enzimas que destruyan el tejido en el que se encuentran permitiéndoles invadir tejidos adyacentes u otras tendrán la posibilidad de acceder a los vasos sanguíneos o linfáticos y la habilidad de asentarse en otros órganos a distancia dando lugar a metástasis. Este paso tiene varias consecuencias clínicas: el tumor se convertirá en maligno al adquirir la capacidad de invadir otras zonas del organismo, la eficacia del tratamiento antineoplásico será menor debido a que es posible que este tratamiento sea eficaz frente a un grupo de células del tumor, pero no frente a otro grupo celular del mismo tumor.

Esta evolución molecular y celular del cáncer se suele corresponder clínicamente con los diferentes estadios tumorales. En la actualidad se pueden describir hasta 4 estadios en los que ciertas alteraciones moleculares específicas pueden correlacionarse con la evolución y el pronóstico de esta patología (2):

- **Estadio 0:** El tumor se encuentra limitado a su lugar de origen no habiendo invadido ninguna estructura vecina. Suelen tener buen pronóstico siendo curables en la mayoría de los casos. No son muy agresivos molecularmente.
- **Estadio 1:** Se trata de un tumor que, si bien ha crecido localmente, no ha invadido profundamente estructuras vecinas ni se ha diseminado ganglionarmente o a distancia. Suele tener también buen pronóstico.
- **Estadios 2 y 3:** Se trata de tumores más agresivos molecularmente. Han invadido profundamente estructuras vecinas o se han diseminado ganglionarmente. Tienen un peor pronóstico y suelen requerir tratamientos sistémicos para su curación.
- **Estadio 4:** Es la fase tumoral de peor pronóstico. Son tumores molecularmente muy agresivos, tienen la capacidad de metastatizar a órganos diferentes del que parte.

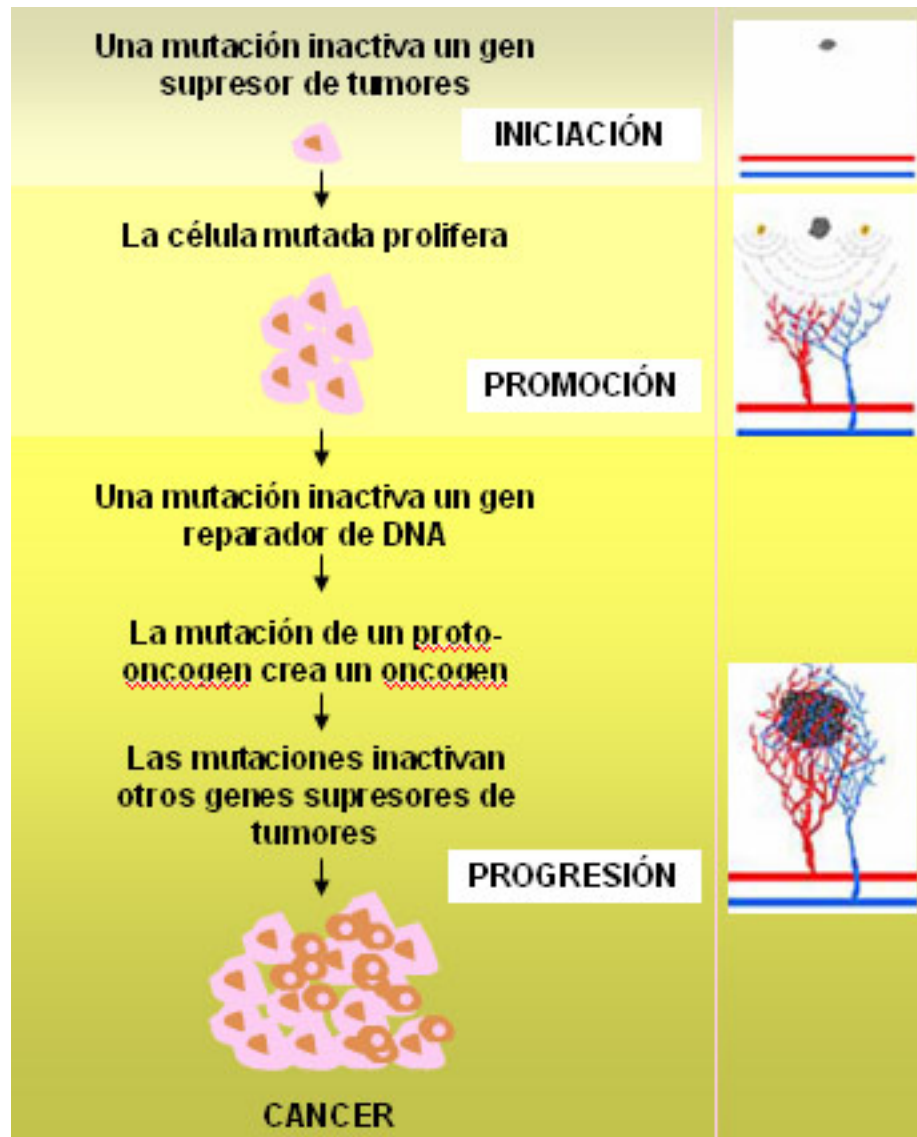


Ilustración 1: Principales estadios tumorales. Obtenida de Javier Puente y Guillermo de Velasco, 2019.

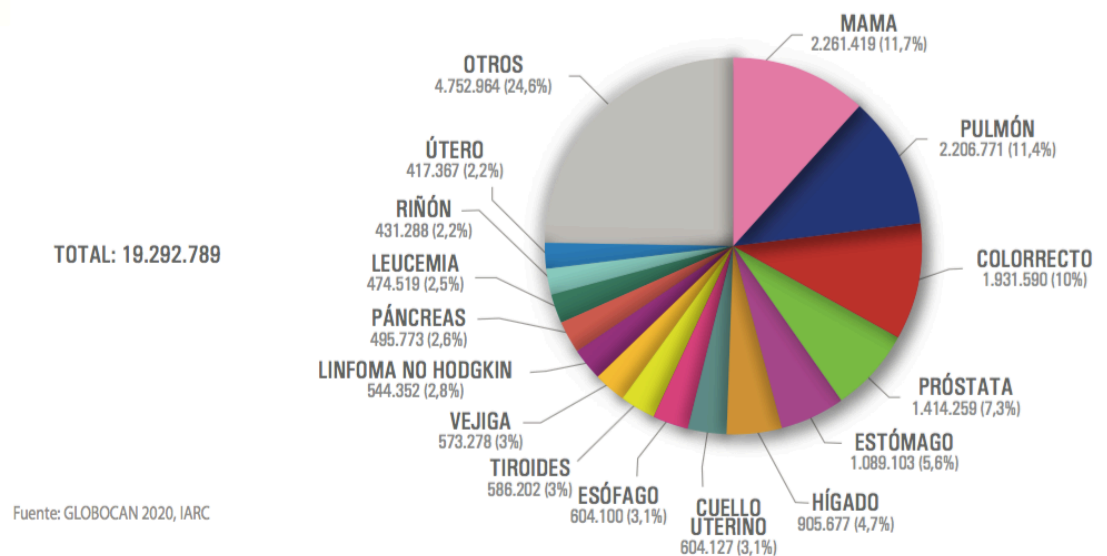
Con todo, al final de este proceso tendremos un grupo muy heterogéneo de células con distintas alteraciones genéticas y diferentes capacidades biológicas. Este hecho resalta la importancia de un diagnóstico precoz de la neoplasia a fin de evitar llegar a estadios tan agresivos de la enfermedad en los que el tumor puede adquirir capacidad de metastatizar o adquirir una heterogeneidad celular que puede contribuir a dificultar la acción del tratamiento antineoplásico.

## 1.2 Epidemiología

El cáncer es una de las enfermedades responsables de la mayor morbilidad en el mundo y en España. Tanto es así que en el año 2020 en todo el mundo se diagnosticaron 19.292.789 casos nuevos de cáncer siendo responsable de 9.958.133 muertes en ese mismo período (3). Según la Sociedad española de oncología médica (SEOM) se prevé que estas cifras crezcan en los próximos años, dato que refleja la trascendencia epidemiológica de esta patología (3).

Dentro de todos los diferentes tipos de cánceres hay uno que está adquiriendo una importancia notable siendo cada vez más frecuente y provocando cada vez más muertes, este es el cáncer colorrectal (CCR). En el año 2020 en el mundo se diagnosticaron 1.931.590 casos de este tumor (10%) siendo el tercer tumor en frecuencia tras el cáncer de mama (11,7%) y pulmón (11,4%) (Ilustración 2). Sin embargo, si atendemos a la mortalidad, se coloca en segundo lugar siendo responsable del 9,4% del total de las muertes por cáncer a nivel mundial (3).

Dadas la incidencia, la prevalencia y la morbilidad asociadas a esta enfermedad, resulta imprescindible profundizar en todos los recursos disponibles para enfrentarnos a ella, siendo los estudios genéticos una de esas herramientas que debe ser tenidas en cuenta y optimizadas debido a las posibles consecuencias positivas que esto tendría, como un diagnóstico precoz que puede mejorar el pronóstico del paciente con CCR.



**Ilustración 2: Epidemiología del cáncer a nivel mundial. Obtenido de SEOM, 2021.**

Si seguimos indagando en la epidemiología del CCR, es importante destacar que la prevalencia no es la misma en ambos sexos ni en todas las edades. Así, sabemos que la prevalencia en España del CCR en hombres fue de 191.884 en el año 2020 mientras que en ese mismo año en mujeres fue de 148.205. Esto supone un 18% de todos los tumores en hombre y un 12,3% de todas las neoplasias en mujeres (3). Desde el punto de vista de la edad, cabe destacar que la media de edad de aparición de este tumor son los 70 años, siendo infrecuente la aparición antes de los 50 años de edad (4).

Otros aspectos importantes a tener en cuenta son los factores de riesgo asociados a la aparición de esta enfermedad. En este sentido conviene destacar algunos factores que parecen contribuir a incrementar de forma importante la probabilidad de aparición de esta neoplasia(4):

1. Factores dietéticos, una dieta rica en grasas con escasa ingesta de frutas y verduras.
2. Ser portador de pólipos colónicos o enfermedad inflamatoria intestinal.
3. Haber padecido un CCR previamente.
4. Factores familiares o genéticos. El 25% de los pacientes con esta neoplasia tiene un familiar afecto y alrededor del 10% de los cánceres de colon tienen un componente hereditario. Sobre este tema nos meteremos más en profundidad en siguientes apartados.

### 1.3 Aspectos clínicos

Es imperativo el diagnóstico precoz de esta neoplasia con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes. La identificación de la base genética asociada a este tipo de patologías podría ayudar de forma determinante en este aspecto. Aún así, conviene tener clara la clínica asociada a estos pacientes para tratar de identificarlos y llevar a cabo las pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico.

En primer lugar, sería destacable mencionar que una de las primeras manifestaciones que podemos encontrar en pacientes que posteriormente padecerán un CCR es la presencia de pólipos colónicos. Estas neoformaciones aparecen como consecuencia de una alteración en el recambio normal de las células de la mucosa del colon y recto y pueden ser de diferentes tipos, los adenomatosos que pueden degenerar en un CCR posteriormente y los hiperplásicos, hamartomatosos o inflamatorios, que son benignos y no degenerarán. A su vez, los adenomatosos pueden ser tubulares, vellosos o mixtos, siendo los vellosos los que tienen una mayor capacidad de malignización. La clínica de estos pólipos suele ser inespecífica y escasa, destacando el sangrado crónico, la presencia de anemia o, en casos muy restringidos, la obstrucción intestinal por su gran tamaño. Su detección es muy importante porque nos permite evitar la aparición de un CCR al extirparlos y nos permiten modular la frecuencia de colonoscopias en un individuo. Además, son fundamentales en la patogénesis de la poliposis adenomatosa familiar (5).

Cuando ya ha aparecido el CCR, este puede manifestar en primer lugar, como toda neoplasia, un síndrome constitucional con astenia, anorexia y adelgazamiento en la mayor parte de los casos. Esta sintomatología puede aparecer de forma aislada o ir asociada a otras manifestaciones, estas van a variar en función de la localización del tumor.

Los pacientes con tumores en la región del ciego y colon ascendente suelen presentar signos o síntomas de sangrado crónico como anemia, astenia intensa, palpitaciones o

incluso angina de esfuerzo, esto se debe a la facilidad que presentan para la ulceración y el sangrado, siendo infrecuentes los síntomas de tipo obstructivos, dado que el diámetro del colon en este lugar es grande y que las heces que pasan por él son líquidas.

Cabe destacar que las manifestaciones en el colon transversal y colon izquierdo son diferentes. En estas localizaciones la luz del colon se vuelve más pequeña y las heces más sólidas, hechos que determinan que la sintomatología fundamental de los tumores localizados en estas regiones sea de tipo obstructiva. Esta clínica consiste en la presencia de dolor, ausencia en la emisión de heces o gases, vómitos o, incluso, perforación del colon y aparición de peritonitis.

Los tumores localizados en la región rectosigmoidea se suelen expresar clínicamente con la presencia de hematoquecia, tenesmo rectal o disminución del tamaño de las heces por la compresión que el tumor ejerce sobre ellas una vez que ya están formadas.

## 1.4 Bases moleculares del cáncer colorrectal

Para entender el CCR tal y como lo entendemos hoy en día es imprescindible conocer sus bases moleculares. En este sentido, es posible clasificarlo en 3 grandes grupos en función de las alteraciones genéticas asociadas a los tipos de tumores: el CCR esporádico (aproximadamente un 70% del total), el CCR que presenta predisposición familiar (aproximadamente un 10-30%) y el cáncer hereditario (aproximadamente un 5-7%) (6).

### 1.4.1.1 CCR esporádico

En los casos esporádicos asociados a esta enfermedad van a existir alteraciones genéticas que afectan a las células somáticas y que no están presentes en las germinales. Generalmente, estos cambios pueden surgir como consecuencia bien de la presencia de mecanismos de reparación del ADN defectuosos que promueven la inestabilidad cromosómica o bien de la desregulación del patrón de expresión de ciertos genes que intervienen en el ciclo celular (6). Si bien no son del todo conocidos, hay una serie de genes y vías metabólicas que estarán muy relacionados con este tipo de cáncer cuyas mutaciones esporádicas pondrán en marcha una cadena de acontecimientos que terminarán en el crecimiento incontrolado de las células tumorales (6):

#### Vía WNT/ $\beta$ -catenina:

Es la vía más frecuentemente afectada en el CCR esporádico que, si se encuentra activada en exceso, puede estimular una proliferación celular desmesurada. Se trata de una vía que tiene como función regular la proliferación celular, la diferenciación y el mantenimiento de células madre. Se encuentra particularmente activada durante el desarrollo embrionario. Como vemos en la Ilustración 3, cuando el ligando WNT (unión de Wingless e int-1) se une al complejo formado por la proteína transmembrana *Frizzled* y el LRP 5/6, se produce una fosforilación de DVL1 que inactiva el complejo proteico encargado de degradar  $\beta$ -catenina. La inactivación de este complejo supone una

acumulación de  $\beta$ -catenina en el citosol que, posteriormente, será translocado al núcleo celular y junto a E-cadherina actúa como factores de transcripción que promueven la división celular.

Recientemente se ha descubierto que un ligando llamado *Norrin* es capaz de estimular la vía de WNT, este ligando es secretado por las células tumorales con el fin de provocar un aumento de la vascularización peritumoral (6).

En esta vía también intervienen otras moléculas como NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) que se caracteriza por actuar a nivel nuclear como factor de transcripción. Conviene destacar que la E-Cadherina se une al NF- $\kappa$ B y a la  $\beta$ -Catenina y los regula negativamente reduciendo el riesgo de transformación tumoral, sin embargo, WNT lleva a cabo la acción contraria.

También resulta importante en esta vía GSK-3  $\beta$ . Su mecanismo fundamental de actuación se basa en la regulación positiva de NF- $\kappa$ B, de esta forma, contribuye a la proliferación de las células en las que está sobreactuando. Esta ruta es importante en los cánceres de colon, recto y páncreas (6).

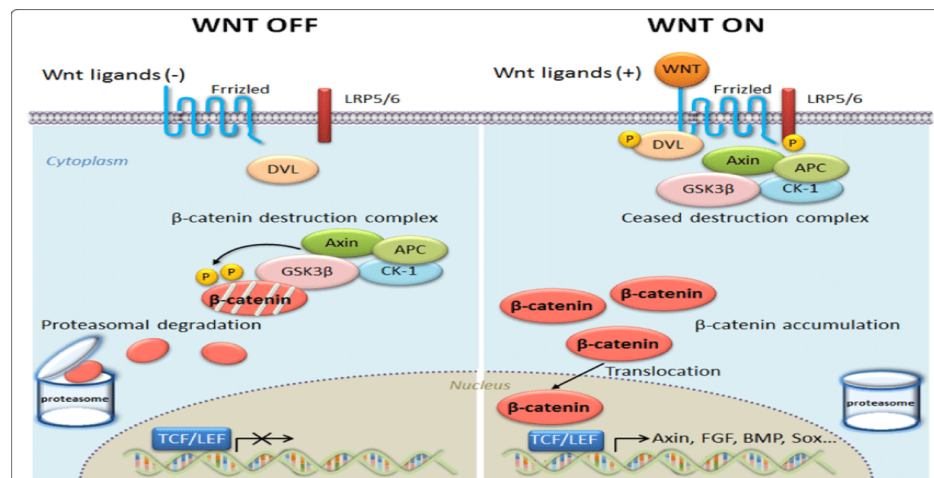


Ilustración 3: Vía WNT- B-catenina. Obtenida de Chiharu Ota, 2016 (7)

### RAS/RAF:

Esta vía activa a la familia de las proteínas kinasas activadas por mitógenos, más conocidas como la MAPK, que ante diferentes estímulos llevan señales de transducción al núcleo modelando la expresión de determinados genes. El grupo de protooncogenes relacionados con *RAS* (*H-RAS*, *K-RAS* y *N-RAS*) codifican para pequeñas proteínas con actividad GTPasa que participan en el ciclo celular estimulándolo. Es conocido que cuando un factor de crecimiento como el EGFR (factor de crecimiento epidérmico) actúa sobre su receptor es capaz de activar

Ras, que a su vez activará Raf, esta activará MEK que, finalmente, activará ERK, que tiene la capacidad de entrar en el núcleo celular y favorecer la transcripción de determinados genes como los protooncogenes *c-Myc*, *c-Jun* o *c-Fos*, favoreciendo la proliferación celular. En la actualidad, esta vía, como veremos el apartado de tratamiento, es importante a la hora de decidir qué fármacos sistémicos aplicaremos a los pacientes con CCR metastásicos (Ilustración 4).

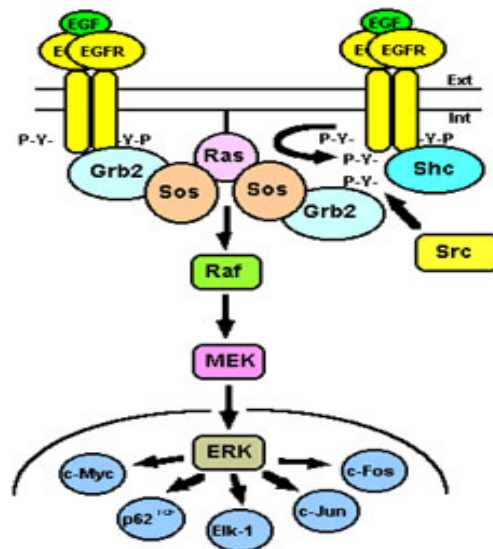
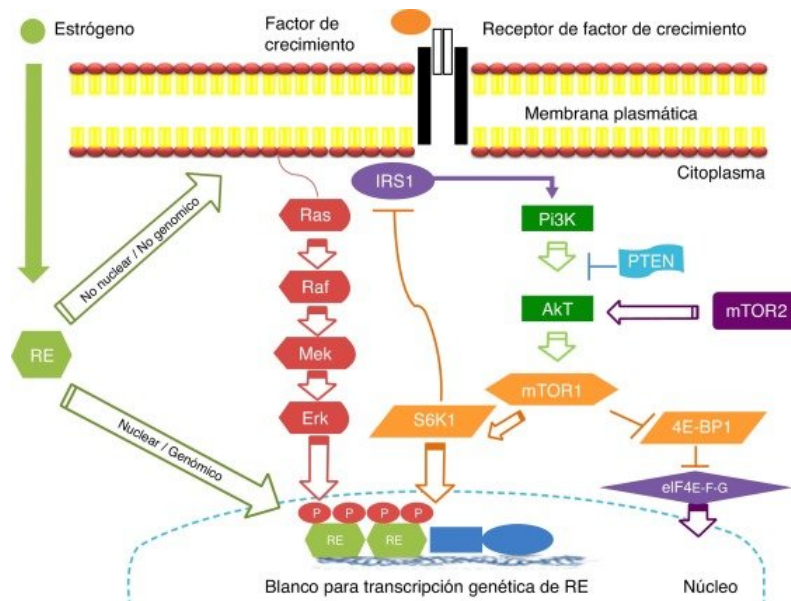


Ilustración 4: Vía RAS/RAF. Obtenido de Academia Biomédica Digital (8).

#### PI3K/AKT/PTEN:

Se trata de una vía que se encuentra alterada con frecuencia tanto en el CCR esporádico como en el CCR hereditario. En última instancia parece promover el crecimiento celular y la disminución de la apoptosis ante diversos estímulos. En la Ilustración 5 podemos apreciar cómo ante la estimulación del receptor de factor de crecimiento se activan varias vías. Por un lado, se activa Ras que, a su vez, activa *Raf*, *Mek* y *Erk* teniendo esto como consecuencia la puesta en marcha de factores de transcripción nucleares que promueven la proliferación celular. Por otro lado, se activa IRS1 (substrato del receptor insulínico 1) que activa Pi3K (Fosfoinositol 3-quinasa), activando esta a AkT que, a su vez, activa a mTOR1 que también activará factores de transcripción nucleares que favorecerán la proliferación celular.

PTEN es un gen supresor de tumores que codifica una proteína que inhibe esta vía, evitando la activación de AkT por parte de Pi3K. Su mutación se asocia a tumores hereditarios y esporádicos. Si se produce una mutación hereditaria en este gen, aparece el denominado Síndrome de tumores hamartomatosos asociados a PTEN (PHTS), que predisponen al paciente a sufrir cientos de neoplasias como cáncer de células renales o de endometrio (6).



**Ilustración 5:** Vía PI3K/AKT/PTEN. Obtenido de Iván Romarico González Espinoza *et al*, 2015 (9).

EMT (del inglés: *Epithelial to Mesenchymal Transition*):

Se trata de un mecanismo, estimulado por el TFG beta (factor de crecimiento transformante beta), común en varios tipos de neoplasias favoreciendo la invasión local de las mismas y la aparición de metástasis a distancia. Consiste en la transformación de células con fenotipo epitelial en células con fenotipo mesenquimal aumentando su capacidad de movilidad e invasión. Este fenómeno participa en la génesis de la heterogeneidad tumoral y favorece el aumento de agresividad de los tumores.

1.4.1.2 CCR con predisposición familiar

El CCR que presenta predisposición familiar supone aproximadamente un 10-30% del total de CCR y se caracteriza porque no existe una herencia mendeliana pero sí una predisposición a padecer esta neoplasia (6). Suele estar asociado a variantes germinales comunes o a SNPs (del inglés, *Single Nucleotide Polymorphism*). Son, quizás, estos pacientes los que se beneficiarían de una forma más clara de un cribado basado en el análisis de riesgo poligénico de variantes comunes y no solo en los antecedentes familiares de esta enfermedad. Esto es debido a que, aunque no tienen mutaciones con un efecto tan trascendente como en el cáncer hereditario sí que pueden tener pequeñas variaciones genéticas que nos pueden ayudar a establecer modelos para la estratificación de pacientes. Este tema será abordado con más detalle a lo largo del trabajo.

1.4.1.3 CCR hereditario

El cáncer colorrectal hereditario constituye una proporción de entre un 5-7% aproximadamente dentro de todos los tumores colorrectales, sin embargo es muy importante, primero, debido a que son pacientes con una gran predisposición a padecer

CCR y otros tipos de tumores que deberán ser estrechamente vigilados para evitar una mortalidad precoz y, segundo, porque está ocasionado por mutaciones concretas, muchas de ellas conocidas, que se pueden estudiar en familiares permitiendo adoptar una actitud preventiva frente a ellos.

Estos cánceres hereditarios se pueden subclasificar en:

1) **Poliposis adenomatosa familiar:**

Se trata de una enfermedad que sigue un patrón de herencia autosómica dominante cuando la causante es una mutación en el gen *APC*, lo cual ocurre en el 80-90% de los casos. No obstante, en los últimos años, se ha visto que esta enfermedad también puede seguir un patrón de herencia autosómico recesivo cuando está causada por mutaciones en *MYH*. Estos pacientes se caracterizan por presentar cientos de pólipos en el colon con un muy elevado riesgo de degeneración a tumores malignos, tanto es así que, si no se llevan a cabo medidas quirúrgicas preventivas, el 100% de los pacientes padecerá una neoplasia de colon a los 50 años. Además, también tienen clínica extracolónica con adenomas gástricos, tumores en intestino delgado o en la ampolla de Vater, osteomas, quistes epidérmicos, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina y tumores desmoides. Aunque más infrecuentemente también pueden asociar carcinoma papilar de tiroides, neoplasias cerebrales y hepatoblastoma (10).

2) **Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (Síndrome de Lynch):**

Se trata de la enfermedad asociada a cáncer colorrectal hereditario más frecuente. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante debido a mutaciones en los genes que intervienen en la reparación del ADN. Se ha estimado que aproximadamente el 97% de los casos de este síndrome están causados por mutaciones en los genes *hMLH1* (59%) y *hMSH2* (38%) (10). Con ella los pacientes desarrollan neoplasias colorrectales de forma precoz de predominio en el colon derecho siendo muy frecuente encontrar a la vez otros tumores en el colon o en otras localizaciones como endometrio, estómago o sistema urogenital. En estos pacientes es clave el estudio de las mutaciones asociadas para el adecuado manejo clínico de los mismos.

#### 1.4.2 Clasificación molecular del CCR

Un aspecto importante a tener en cuenta es que el CCR se trata de una enfermedad muy heterogénea desde el punto de vista molecular. Así, se han desarrollado varias clasificaciones tratando de diferenciar estas neoplasias según sus características moleculares. Estas clasificaciones son muy importantes ya que además de orientarnos en el pronóstico de los pacientes nos pueden servir para establecer el tratamiento más adecuado que podemos ofrecerles. En los últimos años han aparecido una serie de clasificaciones que buscan agrupar los CCR en función de sus características

moleculares. Entre ellas destaca el Consenso de subtipos moleculares (CSM) del CCR que agrupa los diferentes tumores en 5 grupos (11) (12):

- 1) **CSM1(14%)**: Se basa en la inestabilidad de microsatélites. Son frecuentes las mutaciones en *BRAF*. Además, es más frecuente que aparezcan en mujeres, en el colon derecho y suelen ser más agresivos.
- 2) **CSM2 (37%)**: A los tumores de este grupo se les denomina canónicos y se basan en el mecanismo de la inestabilidad cromosómica. También es frecuente la alteración de la vía WNT en este grupo. Aquí es frecuente la sobreexpresión de *WNT* y *MYC*, son más frecuentes en el colon izquierdo y la supervivencia es mayor. Dentro de este grupo se encuentran la mayor parte de los CCR esporádicos.
- 3) **CSM3 (13%)**: Estos son los denominados tumores metabólicos, en los que el metabolismo está desregulado. No presentan inestabilidad cromosómica ni de microsatélites, tampoco está presente el mecanismo CIMP (fenotipo metilador de islas CpG). Suelen presentar mutaciones en *KRAS*.
- 4) **CSM4 (23%)**: Aquí destacan los tumores mesenquimales, que aparecen por el mecanismo CIMP, además, en ellos está presente de forma importante la inestabilidad cromosómica. Suele existir una sobreexpresión de TFG beta con una gran capacidad de neoangiogénesis e invasión estromal. En estos tumores la supervivencia es menor.
- 5) **Características mixtas (13%)**: Se caracterizan por ser heterogéneos y presentar una mezcla de las anteriores alteraciones.

## 1.5 Aspectos diagnósticos

El diagnóstico de CCR puede llevarse a cabo de diferentes maneras. Puede ser partiendo de una sospecha clínica en base a síntomas, signos o hallazgos de laboratorio, también puede realizarse en un paciente que acude al servicio de urgencias por una complicación derivada de su neoplasia o a través del cribado nacional de CCR o específico según antecedentes familiares de CCR.

En caso de que se sospeche un CCR, es indispensable llevar a cabo una adecuada historia clínica orientada a esta enfermedad. En la anamnesis será imprescindible preguntar a cerca de factores de riesgo para CCR como: factores dietéticos, presencia de pólipos previos, antecedentes familiares o personales de esta u otras neoplasias. Habrá que indagar también a cerca de sintomatología obstructiva, de sangrado o proctológica que nos pueda orientar a este tumor. Además, se llevará a cabo una adecuada exploración física con exploración abdominal o tacto rectal, además de toma de constantes y auscultación cardiopulmonar. Con todo esto pediremos pruebas complementarias congruentes. Una analítica en busca de anemia, ferropenia, alteraciones de la función hepática o renal o búsqueda de sangre en un análisis de heces. Si la sospecha es elevada, solicitaremos una colonoscopia que nos permitirá diagnosticar el tumor y realizar un estudio histopatológico y molecular del mismo.

En el caso del paciente que acude a urgencias por una complicación de esta enfermedad lo prioritario será el manejo de la complicación aguda. Si se estabiliza, en un segundo momento su CCR será abordado de una manera similar a la descrita previamente. En

caso de que se encuentre en una situación crítica puede ser necesario intervenirlo quirúrgicamente de urgencia. En este caso, el diagnóstico se llevará a cabo en el quirófano y posteriormente se realizará una estadificación de su enfermedad.

En el caso de los CCR hereditarios, como la Poliposis adenomatosa familiar o el Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis, una vez diagnosticado en un paciente bien por criterios clínicos-colonoscópicos o por análisis genéticos, será prioritario llevar a cabo estudios genéticos a sus familiares. De esta forma se valorará si es necesario realizar en ellos seguimientos estrictos dado su elevado riesgo de desarrollar una neoplasia. Además, una característica importante de la Poliposis adenomatosa familiar es que suele existir una correlación entre el genotipo y el fenotipo, se podría inferir la gravedad del síndrome caracterizándolo genéticamente (10).

Hay un número creciente de personas a las que se le diagnostica su CCR a través de un cribado que se realiza en esta enfermedad. Este cribado en España se lleva a cabo a través del la SOH (sangre oculta en heces) que se aplica a todas las personas de 50 a 69 años realizándose cada 2 años. Conviene destacar que el cribado no será igual en toda la población. Las personas que tienen una historia familiar de CCR llevarán a cabo un cribado específico. Así y según el protocolo de cribado del SERGAS (Servicio galego de saúde):

- 1) Las personas con 2 o más familiares de primer grado afectados por esta neoplasia serán sometidos a colonoscopias cada 5 años a partir de los 40 o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar más joven (lo que ocurra primero).
- 2) Los que tienen un familiar de primer grado afecto de CCR y este fue diagnosticado antes de los 60 años, seguirán un cribado análogo al de los que tienen 2 o más familiares de primer grado afectados. Si el diagnóstico se realizó más tarde de los 60 años el cribado será como el de la población general, pero empezando a los 40 años.
- 3) Las personas que tienen familiares de segundo grado afectados por esta enfermedad seguirán un cribado normal si solo tienen un familiar afecto, si tienen 2 o más realizarán un cribado bianual con SOH con inicio a los 40 años.

Sea como fuere el diagnóstico de CCR, el siguiente paso será estadificar la enfermedad con el objetivo de decidir el tratamiento más adecuado a aplicar al paciente. En este proceso de estadificación se evaluará el tamaño y la infiltración tumoral (T), la afectación ganglionar (N) y las lesiones a distancia (M). La T es posible valorarla en la colonoscopia que se ha llevado a cabo para diagnosticar la enfermedad. Sin embargo, hay paciente que no puede ser sometidos a una colonoscopia como, por ejemplo, en tumores obstructivos, en estos casos se puede ofrecer un Colono TC en el que, a través de una TC, se realiza una reconstrucción virtual del colon y se puede detectar la neoplasia. No obstante, en aquellos pacientes sometidos a Colono TC, más tarde se deberá intentar realizar una colonoscopia con el objetivo de biopsiar la lesión, ya que el estudio histológico y molecular es importante para orientar el tratamiento sistémico como se menciona el epígrafe de tratamiento. Por último, en relación a la T, hay que destacar que la TC simple puede ser imprescindible para tomar las medidas del tumor en todos los planos, por eso suele solicitarse siempre.

Para la estadificación de la N y la M se practicará una TC tóraco-abdomino-pélvica en todo paciente con CCR buscando afectación ganglionar y metastásica a distancia.

En el caso del cáncer de Recto, aquel que se encuentra a menos de 15 cm del margen anal medido por colonoscopia, habrá que aplicar 2 pruebas a mayores para completar una adecuada estadificación: una RNM que nos permite valorar la afectación local del tumor con mucha más precisión que con la TC y una ecoendoscopia que, aunque no es obligatoria, también mejora la estadificación local de la enfermedad (6).

## 1.6 Aspectos terapéuticos

La clave para establecer el manejo del CCR, y de cualquier tipo de cáncer, es definir si la enfermedad es local o avanzada.

En caso de enfermedad local, en el cáncer de colon, el manejo es quirúrgico. Se practicará una resección anatómica del segmento afecto (hemicolecotomía derecha, hemicolecotomía transversa, hemicolecotomía izquierda o colectomía total) acompañada de excisión mesocolónica completa. En caso de urgencia, como obstrucción o sangrado incoercible, se llevará a cabo una cirugía de urgencia con colostomía relegando la cirugía oncológica a un segundo tiempo quirúrgico. A destacar también que la cirugía mínimamente invasiva es una gran opción en el manejo de estos pacientes con una buena recuperación, menos complicaciones y resultados oncológicos igualmente válidos. Por último, es importante tener en cuenta que en caso de obstrucción intestinal en pacientes mayores con elevado riesgo quirúrgico o presencia de metástasis irreseccables puede estar indicado el uso de stents metálicos autoexpandibles como manejo inicial de la obstrucción valorando en un segundo tiempo la cirugía resectiva del tumor.

En el caso del cáncer de recto el manejo terapéutico de la enfermedad local será parecido, así en el estadio I y pólipos malignos el manejo consistirá en una excisión transanal simple o asistida por vídeo. Si el tumor aparece en un estadio mayor que I, pero sigue siendo enfermedad local, nos decantaremos por cirugía, abierta o laparoscópica, con resección tumoral acompañada de excisión mesorrectal total.

Puede ser que el cáncer colorrectal sea localmente avanzado o metastásico en cuyo caso la cirugía podrá tener un papel importante, en el localmente avanzado o en las complicaciones del metastásico, pero la terapia sistémica será imprescindible.

Así en el cáncer de colon y recto el tratamiento adyuvante quimioterápico se administrará en estadios IIb, IIc y III (6). Además, el tratamiento quimioterápico se aplicará a los estadios IV. En el caso del cáncer de recto localmente avanzado (estadios II y III) se aplicará quimioterapia y radioterapia neoadyuvante para luego emplear la cirugía.

Los esquemas quimioterápicos más usados son: 5-fluoruracilo (5-FU) y capecitabina asociados habitualmente a oxaliplatino (FOLFOX) o irinotecán (FOLFIRI). También se pueden emplear fármacos antiangiogénicos como el Bevacizumab (anticuerpo frente al VEGF) o anticuerpos anti EGFR como el Cetuximab (sólo se pueden usar en ausencia de mutaciones de RAS). Conviene destacar que, como en el caso de RAS y los anti-EGFR, cada vez se están descubriendo más posibles dianas terapéuticas en esta enfermedad que nos permiten asociar tratamientos más eficaces pudiendo aumentar la

supervivencia de estos pacientes, para ello resulta básica la caracterización molecular del tumor(6). Un ejemplo del valor terapéutico de esta caracterización tumoral es la buena respuesta que presentan los tumores con inestabilidad de microsatélites y con CIMP a la Inmunoterapia (anti PD1) (11).

## 1.7 Aspectos de pronóstico

Existen diversos factores que pueden ayudar a pronosticar cómo evolucionará un cáncer colorrectal, si va a recaer, el tiempo libre de enfermedad o el riesgo de mortalidad. Estos factores serán diferentes si el tumor está en un estadio temprano (estadios II, III) o si se encuentra en un estadio avanzado (estadio IV). De entre todos los aspectos que pueden tener un valor pronóstico, es interesante destacar el papel de la genética a este nivel. Existen una serie de alteraciones genéticas que nos pueden ayudar a predecir cómo será la evolución del paciente con cáncer colorrectal.

En el estadio temprano se consideran factores de mal pronóstico (13):

- Mutaciones en *KRAS*. Esta asociación entre mutaciones en *KRAS* y mal pronóstico se postula, pero aún no está clara. Serán necesarios más estudios para aclararla.
- Positividad en timidilato sintetasa. Los pacientes que presentan una elevada expresión de esta enzima en sus células tumorales han asociado una supervivencia más baja que aquellos con una menor expresión.
- Pérdida de heterocigosidad en 18q.
- Mutaciones en el gen de *P53*.
- Alteraciones del gen supresor de tumores *SMAD4*.

En estadios avanzados los factores de mal pronóstico serán (13):

- Mutaciones en *BRAF*. Se ha visto que estas mutaciones asocian peor pronóstico en pacientes de estas características (estadio avanzado).
- Tampoco aquí se tiene claro el valor que podrían tener las mutaciones en *KRAS* para establecer el pronóstico de estos pacientes.

Por último, conviene tener en consideración la realización de paneles de genes en estos pacientes que nos pueden ayudar a orientar su pronóstico. Un ejemplo claro sería el test Oncotype Dx (Palexmedical, Madrid), este es un test que permite evaluar la probabilidad de recidiva tras una cirugía que tienen pacientes con CCR, esto ayuda a decidir cuál es la mejor opción terapéutica que se les puede ofrecer a estos pacientes. El test consta de 12 genes, 5 son de referencia siendo *ATP5E*, *GPXI*, *PGK1*, *UBB* y *VDAC2* y los otros siete son de recurrencia, entre ellos se encuentran *MKI67*, *MYC*, *MYBL2*, *FAP*, *BGN*, *INHBA* y *GADD45B* (14) (13).

## Justificación y objetivos

Como hemos destacado en la introducción, se han descrito numerosos genes que se relacionan con el CCR. Algunos de ellos lo hacen de forma muy evidente siendo responsables de cánceres hereditarios con un patrón de herencia mendeliana concreto. No obstante, estos genes explican una pequeña cantidad de las neoplasias de colon y recto (5-7%). Las alteraciones genéticas en el resto de tumores podrían explicarse bien por mecanismos de regulación de la expresión génica o bien por la variación poligénica. Este último concepto hace referencia a variaciones genéticas comunes que, por separado, no son responsables de la aparición de tumores, pero que en combinación pueden incrementar la probabilidad de desarrollar esta enfermedad.

### OBJETIVOS:

Este estudio trata de profundizar en los potenciales beneficios del análisis poligénico orientado al cribado o diagnóstico precoz del CCR. Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica cuyo objetivo fundamental es determinar si el uso del riesgo poligénico en el cribado del CCR hace que este sea más efectivo o eficiente y cuáles son los factores que influyen en esta efectividad y eficiencia.

# Material y métodos

De acuerdo a las guías PRISMA (15), se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de estudios que investigan los posibles usos del análisis de la variación poligénica en el manejo del CCR.

Los estudios han sido identificados en el portal PUBMED, concretamente aquellos que han sido publicados entre 2015 y 2021, ambos incluidos, y que permiten acceso al texto completo. Para la búsqueda de los estudios he introducido los siguientes términos: “PRS AND colorectal cancer AND validation”, Models of polygenic risk score AND colorectal cancer” y “PRS AND colorectal cancer”.

Han sido excluidos de la revisión aquellos estudios que:

- 1) Se refieran al cáncer hereditario (Poliposis adenomatosa familiar o Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis) dado que en ellos las alteraciones genéticas suelen afectar a un solo gen y no ser poligénicas.
- 2) Estudien la implicación de la variación poligénica en tumores que no sean CCR.
- 3) No trabajen con modelos de riesgo poligénico.
- 4) No investigen sobre aspectos genéticos.
- 5) No propongan una clara aplicabilidad clínica de los resultados obtenidos.
- 6) Aún estudiando aspectos genéticos en los participantes del estudio, estos aspectos son secundarios en la objetivo final del estudio. Por ejemplo, el aspecto fundamental del estudio es la relación entre la ingesta de ácidos grasos y el CCR.

# Resultados

Tras la búsqueda con los términos previamente definidos fueron hallados un total de 48 resultados. Eliminando los estudios duplicados se obtuvieron 37 publicaciones. A partir de un primer cribado realizado a partir del título de los trabajos identificados fueron excluidos 22 estudios de acuerdo a los criterios de exclusión 1, 2 y 4 descritos anteriormente. Con los 15 estudios restantes fue realizada una lectura más profunda permaneciendo 5 estudios que, finalmente, serán los incluidos en esta revisión sistemática. Los 10 estudios eliminados en la fase de lectura profunda fueron excluidos por los criterios 5 (5 estudios), 3 (3 estudios) y 6 (2 estudios) (Ilustración 6). Se ha decidido excluir de este estudio los CCR hereditarios ya que en ellos los análisis de riesgo poligénico no son particularmente útiles según los estudios de Broeke *et al.* 2017 y de Jenkins *et al.* 2021 (16)(17).

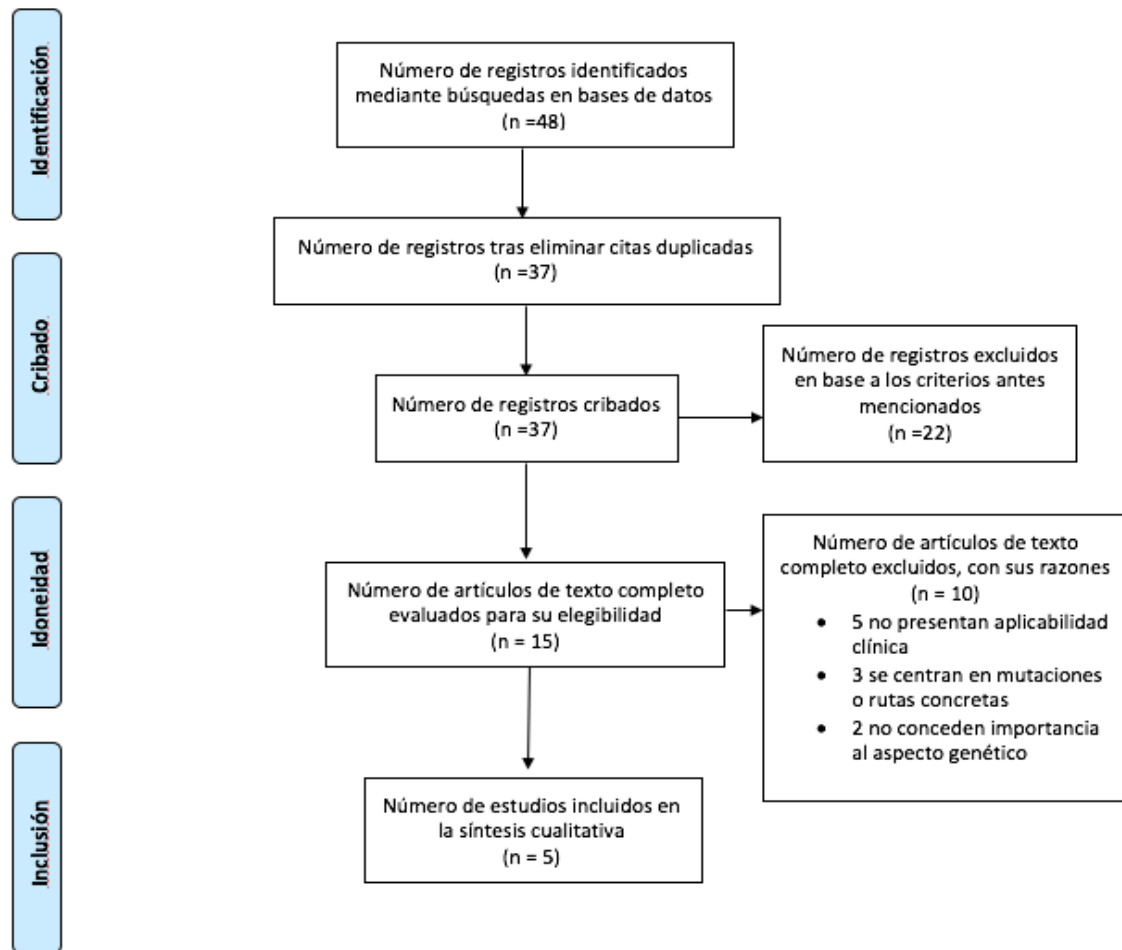


Ilustración 6: Proceso de selección de estudios.

## 2 Características generales de los estudios incluidos

Tras la búsqueda llevada a cabo, se han seleccionado 5 estudios que cumplen con los requisitos necesarios para ser incluidos en el trabajo. A continuación se describen las características generales de los estudios a través de la siguiente tabla (Tabla 1):

Tabla 1. Características de los análisis predictivos incluídos

ESTUDIO	Nº PARTICIPANTES	POBLACIÓN SIMULADA*	Nº SNPs	HPRP
<b>1: Frampton et al. (18)</b>	1800 casos 2690 controles	Hombres y mujeres. Casos con CCR en Reino Unido. Controles de la cohorte de nacimientos de 1958 en Reino Unido.	37	Análisis de rasgos complejos del genoma (GCTA)
<b>2: Frampton and Houlston (19)</b>		Hombres de Reino Unido	37	Modelo log-aditivo de interacción entre los alelos de riesgo
<b>3: Thomas et al. (20)</b>	55105 casos 65079 controles	-Hombres y mujeres de ascendencia europea -Edad promedio de 62 años -52% hombres -11% con antecedentes familiares de primer grado de CCR	140	-Elección de loci -Agrupación de desequilibrio de ligamiento -LDpred
<b>4: Cenin et al (21)</b>	100 millones de personas simuladas	Hombres y mujeres de 40 años seguidos hasta los 100 años con características de la población australiana	45	Microsimulation Screening Analysis-Colon (MISCAN-Colon)
<b>5: Guo et al. (22)</b>	4939 casos 3797 controles	Hombres y mujeres de ascendencia alemana(20)(20)(20)	140	Suma del producto de los coeficientes de regresión informados y el número de alelos de riesgo

\*: características de las cohortes incluídas en cada estudio; **Nº SNPs**: número de SNPs incluídos en los modelos de riesgo poligénico; **HPRP**: herramienta predictiva de riesgo poligénico

### 3 Resultados de los estudios

#### 3.1 Estudio 1: Frampton *et al.* (18)

El objetivo de este estudio ha sido valorar la eficacia del cribado del CCR aplicando la puntuación de riesgo poligénico (PRP) basado en el análisis de 37 SNPs de riesgo que han sido previamente relacionados con el riesgo de CCR en población europea (18), estimar la heredabilidad asociada a variantes genéticas comunes en dicha población, estimar la eficacia de este modelo si se conociese toda la variación común asociada a esta enfermedad y si modificásemos las edades de cribado. Las características de la muestra utilizada para el estudio del riesgo poligénico se expresan en la Tabla 1.

Para valorar esta estrategia de cribado personalizada se definieron 2 criterios para seleccionar a los pacientes entrarían en el programa de cribado. En la primera estrategia de selección tan sólo se tuvo en cuenta el criterio de la edad, mientras que en la segunda estrategia de selección se tuvo en cuenta este mismo criterio de la edad en combinación

con el PRS inferido a partir del análisis de 37 SNP relacionados con el riesgo de CCR. Complementariamente se compararon el número de casos potencialmente detectables a partir de los criterios de selección previamente definidos.

A continuación, se estratificaron los individuos en función de su riesgo poligénico y se valoró la aparición de CCR en cada estrato. A través de esto se obtuvo la capacidad predictiva de la PRP y se expresó a través del ABC (Área bajo la curva) ROC (Curvas de características operativas del receptor) y se comparó su uso en el cribado personalizado frente al cribado basado en la edad que se emplea en Reino Unido, este se ofrece entre los 60 y 69 años. En la población británica, la mediana de riesgo para padecer CCR a 10 años para hombres y mujeres de 60 años es de 1,96% y 1,19% respectivamente.

Lo primero que se observó es que los 37 SNPs usados en este estudio, explican el 14,5% del riesgo familiar de CCR. Se simuló informáticamente una población con características de la población británica sobre la que probar el cribado personalizado. Los resultados de esta simulación proporcionaron una población constituida por 100.000 hombres y 100.000 mujeres de edades entre 55-69 años en la que el 61% de los hombres (61202/100.000) y el 62% de las mujeres (62 091/100.000) podrían ser seleccionables para el protocolo de cribado basado en la edad, con un 79% (128/163) y un 77% (76/99) de casos de CCR diagnosticados. Si aplicamos el modelo de cribado basado en la edad y la PRP a esta población, el 45% de los hombres (45.344/100.000) y el 45% de las mujeres (45 467/100 000) serían elegibles para el cribado con el 69% de los casos masculinos (113/163) y el 69% de los casos femeninos (68/99) correctamente identificados. En términos absolutos, esto se traduciría en un 16% menos de hombres y un 17% menos de mujeres seleccionables para el cribado a costa de detectar un 10% y un 8% menos de casos, respectivamente.

**Tabla 2. Porcentajes de personas seleccionables y casos diagnosticados en estudio 1**

	<b>Cribado basado en edad</b>	<b>Cribado basado en edad y PRP</b>
<b>Porcentaje de personas seleccionadas para participar en cribado</b>	61% de hombres 62% de mujeres	45% de hombres 45% de mujeres
<b>Porcentaje de casos diagnosticados</b>	79% en hombres 77% en mujeres	69% en hombres 69% en mujeres

Si en lugar de usar estos 37 SNPs, que nos explican el 14,5% del riesgo familiar de CCR, valoramos el cribado suponiendo que conocemos todas las variantes comunes relacionadas con el CCR, el resultado es que el 35% de los hombres y el 36% de las mujeres serían seleccionables para el cribado y se identificarían el 72% de los casos. Por lo tanto, un 26% menos de hombres y un 26% menos de mujeres serían elegibles para ser incluidas en el protocolo de cribado a costa de detectar un 7% y un 5% menos de casos, respectivamente.

Finalmente se valoró el resultado de cambiar las edades de cribado de CCR basándose en una cohorte de 100.000 personas de 50-74 años. En primer lugar se ideó un primer

escenario en el que el inicio de edad de cribado eran los 60 años en lugar de los 50 y un segundo escenario en el que se ofrecía un cribado a los mayores de 60 años (hasta los 74) y un cribado a los individuos que tienen entre 50-59 años y tienen un elevado riesgo poligénico. Los resultados de estos escenarios fueron que, en el escenario 1, el efecto de iniciar el cribado a los 60 años hizo que solo el 50% de la población masculina fuese elegible para el cribado, pero el 79% de los casos seguían siendo potencialmente detectables. En el escenario 2, basado en los SNP de riesgo conocido, el 56% de la población sería elegible y el 85% de los casos serían potencialmente detectables; si se conocieran todos los SNP de riesgo, las métricas respectivas serían 58% y 89%.

En conclusión, el uso de PRP en programas de cribado tiene la capacidad de detectar un número similar de casos de CCR que los programas basados en la edad, reduciendo el número de personas que se tendrían que someter a estos programas. Cuanta más variación común relacionada con el CCR conozcamos, más efectivos serán estos programas.

### 3.2 Estudio 2: Frampton and Houlston (2017) (19)

En este segundo estudio los autores han tratado de investigar la utilidad de un modelo de predicción de riesgo enfocado a la detección y prevención de CCR. En este modelo han sido incluidos el análisis de la variación genética común relacionada con el riesgo de CCR en combinación con otros factores de riesgo asociados a esta patología como son: índice de masa corporal (IMC), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), adiposidad, consumo de alcohol, carnes rojas, frutas, verduras, tabaquismo, actividad física y consumo de aspirina. Con este modelo se pretendía mejorar en la estratificación de la población para poder llevar a cabo en ella medidas preventivas más efectivas.

Para ello se utilizó como muestra un grupo de hombres del Reino Unido. En primer lugar, se calculó el riesgo poligénico en base a la variación de los 37 SNPs previamente relacionados con el riesgo de CCR en población europea (18). Teniendo en cuenta las frecuencias alélicas y el riesgo relativo de cada una de las variantes alélicas de los SNPs de riesgo se empleó un modelo logarítmico aditivo para obtener la PRP. Como resultado se obtuvo una distribución normal de los RR inferidos a partir del genotipos asociados a individuos incluido en el estudio población. Además, se empleó la estimación de heredabilidad del análisis de rasgos complejos de todo el genoma (ARCG) en la misma muestra para inferir los valores predictivos del modelo si se conocieran el 50% y el 100% de toda la variación común relacionada con CCR.

Complementariamente, se introdujeron en el modelo los factores no genéticos: consumo de alcohol (con RR (Riesgo relativo) para desarrollar CCR de 1,06 por 5 bebidas a la semana en comparación con ninguna), IMC (con RR de 1,29 por cada 8 kg/m<sup>2</sup> por encima de 25 kg/m<sup>2</sup>), consumo de carne roja (con RR de 1,12 por cada 5 porciones consumidas por semanas en relación con no consumir ninguna), consumo de frutas (con RR de 0,84 por 3 piezas consumidas al día en relación a ninguna), consumo de verduras (con RR de 0,86 por 5 porciones al día en comparación con ninguna), realización de actividad física, padecimiento de EII (con un RR de 2,93 mayor que los que no la

tienen), el tabaquismo (con un RR de 1,18 de los que alguna vez han fumado frente a los que no han fumado) y el consumo de aspirina.

Teniendo en cuenta todas estas variables se elaboraron 6 modelos con capacidad predictiva. El modelo 1 tuvo en cuenta los SNPs relacionados con el riesgo de CCR, mientras que el modelo 2 se basó en las variaciones de los SNPs seleccionados y todos los factores no genéticos. El modelo 3 utilizó la misma sistemática que el modelo 1, pero asumiendo que se conocía el 50% de la variación genética común relacionada con el CCR y el modelo 4 también asumió que se conocía el 50% de la variación genética común, pero siguió la metodología del modelo 2. Los modelos 5 y 6 asumen que se conocía el 100% de la variación genética común relacionada con el CCR, pero el 5 sigue la metodología del modelo 1 y el 6 la del modelo 2. Por último, se calculó el riesgo absoluto de CCR en esta población en función de la edad y la PRP.

En primer lugar, se estableció que con los SNPs previamente asociados a CCR es posible estimar el 14,5% del riesgo familiar de CCR. A continuación, se estimó cuánto aumentaría el riesgo de desarrollar un CCR, asumiendo que las personas del estudio se ubicasen en una distribución normal, si estas personas formasen parte del 10% y del 1% superior de la distribución en comparación con la mediana de riesgo de esa población. Los resultados se recogen en la Tabla 4.

En cuanto al poder predictivo de los modelos en base al ABC, esta fue: 0,63 para el modelo 1; 0,64 para el modelo 2; 0,67 para el modelo 3; 0,68 para el modelo 4; 0,73 para el modelo 5 y 0,74 para el modelo 6.

Por último, se comprobó que llevar a cabo programas de prevención de CCR en base a estos modelos basados en factores genéticos y no genéticos podría descender la incidencia de esta enfermedad. Siguiendo el modelo 2, el control de los factores de riesgo modificables que hemos visto en 10000 hombres evitaría 76 casos de CCR en los percentiles más bajos de riesgo y 610 en los percentiles más altos de riesgo. Estas cifras serían mayores con un mayor conocimiento de los SNPs relacionados con el CCR.

**Tabla 3: Resultados de Riesgo Relativo inferidos para cada modelo del estudio 5**

	<b>MODELO 1</b>	<b>MODELO 2</b>	<b>MODELO 3</b>	<b>MODELO 4</b>	<b>MODELO 5</b>	<b>MODELO 6</b>
<b>VGC (%)</b>	14,5	14,5	50	50	100	100
<b>FR-NG</b>	No	Sí	No	Sí	No	Sí
<b>PRP-10%</b>	1,8	1,9	2,2	2,3	3,1	3,2
<b>PRP-1%</b>	2,9	3,2	4,2	4,5	7,7	8,1

**VGC:** porcentajes de variación genética conocida asociada a CCR; **PRP-10%:** puntuación del riesgo poligénico en aquellos individuos ubicados en el percentil 90 de la distribución de riesgo relativo poblacional; **PRP-1%:** puntuación del riesgo poligénico en aquellos individuos ubicados en el percentil 99 de la distribución de riesgo relativo poblacional; **FR-NG:** factores de riesgo no genéticos incluidos en el modelo

### 3.3 Estudio 3: Thomas *et al.* (20)

En este estudio, los autores han elaborado 3 modelos de predicción de riesgo de CCR, basados los 3 en PRP obtenidos a través de diferentes aproximaciones. Tras esta elaboración se ha tratado de validar los diferentes modelos testados en una cohorte y establecer cuál ha mostrado la mayor capacidad de predicción.

En primer lugar, se obtuvieron los datos de un estudio de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés *Genome-Wide Association Studies*) con 120.000 participantes cuyas características se reflejan en la Tabla 1 (20). En segundo lugar, con estos datos se elaboraron 3 modelos estimadores de la PRP. El primer modelo consistió en la obtención del estudio GWAS previamente mencionado 140 SNPs y cálculo del riesgo poligénico en base a la presencia de estos polimorfismos en los genomas de los participantes incluidos en el estudio. El segundo modelo se basó en seleccionar subconjuntos de SNPs utilizando la agrupación de desequilibrio del ligamiento y el umbral del valor p construyendo luego modelos de predicción de riesgos imputando los SNPs aledaños a través de métodos de aprendizaje automático, con este modelo se obtuvieron 1000 SNPs para elaborar la PRP. El tercer modelo se basó en LDpred, que es un método de predicción de riesgo genético bayesiano que valora todo el genoma y tiene en cuenta el desequilibrio de ligamiento entre los SNPs (en este modelo se incluyeron 1.200.000 SNPs).

Finalmente, estos 3 modelos fueron evaluados en una cohorte independiente de Investigación de Epidemiología Genética sobre la Salud y el Envejecimiento de Adultos (GERA), consistente en 101.987 participantes del norte de California. En sus participantes se investigaron los antecedentes de CCR familiar (9,6% los tenían), los antecedentes personales de CCR, adenomas avanzados y no avanzados y las pruebas de cribado de esta enfermedad a las que fueron sometidos. En esta cohorte se calculó la capacidad predictiva de cada enfoque a través del ABC-ROC estratificando los resultados en función de los antecedentes de familiares de primer grado, sexo y raza. También se ajustó por edad y sexo la determinación del ABC y se calcularon los intervalos de confianza. Los resultados de las capacidades predictivas de cada modelo se recogen en la Tabla 3.

**Tabla 4: ABC y SNPs de cada modelo del estudio 2**

<b>MODELO</b>	<b>Número de SNPs</b>	<b>ABC ROC</b>
<b>SNPs</b>	140	0,629 (IC al 95%: 0,613-0,645)
<b>Imputación de SNPs</b>	1000	0,633 (IC al 95%: 0,617-0,648)
<b>LDpred</b>	1.200.000	0,654 (IC al 95%: 0,639-0,669)

Cabe destacar que la capacidad predictiva inferida a partir de los diferentes modelos no varió de forma significativa entre hombre y mujeres, sin embargo, sí que fue significativamente mayor en individuos con antecedentes familiares de CCR. Además, la capacidad predictiva fue peor en asiáticos, hispanos y afroamericanos que en europeos. El modelo basado en el análisis de LDpred fue superior a los otros estudios estimando el riesgo de CCR siendo capaz de identificar que más del 30% de las personas sin antecedentes familiares de CCR tenían aproximadamente 2,2 veces más riesgo de CCR, similar al de aquellos con antecedentes familiares de CCR de primer grado, siendo este porcentaje mayor que en el resto de modelos.

### 3.4 Estudio 4: *Cenin et al.* (21)

Este estudio tenía como objetivo determinar si resulta coste-efectivo realizar el cribado del CCR en base a las PRP y los antecedentes familiares de esta enfermedad en lugar de hacerlo de modo convencional (basándose en la edad).

Para este estudio se utilizó el modelo *Microsimulation Screening Analysis-Colon* (MISCAN-Colon), que permite estimar los costos, beneficios y daños de diferentes estrategias de cribado. Las características de la población empleada en el estudio se exponen en la Tabla 1. En primer lugar, se estratificó a la población en cinco grupos en función de su quintil de PRP basándose, para ello, en 45 SNPs y sus antecedentes familiares de CCR de primer grado asumiendo su independencia. Cinco grupos de riesgo de padecer CCR se definieron como: "muy bajo" (RR <0,5), "bajo" (RR entre 0,5-0,9), "promedio" (RR entre 0,9-1,2), "alto" (RR entre 1,2-1,8) y "muy alto" (RR > 1,8).

En segundo lugar, se elaboró una estrategia en la que no había cribado y 25 estrategias con diferentes formas de cribado en función de la edad de inicio, la frecuencia del cribado y el tipo de prueba empleada. Se asumió que en todas las estrategias el cribado se detenía a los 74 años. Además, se elaboraron modelos en los que se asumía una adherencia a los métodos de cribado perfecta, otros en los que la adherencia se asumía que era como la actual en Australia y otros en los que se asumió una adherencia similar a la declarada por parte del Programa Nacional de Detección de Cáncer de Intestino de Australia (NBCSP). Se supuso que el 76% de los que habían participado en la primera ronda de detección participarían en la siguiente, mientras que el 19,7% que no lo habían hecho, lo harían en la siguiente ronda. Por último, también se postuló que, ante un resultado positivo en una primera prueba, el 90% acudirían a la siguiente prueba confirmatoria.

En tercer lugar, se calcularon los costes de los diferentes procedimientos: realización de Prueba de inmunohistoquímica fecal (PIF), asistencia al médico de cabecera, realización de colonoscopia, manejo de sus posibles complicaciones o la atención del cáncer y determinación de las PRP, que se estableció en 200 dólares australianos. Tras esto, el modelo estimó los efectos sobre la salud y los recursos necesarios de los diferentes modelos de cribado, que se llevaban a cabo entre los 40 y 74 años, y con esta

información infirió los costos, los años de vida y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) vividos con cada estrategia. Esto permitió establecer qué estrategias de cribado son las más eficientes y determinar si el cribado uniforme (basado en la edad) es más o menos eficiente que el cribado basado en el riesgo poligénico y en los antecedentes familiares de CCR. Por último, se aplicaron a estos resultados los diferentes escenarios de participación.

En comparación con la ausencia de cribado, los escenarios de detección uniforme redujeron la incidencia de CCR en un 22-69%, lo que implicaría 18-58 casos menos de CCR por cada 1000 personas debido a detección precoz de precursores que llevarían a la aparición de neoplasias, como pólipos. La mortalidad se redujo en un 35-79%, suponiendo unas 10-23 muertes menos por CCR. Estos escenarios produjeron un 0,11-0,32% más de AVAC (20-58 AVAC adicionales) y los costos aumentaron entre un 0,5% y un -424% por cada 1000 personas. Estos escenarios de detección aumentaron la demanda de colonoscopias en 383-6,927 por cada 1,000 personas. De las estrategias de cribado uniforme la más eficiente fue la realización de una PIF anual entre los 50 y los 74 años con un índice de costo-efectividad incremental (ICER) de 43,174\$. (El ICER se obtiene dividiendo la diferencia de costes entre las 2 estrategias de cribado entre la diferencia de sus AVACs).

En cuanto a las estrategias de cribado basadas en el riesgo poligénico y en los antecedentes familiares de CCR el ICER varió en función del riesgo poligénico de los individuos. De esta forma, la detección anual con FIT de 54 a 74 años estuvo en la frontera eficiente para todos los grupos de riesgo, sin embargo, los ICER variaron de 86,929\$ para aquellos con muy bajo riesgo a 3,687\$ para aquellos con muy alto riesgo. Con todo, dentro de las estrategias no uniformes, el escenario de detección personalizado óptimo consistió en lo siguiente, aquellos con un riesgo muy bajo o un examen de bajo riesgo deberían comenzar a los 54 años con FIT bienal y anual respectivamente, aquellos con un riesgo medio y alto deberían comenzar a los 50 años con FIT anual y aquellos con un riesgo muy alto de detección deberían comenzar a los 50 años con una colonoscopia cada 5 años (ICER 45,682\$). Esta estrategia fue capaz de reducir la incidencia de CCR en un 4-68% (3-57 casos menos de CCR por cada 1000 personas) y la mortalidad en un 5-79% (2-23 muertes menos). Además, produjo un 0,02-0,32% más de AVAC (3 a 58 AVAC adicionales) y aumentaron los costos en un 19-432% (233,599\$-5,330,249\$). Los escenarios de detección personalizados aumentaron la demanda de colonoscopias en 45 a 6698 colonoscopias por cada 1000 personas.

Al comparar el cribado uniforme con el cribado personalizado se vio que ambos reducen la incidencia y la mortalidad por CCR de forma semejante y proporcionan AVAC similares. No obstante, los cribados personalizados asignan de forma más eficiente las colonoscopias, pero resultan más caros. Por tanto, la estrategia más eficiente sería la uniforme basada en una PIF anual de 50-74 años.

Todos estos resultados fueron menos ventajosos aplicando niveles de adherencia realistas y las estrategias uniformes continuaron siendo más eficientes que las personalizadas.

Por último, sería interesante puntualizar que, si el coste de las pruebas necesarias para realizar las PRP fuesen de 47,52 dólares o menos, las estrategias de cribado basadas en el riesgo poligénico y en los antecedentes familiares de CCR serían las más eficientes.

### 3.5 Estudio 5: Guo *et al.* (22)

En este quinto estudio, el objetivo ha sido valorar si los antecedentes de colonoscopias y polipectomías pueden influir en la capacidad discriminativa del riesgo poligénico para predecir CCR.

Para ello se ha realizado un análisis basado en una población cuyas características se reflejan en la Tabla 1. Este análisis consiste en genotipar a los participantes y determinar la puntuación de riesgo poligénico (PRP) en función de los SNPs de riesgo, en este estudio se incluyeron 140, encontrados en el ADN de los sujetos estudiados. Después se estratificaron los casos y los controles en función de la edad, el sexo y los antecedentes de colonoscopias y polipectomías. En último lugar se crearon 5 grupos de acuerdo a los quintiles de riesgo poligénico. En estos grupos se estimó el poder predictivo del modelo de riesgo poligénico en función de si los participantes habían sido objeto de colonoscopia con polipectomía o no.

Lo primero que se observó en el estudio es el poder predictivo del riesgo poligénico en esta población independientemente de los antecedentes de colonoscopias. Las Odds ratio (OR) del desarrollo de un CCR para el quintil más bajo y más alto en comparación con el quintil medio fueron 0,55 (IC del 95%: 0,48-0,64) y 1,67 (IC del 95%: 1,47-1,90), respectivamente. Si atendemos al rendimiento predictivo de las PRP expresado a través del ABC-ROC se puede apreciar que en las personas sin antecedentes de colonoscopia es mayor (ABC: 0,622; IC al 95%: 0,606-0,639) en relación a los que le practicaron una colonoscopia y polipectomía (ABC: 0,568; IC al 95%: 0,536-0,601). Estas diferencias fueron consistentes en ambos sexos y en mayores y menores de 70 años. Probablemente, esto se deba a que las colonoscopias y sus polipectomías actúan en la evolución natural del CCR que, en la mayoría de los casos, se desarrolla a partir de un pólipo previo.

## Discusión

Como hemos visto, el CCR es una enfermedad muy frecuente y con una incidencia creciente en los últimos años (3). Este hecho ha llevado a la necesidad de optimizar todas las estrategias de manejo de esta neoplasia, desde el diagnóstico y el cribado hasta el pronóstico pasando por el tratamiento. Si atendemos a la biología del cáncer, parece razonable pensar que cuanto más se tarde en diagnosticar el tumor, más agresivo se volverá debido a que la mayor acumulación de mutaciones contribuirá a una mayor heterogeneidad tumoral y, en consecuencia, una menor efectividad del tratamiento reduciéndose la esperanza de vida. Este hecho ha llevado a que hoy en día se le de una importancia notable al diagnóstico precoz, llevando a cabo, para ello, programas de cribado. Estos programas de cribado tratan de identificar a aquellas personas que tienen un mayor riesgo de sufrir un CCR y ofrecerles alguna prueba que permita bien descartar la enfermedad bien confirmarla antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas típicas de la misma. La edad es el principal criterio que suele ser tenido en cuenta para elaborar las estrategias de cribado en la mayoría de los países, incluido España. De esta forma, en Galicia el cribado de CCR se le ofrece a todas las personas de entre 50 y 69 años a través de una prueba de SOH bianual. No obstante, aquellos que tienen antecedentes familiares de CCR seguirán un cribado específico en función de su riesgo según el programa del SERGAS.

Generalmente, las estrategias de cribado no tienen en cuenta la genética del CCR. El 5-7% de esta neoplasia se caracteriza por tener mutaciones concretas capaces de dar lugar a CCR hereditarios (10), y una serie de mutaciones que, sin ser responsables de un síndrome de CCR concreto, sí que han asociado casos esporádicos o familiares de CCR siendo ejemplos ya explicados de esto *RAS/RAF* o *PI3K/AKT/PTEN* (6). Además, existen variaciones comunes, presentes en el 1% o más de la población, que por separado no aumentan mucho el riesgo de CCR, pero que combinadas dentro del genoma de una misma persona pueden elevar de forma notable su riesgo (18). Por tanto, aunque la genética no explica todos los casos de CCR, como vimos en los estudios 1 y 2, podría explicar un 55% si conociéramos todas las variaciones comunes asociadas al

CCR, siguiendo las estimaciones de estos estudios. Por tanto, estas variaciones genéticas podrían resultar muy interesantes a la hora de ayudarnos a predecir qué personas tendrán más riesgo de desarrollar esta neoplasia. Por supuesto, los factores ambientales, y la forma en que éstos influyen en el genoma, también serán importantes a la hora de explicarnos determinados casos de CCR.

Por ello, hoy en día se está estudiando si existe la posibilidad de elaborar un cribado de CCR en el que además de la edad se tengan en cuenta estos factores. Estudios como el estudio 1 (18) están orientados en este sentido. En él, se ha podido comprobar cómo tener en cuenta el riesgo poligénico puede reducir el número de sujetos incluidos en los programas de cribados mostrando una capacidad similar de detección de casos de CCR que los modelos de cribado tradicionales. Esta disminución en el número de sujetos incluidos en el cribado de CCR tiene una especial trascendencia si tenemos en cuenta los efectos perjudiciales asociados a las pruebas que se utilizan en las estrategias de cribado actuales como son las posibles complicaciones de la colonoscopia o la ansiedad que estas pruebas pueden generar en determinados individuos. Además, el cribado basado en el riesgo poligénico podría ser una herramienta que incremente nuestra capacidad para prever el riesgo de desarrollo de tumores en personas más jóvenes teniendo esto implicaciones muy positivas en cuanto a la esperanza de vida.

Existe un aspecto que resulta clave para la viabilidad de los modelos de cribado de CCR basados en análisis de riesgo poligénico, este es el aspecto económico, explorado en el estudio 4 (21). Este estudio resalta también los beneficios del cribado personalizado, sin embargo cuando se plantea su coste-eficiencia en relación a las estrategias de cribado clásicas se ha visto que el personalizado es menos coste-eficiente. Esta falta de eficiencia del cribado personalizado podría atender a dos razones fundamentalmente, la primera es el reducido conocimiento que tenemos hoy en día de la variación genética común relacionada con el CCR, en el estudio 2 (19) se explica que esta variación solo explica el 14,5% de los casos de CCR con predisposición familiar, siendo necesarios más estudios de asociación del genoma (GWAS) para conocer esta variación común; la segunda causa podría ser el excesivo costo que hoy en día presentan las pruebas para el análisis del riesgo poligénico, según el estudio 4 (21) este precio es de 200 dólares australianos, en el mismo se expresó que si este precio se redujese a 47,52 el cribado personalizado podría ser rentable.

Otro aspecto a destacar es que no todas las herramientas empleadas para calcular estas PRP de las que estamos hablando en todos los estudios son igualmente efectivas. De hecho, el empleo de una herramienta inadecuada podría evitar que una estrategia de cribado fuese efectiva o eficiente. En este sentido el estudio 3 (20) trató de probar tres estrategias de elaboración de PRP en una cohorte independiente y pudo observar que la mejor estrategia era la basada en el enfoque LDpred ya que este, en vez de utilizar solo una serie de SNPs seleccionados a partir de GWAS, lleva a cabo un modelo de predicción basado en todo el genoma. Esto demuestra que cuánta más información se integra en los modelos de predicción de CCR, más eficaces son sus resultados. Esto resulta importante ya que si se quiere aplicar un cribado personalizado a la población será imprescindible que este sea eficiente y para ello es crítico utilizar los mejores enfoques para el cálculo de la PRP.

Por otra parte, sería ilusorio pensar que no hay otros aspectos que puedan afectar a la efectividad de estos modelos de cálculo de PRP. Tanto es así que en el mismo estudio 3 (20) se explica que un error importante sería no tener en cuenta la clasificación molecular del CCR y tratarlos todos como si fuesen genéticamente semejantes, ya que el rendimiento de las PRP probablemente no sea igual para todos los tipos de CCR, es de suponer que aquellos que presentan en el estudio histopatológico mayor número de alteraciones estructurales genéticas serán más fáciles de predecir a través de las PRP que aquellos cuyas alteraciones se encuentran fundamentalmente en la regulación de la expresión génica. Otro aspecto que podría reducir la capacidad predictiva de los modelos basados en PRP es el haber sido objeto previamente de una colonoscopia con o sin polipectomía, tal como expresa el estudio 5 (22). En él, se explica que el haberse sometido a una colonoscopia con o sin polipectomía previamente reduce la capacidad de las PRP de predecir el riesgo de CCR. Este hecho, demostrado en el estudio, se supone que se debe a que la realización de colonoscopias y estirpación de pólipos interfiere en el mecanismo de formación de neoplasias colorrectales que, muchas veces, parten de pólipos colónicos, por tanto, si se extirpan estos pólipos, aunque el paciente tenga un elevado riesgo de padecer un CCR en función de la PRP, estos cánceres no se llegarán a desarrollar. Esto no quiere decir que la estimación de riesgo poligénico en pacientes sometidos a colonoscopias no sea útil ya que, entre otras aplicaciones, puede contribuir a ayudar y establecer cuál debe ser la periodicidad de estas pruebas, sin embargo, este dato debería ser tenido en cuenta a la hora de elaborar futuras estrategias de cribado basados en modelos de predicción de riesgo poligénico ya que si la población es sometida a una elevada carga de colonoscopias, la capacidad predictiva de PRP estimados podrían verse sustancialmente reducidas. Conviene volver a recalcar que una mayor conocimiento de las variaciones comunes relacionadas con la genética del CCR podría mejorar el rendimiento de las PRP en los sujetos sometidos previamente a colonoscopias.

Es indudable que el diagnóstico precoz de neoplasias colorrectales a través de un cribado personalizado es una aplicación fundamental y ya se ha demostrado que podría detectar un número muy semejante de casos que las estrategias convencionales además de evitar que determinados individuos entren en el programa de cribado, lo que conlleva una reducción en la iatrogenia como comentamos con el estudio 1 (18). Sin embargo, otra aplicación que resulta particularmente interesante de los modelos de predicción de riesgo basados en PRP es la de ser capaz de detectar aquellos individuos con más riesgo de padecer CCR para poder emplear en ellos medidas preventivas destinadas a evitar que la enfermedad aparezca. A partir de los resultados descritos en el estudio 2 (19) donde se pudo observar que en aquellos pacientes con elevado riesgo de CCR en virtud de su riesgo poligénico y de una serie de factores no genéticos, determinadas medidas, como el consumo de aspirina diaria o la reducción de los factores de riesgo ambientales para desarrollar CCR, podían reducir significativamente la incidencia de CCR. Por ejemplo, si 10,000 hombres en los percentiles más bajos y más altos realizaran el uso de aspirina a largo plazo, entonces se evitarían 40 y 340 casos de CCR, respectivamente, durante un período de 25 años. Esto es realmente relevante en personas jóvenes fuera de los programas habituales de cribado, si en ellas pudiéramos detectar las que tienen un mayor riesgo, podríamos reducir la incidencia de neoplasias en una población en la que el diagnóstico precoz es más difícil al no estar integrados dentro de los programas habituales de cribado.

# Conclusiones

Parece claro, a tenor de los estudios descritos,

1. El limitado conocimiento de la variación genética común asociada al CCR dificulta la capacidad predictiva de modelos basados en puntuaciones de riesgo poligénico, dado que en la actualidad tan sólo somos capaces de explicar el 14.5% de la variación genética asociada a los casos de CCR con predisposición familiar.
2. En comparación con las estrategias de cribado basadas exclusivamente en la edad, las estrategias de selección de individuos fundamentadas en criterios de edad junto con las puntuaciones de riesgo poligénico, inferidas a partir de los SNP conocidos y asociados a CCR, contribuyen a reducir en un 15% el número de individuos seleccionados a costa de reducir un 10% la capacidad de detección de casos de CCR.
3. En la elaboración de futuros modelos de riesgo poligénico será imprescindible investigar qué factores pueden influir en la efectividad de estos cribados personalizados, ya que se ha observado que, por ejemplo, el empleo de colonoscopias frecuentes en la población o el tipo de cáncer en cuanto a su clasificación molecular puede influir en esta efectividad.
4. Dada la heterogeneidad de CCR es comprensible pensar que la capacidad predictiva de los modelos de predicción de riesgo basados en PRP podrá verse reforzada a medida que seamos capaces de identificar una mayor variación genética común asociada al CCR, al mismo tiempo que seamos capaces de integrar dentro de estos modelos factores de regulación de la expresión génica junto con los factores de riesgo ambientales ya conocidos.

# Bibliografía

1. García R, Ayala PA, Perdomo SP. Epigenética: Definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev Ciencias la Salud*. 2012;10(1):59–71.
2. Londoño C, Arroyave J, Ramirez J, Mendez J. Sistema de estadificación de cáncer o neoplasias y su aplicabilidad en la clasificación de las deficiencias, según el capítulo I del decreto 1507 de 2014. *Univ CES*. 2018;53(9):82.
3. Las cifras del cáncer en España 2021. 2021.
4. Cáncer de colon y recto - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/colon-recto?showall=1>
5. Garrido Botella A, Garrido Gómez E, Moreira VF, López A, Román S. ¿QUÉ SON? Pólipos de colon Sección coordinada por. *REV ESP ENFERM DIG*. 2007;99:2007.
6. De Rosa M, Pace U, Rega D, Costabile V, Duraturo F, Izzo P, et al. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review). *Oncol Rep*. 2015;34(3):1087–96.
7. Overview of WNT/ $\beta$ -catenin signaling. Without WNT signaling ( " WNT OFF... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2021 May 15]. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-WNT-b-catenin-signaling-Without-WNT-signaling-WNT-OFF-destruction\\_fig1\\_308960670](https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-WNT-b-catenin-signaling-Without-WNT-signaling-WNT-OFF-destruction_fig1_308960670)
8. Rutas de señalización mediadas por el EGFR [Internet]. [cited 2021 May 15]. Available from: <https://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeCinco/Articulos/BiologiaCelular/rutasde.htm>
9. La vía de señalización de PI3K/Akt/mTOR regula la proliferación,... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2021 May 15]. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/La-via-de-senalizacion-de-PI3K-Akt-mTOR-regula-la-proliferacion-migracion-supervivencia\\_fig1\\_285905014](https://www.researchgate.net/figure/La-via-de-senalizacion-de-PI3K-Akt-mTOR-regula-la-proliferacion-migracion-supervivencia_fig1_285905014)
10. Hindi Muñiz N, Lamarca Lete Á, Feliú Batlle J. Cáncer de colon hereditario. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(5):220–3.

11. Müller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch* [Internet]. 2016;469(2):125–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-016-1956-3>
12. Lino-Silva LS, León-Takahashi A, López-Basave H, Padilla-Rosciano A, Miranda-Dévora G, Granados-García M, et al. Clasificación molecular del carcinoma de colon y recto. Una revisión corta. *Gac Med Mex*. 2018;154(5):598–604.
13. Ribeiro MF, Do U, Do V, Em M, Desenvolvimento AE, Ashenburg K, et al. No Title [Internet]. Vol. 53, Universidade Federal do Triângulo Mineiro. 2013. Available from: [/citacoes?view\\_op=view\\_citation&continue=/scholar%3Fhl%3Dpt-BR%26as\\_sdt%3D0,5%26scilib%3D1&citilm=1&citation\\_for\\_view=wS0xi2wA AAAJ:2osOgNQ5qMEC&hl=pt-BR&oi=p](http://citacoes.view_op=view_citation&continue=/scholar%3Fhl%3Dpt-BR%26as_sdt%3D0,5%26scilib%3D1&citilm=1&citation_for_view=wS0xi2wA AAAJ:2osOgNQ5qMEC&hl=pt-BR&oi=p)
14. Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, Ye X, Lee M, Friedman PN, et al. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: Validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1775–81.
15. Urrutia G, Bonfill X. PRISMA\_Spanish.pdf [Internet]. Vol. 135, Medicina Clínica. 2010. p. 507–11. Available from: [http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA\\_Spanish.pdf](http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf)
16. Jenkins MA, Buchanan DD, Lai J, Makalic E, Dite GS, Win AK, et al. Assessment of a Polygenic Risk Score for Colorectal Cancer to Predict Risk of Lynch Syndrome Colorectal Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(2):4–7.
17. ten Broeke SW, Elsayed FA, Pagan L, Olderode-Berends MJW, Garcia EG, Gille HJP, et al. SNP association study in PMS2-associated Lynch syndrome. *Fam Cancer* [Internet]. 2018;17(4):507–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10689-017-0061-3>
18. Frampton MJE, Law P, Litchfield K, Morris EJ, Kerr D, Turnbull C, et al. Implications of polygenic risk for personalised colorectal cancer screening. *Ann Oncol*. 2016;27(3):429–34.
19. Frampton M, Houlston RS. Modeling the prevention of colorectal cancer from the combined impact of host and behavioral risk factors. *Genet Med*. 2017;19(3):314–21.
20. Thomas M, Sakoda LC, Hoffmeister M, Rosenthal EA, Lee JK, van Duijnhoven FJB, et al. Genome-wide Modeling of Polygenic Risk Score in Colorectal Cancer Risk. *Am J Hum Genet*. 2020;107(3):432–44.
21. Cenin DR, Naber SK, de Weerd AC, Jenkins MA, Preen DB, Ee HC, et al. Cost-effectiveness of personalized screening for colorectal cancer based on polygenic risk and family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29:10–21.
22. Guo F, Chen X, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Brenner H. Colorectal Cancer Risk by Genetic Variants in Populations With and Without Colonoscopy History. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(1):1–7.