

Gonzalo Hijos Mallada

Avances y nuevas aplicaciones de marcadores fecales no invasivos de patología colorrectal

Director/es

Sostres Homedes, Carlos
Lué, Alberto

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

AVANCES Y NUEVAS APLICACIONES DE
MARCADORES FECALES NO INVASIVOS DE
PATOLOGÍA COLORRECTAL

Autor

Gonzalo Hijos Mallada

Director/es

Sostres Homedes, Carlos
Lué, Alberto

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2023

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
U. Z.**

**Avances y nuevas aplicaciones de marcadores fecales no invasivos de
patología colorrectal**

Gonzalo Hijos Mallada

Directores: Dr. Carlos Sostres Homedes, Dr Alberto Lue

Tutor: Prof. Ángel Lanás Arbeloa

Memoria presentada por D. Gonzalo Hijos Mallada para optar al título de Doctor

2022

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación del Instituto de Salud Carlos III (contrato de investigación Río Hortega CM20/00088), el CIBER de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), y el Gobierno de Aragón, mediante la concesión de subvenciones a la actividad investigadora de los grupos de investigación de referencia reconocidos por el Gobierno de Aragón (Grupo de Patología Digestiva, B25_20R, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón).

El Catedrático de Medicina D. Ángel Lanas Arbeloa

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “Avances y nuevas aplicaciones de marcadores fecales no invasivos de patología colorrectal”, que presenta el graduado en Medicina Don Gonzalo Hijos Mallada, ha sido realizado bajo mi tutela en el Departamento de Medicina y reúne, a mi juicio, originalidad y contenido suficiente para que sea presentado ante el Tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, se realiza el presente certificado en Zaragoza a 30 de noviembre de 2022.

Fdo. Ángel Lanas Arbeloa
Catedrático de Medicina

El Doctor en Medicina D. Carlos Sostres Homedes

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “Avances y nuevas aplicaciones de marcadores fecales no invasivos de patología colorrectal”, que presenta el graduado en Medicina Don Gonzalo Hijos Mallada, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y reúne, a mi juicio, originalidad y contenido suficiente para que sea presentado ante el Tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, se realiza el presente certificado en Zaragoza a 30 de noviembre de 2022.

Fdo. Carlos Sostres Homedes

Doctor en Medicina

El Doctor en Medicina D. Alberto Lue

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “Avances y nuevas aplicaciones de marcadores fecales no invasivos de patología colorrectal”, que presenta el graduado en Medicina Don Gonzalo Hijos Mallada, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y reúne, a mi juicio, originalidad y contenido suficiente para que sea presentado ante el Tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, se realiza el presente certificado en Zaragoza a 30 de noviembre de 2022.

Fdo. Alberto Lue
Doctor en Medicina

El graduado en Medicina D. Gonzalo Hijos Mallada solicita la presentación de su tesis doctoral como compendio de publicaciones con unidad temática en “Marcadores fecales no invasivos para diagnóstico de patología colorrectal”. Para ello hace constar las referencias completas de los artículos que constituyen el cuerpo de la tesis.

1. Lué A, Hijos G, Sostres C, Perales A, Navarro M, Barra MV, Mascialino B, Andalucía C, Puente JJ, Lanás Á, Gomollón F. The combination of quantitative faecal occult blood test and faecal calprotectin is a cost-effective strategy to avoid colonoscopies in symptomatic patients without relevant pathology. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 May 18;13:1756284820920786. doi: 10.1177/1756284820920786. PMID: 32523623; PMCID: PMC7235671.
*Autor de correspondencia
Factor de Impacto (año 2020): 4,409. Segundo cuartil.
2. Hijos-Mallada G, Lué A, Velamazan R, Saura N, Abril C, Lorenzo M, Navarro M, Chueca E, Arechavaleta S, Gomollón F, Lanás Á, Sostres C. The Addition of Other Fecal Biomarkers Does Not Improve the Diagnostic Accuracy of Immunochemical Fecal Occult Blood Test Alone in a Colorectal Cancer Screening Cohort. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 4;8:665786. doi: 10.3389/fmed.2021.665786. PMID: 34150803; PMCID: PMC8212973.
**Primer autor. Autor de correspondencia
Factor de impacto (año 2020): 5,093. Primer cuartil.
3. Hijos-Mallada G, Velamazán R, Marti R, Chueca E, Arechavaleta S, Lué A, Gomollón F, Lanás A, Sostres C. A Patient Self-Made Point-of-Care Fecal Test Improves Diagnostic Accuracy Compared with Fecal Calprotectin Alone in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Dec 10;11(12):2323. doi: 10.3390/diagnostics11122323. PMID: 34943560; PMCID: PMC8700108.
*Primer autor. Autor de correspondencia
Factor de impacto (año 2020): 3,706. Segundo cuartil
4. Domper-Arnal MJ, Hijos-Mallada G, Lanás Á. The impact of COVID-19 pandemic in the diagnosis and management of colorectal cancer patients. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022 Aug 22;15:17562848221117636. doi: 10.1177/17562848221117636. PMID: 36035306; PMCID: PMC9403473.
*Co-primer autor. Autor de correspondencia
Factor de impacto (año 2021): 4,802. Segundo cuartil.

Factor de Impacto total: 18,01

En Zaragoza, a 16 de diciembre de 2022

Fdo. Gonzalo Hijos Mallada

Índice de Abreviaturas

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

ABC: área bajo la curva ROC

CCR: cáncer colorrectal

CF: calprotectina fecal

CU: colitis ulcerosa

EC: enfermedad de Crohn

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

IC: intervalo de confianza

IBP: inhibidores de la bomba de protones

LF: lactoferrina fecal

OR: Odds Ratio

RR: riesgo relativo

SOHi: sangre oculta en heces inmunológica

SOHg: sangre oculta en heces mediante el método del guayaco

TF: transferrina fecal

TDA: tasa de detección de adenomas

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

Tabla de contenidos

Introducción	9
Objetivos	26
Aportaciones del doctorando	30
Capítulo 1: Combinación de sangre oculta en heces y calprotectina fecal en pacientes sintomáticos. Análisis de rendimiento diagnóstico y económico	32
The combination of quantitative faecal occult blood test and faecal calprotectin is a cost-effective strategy to avoid colonoscopies in symptomatic patients without relevant pathology. Therap Adv Gastroenterol. 2020 May 18;13:1756284820920786.	34
Capítulo 2: Combinación de sangre oculta en heces, calprotectina fecal y un test rápido que detecta 4 marcadores fecales en población de cribado de cáncer colorrectal	50
The Addition of Other Fecal Biomarkers Does Not Improve the Diagnostic Accuracy of Immunochemical Fecal Occult Blood Test Alone in a Colorectal Cancer Screening Cohort. Front Med (Lausanne). 2021 Jun 4;8:665786.	52
Capítulo 3: Validación de un test rápido que detecta 4 marcadores fecales en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal conocida	61
A Patient Self-Made Point-of-Care Fecal Test Improves Diagnostic Accuracy Compared with Fecal Calprotectin Alone in Inflammatory Bowel Disease Patients. Diagnostics (Basel). 2021 Dec 10;11(12):2323.	63
Capítulo 4: Efectos de la pandemia por COVID-19 en los pacientes con CCR. Papel de marcadores fecales no invasivos en contrarrestar sus consecuencias negativas	73
The impact of COVID-19 pandemic in the diagnosis and management of colorectal cancer patients. Therap Adv Gastroenterol. 2022 Aug 22;15:17562848221117636	74
Discusión general y conclusiones	88
Perspectivas futuras	102
Agradecimientos	107

Introducción

La endoscopia digestiva está evolucionando de forma exponencial durante los últimos años. Cada vez se realizan técnicas más largas y complejas, solventando con éxito patologías que hasta hace unos pocos años precisaban de intervenciones quirúrgicas más agresivas. Así mismo, la puesta en marcha de los programas de cribado poblacional de cáncer colorrectal (CCR), entre otros factores, ha hecho que el volumen de endoscopias a realizar en la mayoría de los hospitales esté aumentando progresivamente.

Este aumento tanto en la demanda endoscópica como en su complejidad (que implica un mayor consumo de recursos humanos y tiempo) hace replantearse el funcionamiento de las unidades de endoscopias digestivas. Actualmente, como desarrollaremos punto por punto más adelante, un gran porcentaje de colonoscopias realizadas por cualquier indicación son normales o detectan hallazgos con escasa relevancia. Parece que el futuro de la endoscopia digestiva debería dirigirse a seleccionar adecuadamente los pacientes a los que realizar estas intervenciones, centrando los esfuerzos en aquellos que precisan una actuación terapéutica, y evitando en la medida de lo posible pruebas invasivas innecesarias. Pero actualmente, estamos lejos de este objetivo.

Existen potenciales marcadores no invasivos novedosos en vías de investigación, que quizá en el futuro nos ayuden a lograr este objetivo. Sin embargo, en esta tesis doctoral, hemos analizado el rendimiento diagnóstico de marcadores ya disponibles en la práctica diaria para intentar diseñar estrategias que permitan minimizar estas colonoscopias normales y seleccionar adecuadamente pacientes de mayor riesgo, que serían aplicables de forma inmediata y con un bajo coste. En la situación actual en la que la pandemia por COVID-19 ha supuesto un reto para los sistemas sanitarios incluyendo las unidades de endoscopias digestivas, reduciendo de forma drástica durante un periodo prolongado el volumen de endoscopias realizadas, estas estrategias basadas en marcadores no invasivos todavía cobran una mayor relevancia y urgencia.

1. Sangre oculta en heces

1.1 Cribado de cáncer colorrectal: evolución histórica y situación actual

El CCR es actualmente el tercer tumor más frecuentemente diagnosticado en el mundo (tras el cáncer de mama y pulmón), y el segundo que más mortalidad condiciona, sólo superado por el de pulmón. En 2020, se estima que se detectaron unos 1.9 millones de casos nuevos y fue responsable de unos 935.000 fallecimientos, lo que supone aproximadamente 1 de cada 10 muertes por cáncer en el mundo (1).

La mayoría de CCR son tumores de lento crecimiento, desarrollándose a partir de lesiones precursoras (adenomas o pólipos serrados de colon) en un proceso que suele durar unos 10-15 años. Esto abre una ventana temporal para ser detectado mediante programas de cribado en fases iniciales o como lesiones precursoras (2). El cribado poblacional de CCR está firmemente recomendado en la población de riesgo medio, es decir, hombres y mujeres de 50 a 75 años asintomáticos y sin factores de riesgo de CCR adicionales: historia personal o familiar de CCR o adenomas de colon, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o síndromes genéticos con mayor riesgo de CCR (3). La edad a la que debe iniciarse el cribado se ha puesto recientemente en duda, tras la publicación de las últimas recomendaciones de las sociedades científicas de Estados

Unidos, que recomiendan su inicio a los 45 años (4), lo que todavía acarrearía un mayor volumen de endoscopias a realizar.

Se debe mencionar que el CCR es el único cáncer en el que ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el cribado disminuye tanto la incidencia como la mortalidad específica por este tumor (Tabla 1) (5), siendo una estrategia coste-efectiva (6). El punto más controvertido del cribado de CCR es que hasta la fecha no ha demostrado disminuir la mortalidad global. Aunque un metaanálisis incluyendo los datos de los ensayos clínicos basados en cribado con sigmoidoscopia realizado en 2017 asegura que esta intervención sí que se asocia a un descenso en la mortalidad global (riesgo relativo – RR 0,975, intervalo de confianza – IC 95% 0,959 – 0,992) (7), este dato no se ha confirmado en análisis previos de estos mismos estudios. Por lo tanto, con los datos disponibles hasta la fecha, ninguna estrategia de cribado de CCR ha demostrado firmemente disminuir la mortalidad global (3).

Tabla 1. Efecto del cribado en la incidencia y mortalidad por CCR

Prueba de cribado	Fuentes de evidencia	↓ Incidencia CCR	↓ Mortalidad CCR	↓ Mortalidad global
Marcadores fecales				
Sangre oculta en heces (guayaco)	Ensayos clínicos aleatorizados	17 -20%	9 – 22%	No demostrado
Sangre oculta en heces inmunológica	Estudios observacionales	10%	22 – 62%	Desconocido
Visualización directa				
Sigmoidoscopia flexible	Ensayos clínicos aleatorizados	17 – 23%	22 – 31%	2 – 4%
Colonoscopia	Estudios observacionales	40 – 69%	29 – 88%	Desconocido

Modificado de Ladabaum U et al, datos de 2020 (5).

A los datos presentados en esta tabla deben añadirse los resultados de un ensayo clínico publicado en octubre de 2022, que por primera vez comparó la colonoscopia como prueba de cribado frente a no realizar cribado alguno, incluyendo más de 80.000 participantes seguidos durante 10 años. Sus resultados fueron sorprendentes y en cierta medida, decepcionantes. Aunque la incidencia de CCR fue menor en el grupo de cribado (RR 0,82, IC 95% 0,70 – 0,93), no se demostraron diferencias ni en la mortalidad por CCR (RR 0,90, IC 95% 0,64 – 1,16) ni en la mortalidad global (RR 0,99, IC 95% 0,96 – 1,04) (8). Estos resultados posiblemente estén en relación con una baja tasa de participación (42% en el grupo de cribado), que se trata de un factor clave para asegurar el éxito de los programas de cribado. Además, en un 29% de los endoscopistas participantes en este estudio la tasa de detección de adenomas (TDA) estuvo por debajo del mínimo recomendado de 25%, lo que se relaciona directamente con la incidencia y mortalidad futura por CCR (9). Una mayor tasa de participación es una de las potenciales ventajas del cribado de CCR mediante marcadores fecales. En este sentido, hay varios estudios en marcha comparando el cribado con colonoscopia frente a sangre oculta en heces inmunológica (SOHi): el estudio español COLONPREV (10), el estudio americano CONFIRM (11) y el estudio sueco SCREESCO (12). Sus resultados finales, que se espera se publiquen próximamente, arrojarán luz acerca del verdadero alcance del cribado de CCR y las diferencias entre ambas estrategias. En los resultados ya publicados de sus primeras rondas, la participación

fue mayor en la población a la que se ofreció cribado mediante SOHi: 34,2% vs 24,6% en el estudio COLONPREV (10), 55,5% vs 35,1% en el estudio SCREESCO (12).

Aunque, como se ha mencionado, existen varias estrategias con las que se ha planteado realizar el cribado de CCR, la inmensa mayoría de los programas de cribado poblacional a nivel mundial se basan en la prueba de SOHi (13). Los datos más sólidos respecto a la reducción de incidencia y mortalidad de CCR (*Tabla 1*) se basan en estudios realizados utilizando test de sangre oculta en heces mediante el método del guayaco (SOHg), una detección química de hemoglobina en heces basada en la actividad pseudoperoxidasa del grupo hemo. Esta prueba requiere la toma de 3 muestras de heces, una dieta específica (evitando carnes rojas, cítricos) y evitar ciertos fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los suplementos de vitamina C (3). La SOHi, que detecta la hemoglobina mediante métodos inmunológicos basados en anticuerpos antiglobina humana, ha reemplazado a la SOHg en la inmensa mayoría de los sistemas sanitarios mundiales, en todas sus indicaciones. Presenta múltiples ventajas respecto a la SOHg: no requiere restricciones dietéticas ni de fármacos, es suficiente una sola muestra, y ofrece resultados cuantitativos permitiendo adecuar el punto de corte a los recursos endoscópicos existentes. Estas ventajas hacen que la tasa de adherencia al cribado poblacional de CCR basado en SOHi sea mayor que en SOHg (14, 15). Adicionalmente, el rendimiento diagnóstico de la SOHi es superior al de la SOHg. Una revisión sistemática Cochrane publicada en 2022, analizando los resultados de 63 estudios, concluyó que la principal ventaja de la SOHi sobre SOHg era una mayor sensibilidad (*Tabla 2*) (16).

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico de SOHi en comparación con SOHg en programas de cribado.

Patología	Test	Estudios (participantes)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
Neoplasia avanzada	SOHg	11 (17.622)	15% (12 – 20)	94% (92 – 96)
	SOHi	16 (49.981)	33 % (27 – 40)	93% (90 – 95)
CCR	SOHg	9 (17.340)	39% (25 -55)	94% (91 – 96)
	SOHi	13 (42.335)	76% (57 – 88)	94% (87 – 97)

Neoplasia avanzada considera CCR o adenoma avanzado (tamaño $\geq 10\text{mm}$, $\geq 25\%$ de componente vellosos o displasia de alto grado).

El rendimiento diagnóstico de la SOHi está calculado con un punto de corte de 10 $\mu\text{gr/gr}$.

Modificado de Grobbee et al (16).

Por todo ello, la mayoría de los programas de cribado poblacional de CCR están basados en la SOHi (4). El punto de corte más utilizado es de 20 $\mu\text{gr/gr}$, que demostró en un metaanálisis tener una sensibilidad de 75% y especificidad de 95% para CCR, siendo estos valores de 25% y 95% para adenomas avanzados (17). Sin embargo, en algunos países como Holanda el punto de corte tuvo que incrementarse hasta 47 $\mu\text{gr/gr}$ para ajustar la demanda de endoscopias generada por el programa de cribado a la disponibilidad de recursos endoscópicos, lo que está suponiendo un auténtico reto para muchos sistemas sanitarios públicos a nivel mundial. En Escocia e Irlanda también se optó por incrementar este punto de corte (18, 19).

Uno de los indicadores de calidad de la colonoscopia es TDA, definida como el porcentaje de pacientes en los que se detecta al menos un adenoma. En colonoscopias de cribado poblacional, las sociedades científicas recomiendan una TDA de al menos un 25% (20% en mujeres, 30% en hombres) (4, 20). En programas de cribado basados en SOHi, aunque hay menor consenso, la tasa de detección de adenomas recomendada es todavía mayor (35% en mujeres y 45% en hombres) (21). En este sentido, un metaanálisis publicado en 2022 analizando 34 estudios que

incluyeron más de 6 millones de participantes de programas de cribado poblacional basados en SOHi de todo el mundo confirmó que la tasa de detección de adenomas fue del 47,8% (58,3% en hombres y 41,9% en mujeres). En 25,3% de las endoscopias se detectaron adenomas avanzados y en un 5,1% se detectó CCR (22). Otra forma de interpretar estos datos, aunque positivos, es que aproximadamente la mitad de las colonoscopias realizadas actualmente en programas de cribado basados en SOHi son normales (no se detectan adenomas ni CCR). Por tanto, sería interesante estudiar estrategias para intentar reducir al mínimo estas colonoscopias normales en los programas de cribado sin dejar de diagnosticar casos de patología relevante. Este es uno de los objetivos de la tesis.

1.2 Evaluación de pacientes sintomáticos

Además del cribado poblacional de CCR, la otra indicación validada de la SOHi es la evaluación de pacientes con síntomas gastrointestinales. Estos síntomas son un motivo de consulta extremadamente frecuente tanto en atención primaria como en consultas de aparato digestivo y otras especialidades. Su correlación con la presencia de patología relevante es baja, siendo la mayoría de las colonoscopias realizadas para estudio de síntomas gastrointestinales normales (23-25).

Estas colonoscopias innecesarias acarrear un aumento en la sobrecarga de las unidades de endoscopias y de costes al sistema sanitario, así como incomodidad y riesgo de complicaciones para los pacientes. Para intentar reducir todo esto al mínimo, las sociedades científicas han elaborado documentos de consenso estableciendo las indicaciones adecuadas de colonoscopia, definidas como aquellas en las que los potenciales beneficios superan claramente a los riesgos (20, 26). En un metaanálisis publicado en 2020 incluyendo unas 20.000 colonoscopias, la adecuación de las solicitudes a estas indicaciones se asoció a una mayor detección de patología relevante (34% vs 18% en indicaciones que no seguían estas guías), CCR (7% vs 2%) y EII (6% vs 4%) (27). Llama la atención que pese a ceñirse a las indicaciones bien establecidas, en más del 60% de estas exploraciones no se detectó patología relevante.

Un metaanálisis publicado en 2022 (incluyendo 15 estudios y más de 28.000 pacientes) analizó el rendimiento diagnóstico de la SOHi en pacientes sintomáticos, concluyendo que este marcador tiene una buena sensibilidad para el diagnóstico de CCR en esta población (*Tabla 3*), con un valor predictivo negativo (VPN) superior al 99% en la mayoría de los estudios incluidos (28). En base a la evidencia disponible las guías de práctica clínica vigentes recomiendan el uso de la SOHi para evaluar pacientes con síntomas gastrointestinales, con un punto de corte de 10 $\mu\text{gr/gr}$ (3, 29).

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de SOHi en pacientes sintomáticos

Patología	Punto de corte	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
Neoplasia avanzada	10 $\mu\text{gr/gr}$	68,4% (64,2 – 72,3)	81,1% (77,2 – 84,5)
	20 $\mu\text{gr/gr}$	57,2% (44,5 -69,1)	87,9% (82,1 – 92,0)
CCR	10 $\mu\text{gr/gr}$	88,7% (85,2 – 91,4)	80,5% (75,3 – 84,8)
	20 $\mu\text{gr/gr}$	83,6% (70,8 – 91,5)	82,8% (75,3 – 88,3)

Modificado de Saw et al (28).

La SOHi también ha demostrado utilidad en pacientes con síntomas considerados de alto riesgo de CCR. Inicialmente, la SOHi se recomendó únicamente en pacientes sintomáticos de bajo riesgo, es decir, aquellos que no cumplían criterios de derivación urgente a atención especializada / colonoscopia de las guías NICE (masa abdominal, anemia ferropénica en > 60 años, cambio en el ritmo deposicional en > 60 años, dolor abdominal asociado a pérdida de peso, rectorragia > 50 años) (3). Un estudio multicéntrico publicado en 2020 (estudio NICE-FIT), realizado en 50 hospitales del Reino Unido e incluyendo más de 9.000 pacientes con síntomas de alto riesgo, analizó el rendimiento diagnóstico de la SOHi en esta población. Nuevamente, el porcentaje de colonoscopias normales fue alto: tan solo un 11,9% de los pacientes se detectó patología significativa, definida como CCR (3,3%), adenoma de alto riesgo (4,3% - definido por el comité del estudio como adenoma \geq 10mm con displasia, cualquier pólipo con displasia de alto grado, pólipos serrados en colon derecho \geq 10mm) o EII (4,3%). La SOHi demostró tener buena sensibilidad y VPN, junto a una capacidad para detectar pacientes de muy alto riesgo si se utilizaba un punto de corte alto: 1 de cada 3 pacientes con SOHi > 150 μ gr/gr fueron diagnosticados de CCR (*Tabla 4*) (30). Posteriormente a este estudio, en otro metaanálisis publicado en 2022 que analizó el rendimiento diagnóstico estratificado por síntomas, la SOHi con un punto de corte de 10 μ gr/gr demostró una sensibilidad y especificidad para diagnóstico de CCR de 88,7% y 78,5% en pacientes con síntomas de alto riesgo, siendo estos valores de 88,7% y 88,5% en pacientes con síntomas de bajo riesgo. Por tanto, este marcador parece tener un rendimiento diagnóstico similar en pacientes con síntomas de bajo o alto riesgo (31).

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico de SOHi en pacientes con síntomas de alto riesgo (criterios NICE)

Patología	Punto de corte	Positividad	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
CCR	2 μ gr/gr	37,2 %	97% (94,5 -98,5)	64,9% (63,9 – 65,8)	8,7% (7,8 – 9,7)	99,8% (99,7 – 99,9)
	10 μ gr/gr	19 %	90,9% (87,2 – 93,8)	83,5% (82,8 – 84,3)	16,1% (14,4 – 17,8)	99,6% (99,5 – 99,7)
	150 μ gr/gr	7,6 %	70,8% (65,6 – 75,7)	94,6% (94,1 – 95,0)	31,1% (27,8 – 34,6)	98,9% (98,7 – 99,1)
Patología significativa	2 μ gr/gr	37,2 %	77,1% (74,6 – 79,5)	68,2% (67,2 – 69,2)	24,8% (23,4 – 26,3)	95,6% (95,1 – 96,1)
	10 μ gr/gr	19 %	62,6% (59,8 – 65,4)	87% (86,3 – 87,7)	39,6% (37,4 – 41,8)	94,5% (93,9 -95,0)
	150 μ gr/gr	7,6 %	41% (38,2 – 43,9)	96,9% (96,5 – 97,3)	64,5% (60,9 – 67,9)	92,4% (91,8 – 92,9)

Patología significativa: CCR + adenoma de alto riesgo + EII

VPP: valor predictivo positivo

Modificado de D'Souza et al (30)

Pese a esta indicación ampliamente validada y establecida en la práctica clínica de la SOHi, la evaluación de síntomas gastrointestinales sigue siendo una indicación muy frecuente de colonoscopia, siendo muchas de estas exploraciones normales, contribuyendo notablemente a la sobrecarga de los servicios de endoscopias digestivas. En este sentido, en un estudio observacional realizado en 2020 por nuestro equipo de investigación, el porcentaje de colonoscopias sin hallazgos fue mayor en pacientes sintomáticos evaluados mediante SOHi que en población de cribado de CCR (*Tabla 5*) (32).

Tabla 5. Hallazgos de colonoscopias en pacientes de cribado y sintomáticos con SOHi positiva

Hallazgos de la colonoscopia	Grupo de cribado n = 1515	Grupo sintomático n = 1227
Normal	577 (38,1%)	677 (55,2%)
Adenoma	872 (57,5%)	409 (33,3%)
CCR	66 (4,4%)	141 (11,5%)

Datos de pacientes del Hospital Clínico de Zaragoza 2014-16, publicados en 2019. Todos los pacientes tenían una SOHi positiva previa con punto de corte de 20 µgr/gr.

Modificado de Navarro M, Hijos G et al (32).

Por tanto, a pesar de la demostrada eficacia de la SOHi en esta población, parece que esta estrategia es insuficiente para seleccionar adecuadamente pacientes con síntomas que no se van a beneficiar de una colonoscopia, siendo más de la mitad de estas exploraciones normales en nuestro medio, pese a que utilizamos un punto de corte más alto del recomendado por las guías (32). Uno de los objetivos de esta tesis es explorar el rendimiento diagnóstico de combinar la SOHi con otros marcadores en pacientes sintomáticos para intentar optimizar las indicaciones de colonoscopia en esta población.

2. Calprotectina fecal

2.1 Diagnóstico y seguimiento de enfermedad inflamatoria intestinal

La calprotectina fecal (CF) es una proteína fijadora de calcio con actividad proinflamatoria. Se trata de la principal proteína citosólica de los neutrófilos, estando presente también en monocitos y macrófagos activados. Su concentración en heces se correlaciona con la presencia de neutrófilos en la luz intestinal, siendo un buen marcador indirecto de inflamación intestinal (33). Actualmente, es un marcador ampliamente usado en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EII, con utilidad tanto para apoyar el diagnóstico diferencial entre patología funcional e EII, como para predecir la actividad endoscópica, la respuesta al tratamiento y el riesgo de recidiva en pacientes con EII establecida (34).

La EII agrupa a una serie de trastornos, principalmente la colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC), de causa desconocida, aunque asociadas a una respuesta inmune desmesurada, y con un curso crónico y una evolución difícil de predecir que suele cursar en brotes. Afectan con frecuencia a pacientes jóvenes, y el método de elección tanto para su diagnóstico como para evaluar su actividad en colon e íleon distal es la colonoscopia. La presencia de síntomas gastrointestinales es frecuente en pacientes con EII y no siempre se correlaciona con actividad inflamatoria objetivada endoscópicamente (35, 36). No obstante, dado que la ausencia de inflamación (curación mucosa) se relaciona con un mejor pronóstico a largo plazo de estas enfermedades, en muchas ocasiones es necesario realizar colonoscopias para evaluar si la presencia de síntomas se asocia a actividad inflamatoria real. En este sentido, dado que la prevalencia de estas enfermedades está en aumento, cada vez hay más alternativas terapéuticas y mantener la curación mucosa debe ser el objetivo final en todos los pacientes, marcadores no invasivos fiables para detectar inflamación activa son necesarios: para asegurar un seguimiento preciso, pero también cómodo y seguro para el paciente, y sin condicionar una sobrecarga innecesaria en las unidades de endoscopias digestivas (37).

En pacientes con EII establecida, según las recomendaciones STRIDE-II, que marcan los objetivos terapéuticos en estos pacientes, valores de CF ≤ 150 $\mu\text{gr}/\text{gr}$ se correlacionan con una baja probabilidad de actividad endoscópica, mientras que un resultado > 250 $\mu\text{gr}/\text{gr}$ debe hacer sospechar presencia de inflamación activa. Los resultados intermedios suponen una “zona gris” que debe valorarse en conjunto con otros datos clínicos y analíticos, así como en el contexto evolutivo del paciente (38). En cualquier caso, la interpretación de este marcador es compleja, y se deben tener en cuenta múltiples factores, pudiendo su punto de corte variar en función de la situación clínica (*Tabla 6*).

Tabla 6. Interpretación de la CF en diferentes escenarios clínicos en pacientes con EII establecida

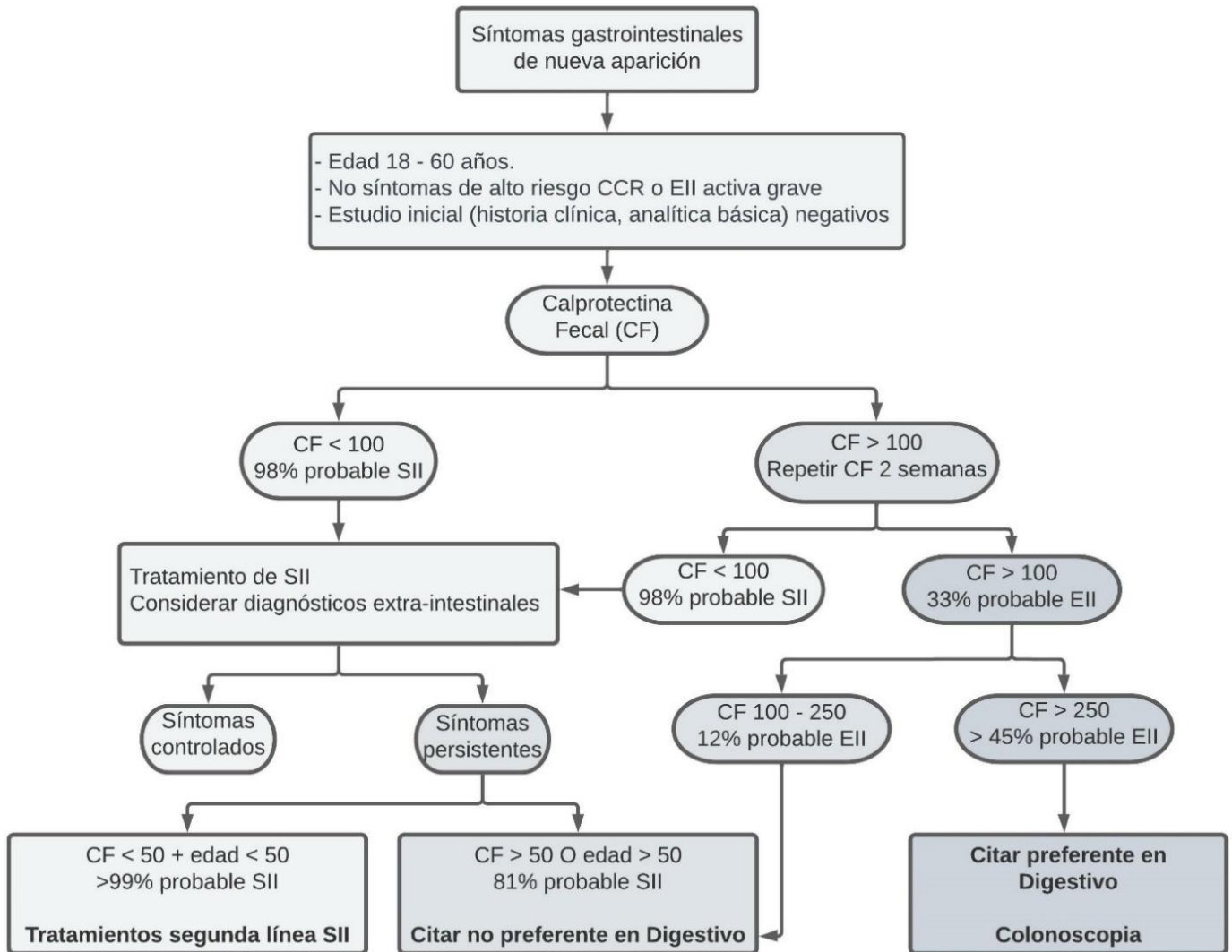
Situación clínica	Punto corte, $\mu\text{gr}/\text{gr}$	Interpretación
Predicción de actividad endoscópica en CU	250	Valores mayores se asocian a actividad endoscópica evidente
	150	Valores inferiores se asocian a ausencia de actividad endoscópica e histológica.
Predicción de actividad endoscópica en EC	250	Valores mayores se asocian a actividad endoscópica cólica o ileocólica
	150	Valores mayores se asocian a actividad endoscópica exclusivamente ileal
Predicción de recurrencia posquirúrgica en EC	100	Valores menores hacen muy improbable la recurrencia endoscópica
Respuesta al tratamiento de inducción	150	Valores menores tras la inducción (semana 8-12) hacen probable la remisión endoscópica
Predicción de la recidiva	150	Valores repetidamente menores hacen improbable la recidiva en los 3 meses siguientes

Modificado de (34).

Respecto a la evaluación inicial de pacientes sintomáticos, las guías de práctica clínica NICE recomiendan su uso en pacientes con síntomas de baja sospecha de CCR, dada su capacidad de distinguir pacientes con EII de pacientes con síntomas funcionales o síndrome de intestino irritable. Aunque inicialmente se recomendó un punto de corte de 50 $\mu\text{gr}/\text{gr}$ dada su alta sensibilidad, esto acarrea una baja especificidad con un número excesivo de derivaciones a consultas de Digestivo y endoscopias. Actualmente, en este contexto se recomienda seguir un algoritmo que implica varias determinaciones de CF así como otros factores (*Figura 1*) (39).

En un estudio que analizó los efectos de la implementación de este algoritmo de forma sistemática en atención primaria durante tres años (2016-18), se constató un descenso en el número de colonoscopias realizadas para estudio de síntomas indicadas por elevación de CF (del 24% al 13%) y un menor número de pacientes necesarios de ser sometidos a colonoscopia para detectar un caso de patología colorrectal significativa (de 6,8 a 3,8). Se realizó una evaluación económica estimando un ahorro de costes de más de 45.000 € por 1000 pacientes evaluados en atención primaria, siendo por tanto una estrategia coste efectiva (40). Los resultados de las colonoscopias diagnósticas realizadas siguiendo estrictamente este algoritmo se muestran en la *Tabla 7*. Nuevamente se observa que, pese a un adecuado uso de la CF, más del 60% de las colonoscopias no detectaron patología relevante.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la utilización de CF en atención primaria.



SII: Síndrome de Intestino Irritable.
Modificado de (39, 40).

Tabla 7. Resultados de endoscopias, estratificadas por edad solicitadas por elevación de CF siguiendo el algoritmo propuesto.

Edad (años)	Patología relevante	EII	CCR	Adenoma alto riesgo
18 – 29	34,6%	34%	0,2%	0,4%
30 – 39	39%	36,8%	0,7%	1,5%
40 – 49	24,3%	21%	0,7%	2,6%
50 – 59	14,8%	11,3%	2,2%	1,3%

Adenoma de alto riesgo: adenoma ≥ 10 mm, displasia de alto grado, presencia de ≥ 5 adenomas.
Modificado de (40).

2.2 Otras aplicaciones

Además de su mencionada utilidad en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EII, varios estudios han analizado el rendimiento diagnóstico de la CF para detectar patología neoplásica (adenoma o CCR), aunque la mayoría de estos son estudios observacionales, con pequeño tamaño muestral, riesgo de sesgos y resultados contradictorios entre sí. Datos de una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2022 sugieren que los pacientes con CCR tienen valores de CF significativamente más altos que pacientes sin patología (Odds Ratio – OR 5.19, IC 95% 3.12 – 8,62), con una buena sensibilidad (rango 68% - 100% entre estudios) (41). Dentro de esta heterogeneidad de estudios, seleccionando los de diseño más sólido, parece que la CF ofrece una alta sensibilidad y VPN para CCR tanto en pacientes de cribado de CCR (92,8% y 99,3%) (42) como en pacientes con síntomas de alto riesgo (92,7% y 98,6%) (43).

Respecto al diagnóstico de adenoma avanzado, su utilidad como marcador diagnóstico no se confirmó al no demostrarse diferencias significativas en los valores de CF en pacientes con adenoma avanzado frente a pacientes sin patología (OR 1,17 – IC 95% 0.82 – 1.68). Los valores de sensibilidad y especificidad fueron muy variables entre estudios: sensibilidad 26,7 - 66,6%, especificidad 37,8 - 76,1% (41)

Evidencia más sólida es necesaria para poder estimar que papel puede tener la CF como marcador diagnóstico de patología neoplásica. Uno de los objetivos de esta tesis es analizar el rendimiento diagnóstico de esta indicación, en diferentes tipos de pacientes.

2.3 Limitaciones. Riesgo de falsos positivos

Se debe señalar que existe una importante variabilidad en los resultados obtenidos por diferentes kits para analizar este marcador, que ha hecho que en varios documentos de consenso se recomiende utilizar siempre el mismo test de CF en el seguimiento de un paciente, evitando realizar comparaciones directas entre resultados de diferentes kits (34, 44). Como se ha señalado, la CF es un marcador con alta sensibilidad, con alto riesgo de resultados falsamente positivos. Múltiples factores, algunos muy frecuentes en la práctica clínica, se asocian a valores elevados de CF, como el consumo de AINES o inhibidores de la bomba de protones (IBP), la obesidad o la edad avanzada (45). De hecho, se recomienda suspender los AINES 2 semanas y los IBP al menos 1 mes antes de realizar una medición de CF. Conocer estos factores (*Tabla 8*) es clave para interpretar adecuadamente los resultados de este marcador y evitar exploraciones endoscópicas innecesarias (44). Incluso se han reportado diferencias significativas en los valores de CF en un mismo paciente con EII durante el día, por lo que algunos autores recomiendan analizar este marcador en la primera deposición del día (46).

Al ser un marcador tan sensible, su uso sistemático acarrearía un elevado número de exploraciones endoscópicas normales (falsos positivos), con la incertidumbre diagnóstica que esto podría acarrear. En este sentido, es tranquilizador que un estudio que siguió durante 3 años a más de 200 pacientes con CF elevada (> 50 µgr/gr) y colonoscopia normal, concluyó que estos pacientes no tienen un mayor riesgo de patología gastrointestinal (alta o baja) ni mortalidad (47).

Tabla 8. Factores asociados con un aumento en los valores de CF

	Rango de elevación de CF, µgr/gr
Enfermedades gastrointestinales	
CCR	57 - 133
Pólipos de colon	1 - 118
Enfermedad diverticular no complicada	< 15 - 60
Infecciones gastrointestinales	0 - 994
Hemorragia digestiva	< 20 - 429
Cirrosis hepática	21 - 357
Síndrome de intestino irritable - consistencia heces	16 - 294
Colitis microscópica	130 - 480
Proctitis post radioterapia	50 - 270
Fármacos	
AINES	5 - 520
IBP	50 - 150
Factores relacionados con estilo de vida	
Obesidad	5 - 185
Escasa actividad física	25 - 60
Otros	
Edad < 9 o > 65 años	14 - 213
Preparación de colonoscopia	51 - 17.000
Enfermedades reumatológicas	14 - 513
Estoma	< 150 - 1.130

Modificado de D'Amico et al (44).

3. Otros marcadores en heces

3.1 Transferrina fecal

La transferrina fecal (TF) es una proteína que se libera junto con la hemoglobina ante mínimos sangrados en el tubo digestivo. La evidencia disponible respecto a su rendimiento diagnóstico es mucho menor en comparación con la SOHi, por lo que no se suele emplear en la práctica clínica. Aunque se ha sugerido que se trata de un marcador más estable en heces que la SOHi y que podría aportar una mayor sensibilidad, especialmente para detección de lesiones en colon proximal, no hay datos sólidos que sustenten estos datos (48, 49). En un estudio que comparó el rendimiento diagnóstico de SOHi con TF, el área bajo la curva ROC (ABC) de la SOHi fue superior que el de la TF, tanto en el diagnóstico de CCR (0,92 vs 0,79) como de adenoma avanzado (0,68 vs 0,58). Combinar ambos marcadores no mejoró el rendimiento diagnóstico de la SOHi aislada (50).

3.2 Lactoferrina fecal

De forma similar, la lactoferrina fecal (LF) es un marcador inflamatorio con aplicaciones superponibles a las de la CF, pero con menor evidencia disponible que apoye su utilización, por lo que también es menos frecuentemente empleada en la práctica. En un metaanálisis publicado en 2020, este marcador demostró una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de actividad endoscópica de 81%-82% en CU, 82%-71% en EC, con ABC de 0,88 y 0,84,

respectivamente (51). Otro metaanálisis publicado en 2015 comparando diferentes marcadores no invasivos concluyó que el rendimiento diagnóstico de la LF es similar al de la CF para detectar actividad endoscópica en pacientes con EII, con ABC de 0,89 y 0,87, respectivamente. Ambos marcadores mostraron mejores resultados que la proteína C reactiva en sangre (ABC 0,72) (52). Apenas hay datos publicados acerca del rendimiento diagnóstico de la LF en otros escenarios. Únicamente un estudio publicado en 2007 reportó una sensibilidad de 50% para diagnóstico de CCR (53).

Uno de los objetivos de esta tesis será analizar el rendimiento diagnóstico de estos dos marcadores menos empleados en la práctica clínica, en diferentes poblaciones.

4. Tipos de test. Test rápidos.

Existen múltiples métodos para determinar estos marcadores fecales. En CF los test basados en enzimoimmunoanálisis son los más contrastados. Ofrecen resultados cuantitativos permitiendo adecuar el punto de corte a cada situación clínica. Sin embargo, precisan de un laboratorio especializado (el paciente tiene que transportar la muestra al hospital) e implican cierto retraso en la obtención de resultados. Desde hace un tiempo, se están estudiando también los test rápidos de CF, basados en inmunocromatografía de flujo lateral. Estos test no precisan de ningún equipo de laboratorio, por lo que los puede realizar el propio paciente en su domicilio, obteniendo el resultado de forma prácticamente inmediata. Pueden ofrecer resultados de forma cualitativa, semicuantitativa o cuantitativa. Esto los hace especialmente interesantes en pacientes con EII, permitiendo evaluar los síntomas de nueva aparición que pueda presentar un paciente de forma inmediata y sin precisar atención presencial en medio sanitario (34). Aunque la evidencia disponible respecto a estos test es menos sólida, algunos estudios han demostrado un rendimiento diagnóstico similar a los test cuantitativos en la valoración de pacientes con EII (54, 55).

La adherencia de los pacientes tanto a los tratamientos como a los métodos de seguimiento es crucial en enfermedades crónicas como la EII. En este sentido, la necesidad de transportar las muestras fecales a un hospital es uno de los motivos que condicionan una baja adherencia a la determinación de CF como prueba de seguimiento. De hecho, en varios estudios basados en encuestas realizadas a pacientes, una analítica de sangre resultaba un método de seguimiento más cómodo que la determinación de CF (56, 57). Los test rápidos podrían suponer una ventaja también en este sentido, contribuyendo a mejorar el seguimiento de los pacientes con EII.

De forma análoga, también se han utilizado test rápidos de SOHi, aunque hay menos evidencia disponible en comparación con la CF. En pacientes sintomáticos, ambos métodos para determinar la SOHi parecen tener una sensibilidad similar para la detección de CCR (58, 59).

Uno de los objetivos de esta tesis será analizar el rendimiento diagnóstico de un test rápido que combina los cuatro marcadores previamente descritos, en varios tipos de pacientes.

5. Rendimiento diagnóstico de combinar test fecales

La combinación de diferentes marcadores fecales (principalmente SOHi y CF) se ha estudiado especialmente en pacientes sintomáticos, en los que, como se ha mencionado previamente, el porcentaje de colonoscopias normales es excesivamente alto. Un estudio realizado en 430 pacientes sintomáticos publicado en 2017 concluyó que la SOHi es suficiente para descartar CCR o patología relevante pacientes con síntomas de alto riesgo de CCR, con un VPN de 99% para CCR y 94% para adenoma, aunque se debe mencionar que utilizaron cualquier valor detectable de SOHi como punto de corte. La combinación de SOHi con CF no aportó beneficio diagnóstico (60). Otro estudio, con un diseño similar (incluyendo 755 pacientes sintomáticos y también utilizando cualquier valor detectable como punto de corte de la SOHi) llegó a las mismas conclusiones (61). Un tercer estudio con un diseño equivalente que incluyó a 515 pacientes sintomáticos también concluyó que la SOHi con un punto de corte de 10 $\mu\text{gr}/\text{gr}$ es suficiente para descartar CCR y que la combinación de SOHi + CF no mejora el rendimiento diagnóstico de la SOHi aislada (62). Sin embargo, la publicación más reciente que analiza esta combinación (aunque únicamente analizó 201 pacientes) sugiere que combinar SOHi y CF sí podría aumentar el rendimiento diagnóstico en pacientes sintomáticos (ABC 0.832 de la combinación frente a 0.722 de CF y 0.797 de SOHi) (63). Existe pues una pregunta por resolver acerca de si combinar estos (u otros) marcadores podría mejorar la selección de pacientes sintomáticos en los que se puede evitar realizar colonoscopias, o en los que esta prueba debería priorizarse.

También se ha estudiado el rendimiento diagnóstico de esta combinación en pacientes con EII, aunque en esta población la CF sigue siendo el test más ampliamente validado y usado. Un estudio publicado en 2020 concluyó que el rendimiento diagnóstico de la CF es superior al de la SOHi para el diagnóstico de actividad endoscópica en pacientes con CU asintomáticos (ABC 0.858 vs 0.707) (64). Sin embargo, otros estudios han reportado una capacidad diagnóstica superponible entre ambos marcadores en población con EII (65-67) incluso se ha sugerido una mejor capacidad para predecir riesgo de recidiva cuando ambos marcadores se usan en combinación frente a SOHi o CF aisladas (67).

Uno de los objetivos de esta tesis será analizar el rendimiento diagnóstico de combinar los cuatro marcadores previamente mencionados, en varios tipos de pacientes.

6. Utilidad de marcadores fecales no invasivos durante la pandemia por COVID-19

En diciembre de 2019, los primeros casos de COVID-19, enfermedad causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 fueron detectados en China. Esta enfermedad se propagó rápidamente por todo el mundo y en marzo de 2020 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud. La pandemia por COVID-19 supuso un auténtico reto para todos los sistemas sanitarios a nivel mundial, forzando a un cese temporal de prácticamente toda actividad asistencial que no fuera asistir a pacientes afectados por esta nueva enfermedad. Desde las sociedades científicas de aparato digestivo y endoscopias digestivas, se recomendó que prácticamente toda endoscopia no urgente se postpusiera (68). Así mismo, se paralizaron temporalmente los programas de cribado de CCR (69). Tras las primeras olas de la pandemia, con la llegada de las vacunas y el cambio en la epidemiología de la enfermedad, la actividad endoscópica y asistencial se ha ido reanudando poco a poco hasta alcanzar cifras similares a las previas a la pandemia, pero las consecuencias de este periodo de inactividad todavía son desconocidas.

Es difícil estimar cómo estos meses en los que la actividad endoscópica se ha visto tan reducida puede afectar a la incidencia, presentación y pronóstico de las principales enfermedades del aparato digestivo. Los datos iniciales sugieren que durante la pandemia se han diagnosticado menos casos de CCR y la mayoría de estos se han presentado con síntomas o incluso complicaciones graves al diagnóstico (70-72). Cómo puede verse afectado el pronóstico a largo plazo de esta enfermedad por esta situación es algo que tendrá que analizarse en los próximos años y que probablemente sea variable en función de cómo reinicien la actividad los diferentes sistemas sanitarios.

Las unidades de endoscopias digestivas ya se encontraban sobrecargadas previamente a la pandemia, como se ha mencionado al inicio de esta tesis. La paralización de la actividad durante este periodo todavía ha dificultado más esta situación. En cualquier caso, parece que la implementación de estrategias basadas en marcadores no invasivos que permitan seleccionar en qué pacientes puede evitarse una colonoscopia y en cuales esta debe priorizarse, que ya parecía recomendable antes de este nuevo escenario, va a cobrar todavía más importancia y urgencia en el futuro inmediato (73, 74). Uno de los objetivos de esta tesis será analizar en una revisión bibliográfica como la pandemia por COVID-19 ha impactado en el proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes con CCR, y como el uso de estos marcadores podría en parte ayudar a contrarrestar estas consecuencias negativas.

Bibliografía Introducción

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2019;394(10207):1467-80.
3. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterología y hepatología*. 2018;41(9):585-96.
4. Shaikat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *The American journal of gastroenterology*. 2021;116(3):458-79.
5. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology*. 2020;158(2):418-32.
6. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2002;137(2):96-104.
7. Swartz AW, Eberth JM, Josey MJ, Strayer SM. Reanalysis of All-Cause Mortality in the U.S. Preventive Services Task Force 2016 Evidence Report on Colorectal Cancer Screening. *Annals of internal medicine*. 2017;167(8):602-3.
8. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, et al. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *The New England journal of medicine*. 2022;387(17):1547-56.
9. Dominitz JA, Robertson DJ. Understanding the Results of a Randomized Trial of Screening Colonoscopy. *The New England journal of medicine*. 2022;387(17):1609-11.
10. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás Á, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *The New England journal of medicine*. 2012;366(8):697-706.

11. Dominitz JA, Robertson DJ, Ahnen DJ, Allison JE, Antonelli M, Boardman KD, et al. Colonoscopy vs. Fecal Immunochemical Test in Reducing Mortality From Colorectal Cancer (CONFIRM): Rationale for Study Design. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(11):1736-46.
12. Forsberg A, Westerberg M, Metcalfe C, Steele R, Blom J, Engstrand L, et al. Once-only colonoscopy or two rounds of faecal immunochemical testing 2 years apart for colorectal cancer screening (SCREESCO): preliminary report of a randomised controlled trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2022;7(6):513-21.
13. Shaikat A, Levin TR. Current and future colorectal cancer screening strategies. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2022:1-11.
14. Vart G, Banzi R, Minozzi S. Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a systematic review and meta-analysis. *Preventive medicine*. 2012;55(2):87-92.
15. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut*. 2015;64(8):1327-37.
16. Grobbee EJ, Wisse PH, Schreuders EH, van Roon A, van Dam L, Zauber AG, et al. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2022;6(6):Cd009276.
17. Imperiale TF, Gruber RN, Stump TE, Emmett TW, Monahan PO. Performance Characteristics of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer and Advanced Adenomatous Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2019;170(5):319-29.
18. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol*. 2017;23(20):3632-42.
19. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJ, Young GP, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut*. 2015;64(10):1637-49.
20. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*. 2017;49(4):378-97.
21. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1217-37.e3.
22. Mohan BP, Khan SR, Daugherty E, Chandan S, Ponnada S, Facciorusso A, et al. Pooled rates of adenoma detection by colonoscopy in asymptomatic average-risk individuals with positive fecal immunochemical test: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2022;96(2):208-22.e14.
23. Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, Katelaris PH, Irwig L. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. *BMC gastroenterology*. 2011;11:65.
24. Jellema P, van der Windt DA, Bruinvels DJ, Mallen CD, van Weyenberg SJ, Mulder CJ, et al. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c1269.
25. Ismail MS, Aoko O, Sihag S, Connolly E, Omorogbe J, Semenov S, et al. Lower gastrointestinal symptoms and symptoms-based triaging systems are poor predictors of clinical significant disease on colonoscopy. *BMJ open gastroenterology*. 2020;7(1):e000221.
26. Juillerat P, Peytremann-Bridevaux I, Vader JP, Arditi C, Schussel  Fillietz S, Dubois RW, et al. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Presentation of methodology, general results, and analysis of complications. *Endoscopy*. 2009;41(3):240-6.

27. Frazzoni L, La Marca M, Radaelli F, Spada C, Laterza L, Zagari RM, et al. Systematic review with meta-analysis: the appropriateness of colonoscopy increases the probability of relevant findings and cancer while reducing unnecessary exams. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2021;53(1):22-32.
28. Saw KS, Liu C, Xu W, Varghese C, Parry S, Bissett I. Faecal immunochemical test to triage patients with possible colorectal cancer symptoms: meta-analysis. *The British journal of surgery*. 2022;109(2):182-90.
29. Monahan KJ, Davies MM, Abulafi M, Banerjea A, Nicholson BD, Arasaradnam R, et al. Faecal immunochemical testing (FIT) in patients with signs or symptoms of suspected colorectal cancer (CRC): a joint guideline from the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI) and the British Society of Gastroenterology (BSG). *Gut*. 2022;71(10):1939-62.
30. D'Souza N, Georgiou Delisle T, Chen M, Benton S, Abulafi M. Faecal immunochemical test is superior to symptoms in predicting pathology in patients with suspected colorectal cancer symptoms referred on a 2WW pathway: a diagnostic accuracy study. *Gut*. 2021;70(6):1130-8.
31. Booth R, Carten R, D'Souza N, Westwood M, Kleijnen J, Abulafi M. Role of the faecal immunochemical test in patients with risk-stratified suspected colorectal cancer symptoms: A systematic review and meta-analysis to inform the ACPGBI/BSG guidelines. *The Lancet regional health Europe*. 2022;23:100518.
32. Navarro M, Hijos G, Ramirez T, Omella I, Carrera-Lasfuentes P, Lanás Á. Fecal Hemoglobin Concentration, a Good Predictor of Risk of Advanced Colorectal Neoplasia in Symptomatic and Asymptomatic Patients. *Frontiers in medicine*. 2019;6:91.
33. Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, Tilg H, Adolph TE. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*. 2021;70(10):1978-88.
34. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreira-Iglesias R, Gisbert JP, Domènech E, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterología y hepatología*. 2018;41(8):514-29.
35. Ma C, Sandborn WJ, D'Haens GR, Zou G, Stitt LW, Singh S, et al. Discordance Between Patient-Reported Outcomes and Mucosal Inflammation in Patients With Mild to Moderate Ulcerative Colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2020;18(8):1760-8.e1.
36. Wils P, Caron B, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Abdominal Pain in Inflammatory Bowel Diseases: A Clinical Challenge. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(15).
37. Dulai PS, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Sands BE, Dignass A, Turner D, et al. Approaches to Integrating Biomarkers Into Clinical Trials and Care Pathways as Targets for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1032-43.e1.
38. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83.
39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Faecal calprotectin diagnostic test for inflammatory diseases of the bowel. Diagnostic guidance (DG11) October 2013 [Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/dg11>].
40. Turvill J, Turnock D. Audit of the impact of the York faecal calprotectin care pathway on colonoscopy activity. *Frontline gastroenterology*. 2020;11(4):285-9.
41. Ross FA, Park JH, Mansouri D, Combet E, Horgan PG, McMillan DC, et al. The role of faecal calprotectin in diagnosis and staging of colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BMC gastroenterology*. 2022;22(1):176.
42. Ross FA, Park JH, Mansouri D, Little C, Di Rollo DG, Combet E, et al. The role of faecal calprotectin in the identification of colorectal neoplasia in patients attending for screening colonoscopy. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2022;24(2):188-96.

43. Turvill J, Aghahoseini A, Sivarajasingham N, Abbas K, Choudhry M, Polyzois K, et al. Faecal calprotectin in patients with suspected colorectal cancer: a diagnostic accuracy study. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2016;66(648):e499-506.
44. D'Amico F, Rubin DT, Kotze PG, Magro F, Siegmund B, Kobayashi T, et al. International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases. *United European gastroenterology journal*. 2021;9(4):451-60.
45. D'Amico F, Nancey S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. A Practical Guide for Faecal Calprotectin Measurement: Myths and Realities. *Journal of Crohn's & colitis*. 2021;15(1):152-61.
46. Lassen A, Stotzer PO, Öhman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(1):26-32.
47. Hovstadius H, Lundgren D, Karling P. Elevated Faecal Calprotectin in Patients with a Normal Colonoscopy: Does It Matter in Clinical Practice? A Retrospective Observational Study. *Inflammatory intestinal diseases*. 2021;6(2):101-8.
48. Chen JG, Cai J, Wu HL, Xu H, Zhang YX, Chen C, et al. Colorectal cancer screening: comparison of transferrin and immuno fecal occult blood test. *World J Gastroenterol*. 2012;18(21):2682-8.
49. Hirata I. Evaluation of the usefulness of the simultaneous assay of fecal hemoglobin (Hb) and transferrin (Tf) in colorectal cancer screening - for the establishment of the Hb and Tf two-step cutoff assay (HTTC assay). *Diagnosis (Berlin, Germany)*. 2020;7(2):133-9.
50. Gies A, Cuk K, Schrotz-King P, Brenner H. Fecal immunochemical test for hemoglobin in combination with fecal transferrin in colorectal cancer screening. *United European gastroenterology journal*. 2018;6(8):1223-31.
51. Dai C, Jiang M, Sun MJ, Cao Q. Fecal Lactoferrin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2020;54(6):545-53.
52. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(6):802-19; quiz 20.
53. Hirata I, Hoshimoto M, Saito O, Kayazawa M, Nishikawa T, Murano M, et al. Usefulness of fecal lactoferrin and hemoglobin in diagnosis of colorectal diseases. *World J Gastroenterol*. 2007;13(10):1569-74.
54. Lobatón T, López-García A, Rodríguez-Moranta F, Ruiz A, Rodríguez L, Guardiola J. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(12):e641-51.
55. Heida A, Knol M, Kobold AM, Bootsman J, Dijkstra G, van Rheenen PF. Agreement Between Home-Based Measurement of Stool Calprotectin and ELISA Results for Monitoring Inflammatory Bowel Disease Activity. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2017;15(11):1742-9.e2.
56. Buisson A, Gonzalez F, Poullenot F, Nancey S, Solléllis E, Fumery M, et al. Comparative Acceptability and Perceived Clinical Utility of Monitoring Tools: A Nationwide Survey of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(8):1425-33.
57. Kalla R, Boyapati R, Vatn S, Hijos G, Crooks B, Moore GT, et al. Patients' perceptions of faecal calprotectin testing in inflammatory bowel disease: results from a prospective multicentre patient-based survey. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2018;53(12):1437-42.
58. Maclean W, Zahoor Z, O'Driscoll S, Piggott C, Whyte MB, Rockall T, et al. Comparison of the QuikRead go[®] point-of-care faecal immunochemical test for haemoglobin with the FOB Gold Wide[®] laboratory analyser to diagnose colorectal cancer in symptomatic patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2022;60(1):101-8.

59. Maclean W, Mackenzie P, Limb C, Zahoor Z, Whyte MB, Rockall T, et al. Diagnostic accuracy of point of care faecal immunochemical testing using a portable high-speed quantitative analyser for diagnosis in 2-week wait patients. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2021;23(9):2376-86.
60. Widlak MM, Thomas CL, Thomas MG, Tomkins C, Smith S, O'Connell N, et al. Diagnostic accuracy of faecal biomarkers in detecting colorectal cancer and adenoma in symptomatic patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(2):354-63.
61. Mowat C, Digby J, Strachan JA, Wilson R, Carey FA, Fraser CG, et al. Faecal haemoglobin and faecal calprotectin as indicators of bowel disease in patients presenting to primary care with bowel symptoms. *Gut*. 2016;65(9):1463-9.
62. Turvill J, Mellen S, Jeffery L, Bevan S, Keding A, Turnock D. Diagnostic accuracy of one or two faecal haemoglobin and calprotectin measurements in patients with suspected colorectal cancer. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2018;53(12):1526-34.
63. Zhu M, Fan L, Han M, Zhu S, Zhang S, Shi H. The usefulness of fecal hemoglobin and calprotectin tests in diagnosing significant bowel diseases: a prospective study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2022:1-7.
64. Kim ES, Lee HS, Kim SK, Kim EY, Jang BI, Kim KO, et al. Fecal calprotectin is more accurate than fecal immunochemical test for predicting mucosal healing in quiescent ulcerative colitis: a prospective multicenter study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2020;55(2):163-8.
65. Ma C, Lumb R, Walker EV, Foshaug RR, Dang TT, Verma S, et al. Noninvasive Fecal Immunochemical Testing and Fecal Calprotectin Predict Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Cohort Study. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(9):1643-9.
66. Takashima S, Kato J, Hiraoka S, Nakarai A, Takei D, Inokuchi T, et al. Evaluation of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis by Fecal Calprotectin Vs. Fecal Immunochemical Test. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(6):873-80.
67. Naganuma M, Kobayashi T, Nasuno M, Motoya S, Kato S, Matsuoka K, et al. Significance of Conducting 2 Types of Fecal Tests in Patients With Ulcerative Colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2020;18(5):1102-11.e5.
68. Gralnek IM, Hassan C, Beilenhoff U, Antonelli G, Ebigbo A, Pellisè M, et al. ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. *Endoscopy*. 2020;52(6):483-90.
69. Dekker E, Chiu HM, Lansdorp-Vogelaar I. Colorectal Cancer Screening in the Novel Coronavirus Disease-2019 Era. *Gastroenterology*. 2020;159(6):1998-2003.
70. Kempf E, Lamé G, Layese R, Priou S, Chatellier G, Chaieb H, et al. New cancer cases at the time of SARS-Cov2 pandemic and related public health policies: A persistent and concerning decrease long after the end of the national lockdown. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2021;150:260-7.
71. Kuzuu K, Misawa N, Ashikari K, Kessoku T, Kato S, Hosono K, et al. Gastrointestinal Cancer Stage at Diagnosis Before and During the COVID-19 Pandemic in Japan. *JAMA network open*. 2021;4(9):e2126334.
72. Shinkwin M, Silva L, Vogel I, Reeves N, Cornish J, Horwood J, et al. COVID-19 and the emergency presentation of colorectal cancer. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2021;23(8):2014-9.
73. Loveday C, Sud A, Jones ME, Broggio J, Scott S, Gronthound F, et al. Prioritisation by FIT to mitigate the impact of delays in the 2-week wait colorectal cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic: a UK modelling study. *Gut*. 2021;70(6):1053-60.
74. Aznar-Gimeno R, Carrera-Lasfuentes P, Del-Hoyo-Alonso R, Doblaré M, Lanás Á. Evidence-Based Selection on the Appropriate FIT Cut-Off Point in CRC Screening Programs in the COVID Pandemic. *Frontiers in medicine*. 2021;8:712040.

Objetivos de la Tesis

Capítulo 1: Combinación de sangre oculta en heces y calprotectina fecal en pacientes sintomáticos. Análisis de rendimiento diagnóstico y económico.

Como se ha descrito en el apartado *Introducción*, la evaluación de síntomas gastrointestinales es una indicación muy frecuente de colonoscopia. La correlación entre estos síntomas y la presencia de patología relevante es baja, por lo que la mayoría de las colonoscopias realizadas por esta indicación son normales (1). Estrategias no invasivas que permitan seleccionar pacientes con síntomas en los que puede evitarse la colonoscopia, así como en los que debe priorizarse son por tanto necesarias.

La SOHi ha demostrado una buena sensibilidad para diagnóstico de CCR en pacientes sintomáticos con síntomas de bajo y alto riesgo, siendo un marcador actualmente recomendado en esta población (2, 3). La CF tiene también un papel reconocido en este escenario, estando recomendada en pacientes con síntomas de bajo riesgo de CCR por su capacidad para apoyar el diagnóstico diferencial entre EII y síntomas funcionales (4). Además, algunos datos orientan a que también podría ser un marcador sensible para el diagnóstico de CCR, aunque la evidencia disponible en este sentido es menor (5). Hasta la fecha, se han realizado varios estudios analizando el rendimiento diagnóstico de combinar ambos marcadores con resultados variables: mientras que algunos afirman que la CF no aporta una mejoría diagnóstica a la SOHi en este escenario (6-8), otros datos sugieren que combinar ambos marcadores ofrece un mejor rendimiento diagnóstico que el de cualquiera de ellos por separado (9). Aunque se han realizado análisis económicos analizando el impacto que el uso de SOHi (10) o CF (11) podrían tener en la evaluación de pacientes sintomáticos, no hay evidencia disponible analizando el rendimiento económico de utilizar ambos test en combinación.

Por ello, los objetivos del primer capítulo de esta tesis son realizar un estudio de rendimiento diagnóstico de SOHi, CF (determinadas mediante dos test cuantitativos) y su combinación, en una cohorte prospectiva de pacientes sintomáticos a los que se ha solicitado colonoscopia. Así mismo, se realizará un análisis económico teniendo en cuenta los gastos directos e indirectos derivados de endoscopias realizadas y sus complicaciones, así como de los test fecales.

Capítulo 2: Combinación de sangre oculta en heces, calprotectina fecal y un test rápido que detecta 4 marcadores fecales en población de cribado de cáncer colorrectal.

El cribado de CCR mediante SOHi (seguida de colonoscopia en caso de ser positiva) en la población de riesgo medio (50-75 años asintomáticos y sin otros factores de riesgo) ha demostrado de forma consistente disminuir la incidencia y mortalidad por este tumor, siendo una estrategia coste-efectiva. Por ello, en la mayoría de los sistemas sanitarios a nivel mundial se están poniendo en marcha estos programas de cribado poblacional, con diferentes tasas de participación y alcance (12). Pese a la sobrecarga que implementar estos programas pueda suponer a las unidades de endoscopias digestivas, no hay duda de que poner en marcha estos programas es un objetivo necesario. De hecho, la probabilidad de encontrar lesiones avanzadas es superior en colonoscopias de cribado que en las realizadas por otras indicaciones (13).

Sin embargo, y pese a esta evidencia que avala lo necesario del cribado, se debe mencionar que algo más de la mitad de las colonoscopias realizadas en este contexto son normales, exponiendo a pacientes asintomáticos al riesgo que implica esta intervención (14).

Estrategias para minimizar estas colonoscopias de cribado normales y seleccionar a aquellos pacientes con un mayor riesgo ya se han estudiado e incluso aplicado en algunos sistemas sanitarios. En Holanda, Escocia e Irlanda se optó por subir el punto de corte para adecuar la demanda de colonoscopias generada por el cribado a los recursos disponibles, dado que la concentración de hemoglobina fecal se correlaciona con el riesgo de patología significativa (15). También se ha sugerido que el punto de corte de la SOHi podría ajustarse en función de otros factores como sexo y edad (16) o que se podría repetir la SOHi, aunque esta última estrategia no parece mejorar el rendimiento diagnóstico de una determinación aislada (17).

Sin embargo, apenas hay datos publicados que analicen el rendimiento diagnóstico de otros marcadores fecales distintos de SOHi en población de riesgo intermedio. Nos hemos planteado la hipótesis de que la determinación simultánea de otros marcadores fecales podría mejorar el rendimiento de los programas de cribado basado en SOHi aislada. Estudiar esto es el objetivo del segundo capítulo de esta tesis.

Capítulo 3: Validación de un test rápido que detecta 4 marcadores fecales en pacientes con EII conocida.

La EII engloba a una serie de enfermedades de curso crónico, que suelen cursar en brotes y que frecuentemente afectan a pacientes jóvenes. Estos pacientes suelen presentar síntomas gastrointestinales que en ocasiones no se relacionan con un brote de actividad inflamatoria de su enfermedad, y que pueden estar justificados por muchas otras causas (18). No obstante, dado que mantener la curación mucosa es el objetivo que se debe buscar en estos pacientes, en muchas ocasiones es necesario realizar colonoscopias para evaluar estos síntomas.

Para evaluar de forma no invasiva la presencia de actividad inflamatoria, la CF es el marcador más validado y utilizado actualmente en la práctica clínica. Este marcador ha demostrado utilidad tanto para predecir actividad endoscópica como para valorar la respuesta a tratamientos o el riesgo de recidiva en pacientes con EII quiescente (19). Sin embargo, la mayoría de los test de CF se basan en enzimoinmunoanálisis y precisan que el paciente lleve la muestra al hospital para ser procesada en un laboratorio, lo que en ocasiones es incómodo para los pacientes y dificulta su monitorización a largo plazo (20).

En este sentido, los test rápidos para determinar CF son una alternativa interesante. Pueden ser realizados por el propio paciente en su domicilio, obteniendo resultados inmediatos, y evitando desplazamientos o visitas hospitalarias. En estos pacientes (jóvenes y con enfermedades de curso crónico), estos métodos de evaluación sencillos y a distancia podrían ser una herramienta muy importante en su seguimiento (21). De forma similar, también existen test rápidos para determinación de SOHi (22) aunque su papel en esta población está menos definido.

Por todo ello, el objetivo del tercer capítulo de esta tesis es evaluar el rendimiento de un test rápido que detecta 4 marcadores fecales en una cohorte de pacientes con EII conocida, para evaluar su rendimiento diagnóstico y potenciales utilidades en la práctica diaria.

Capítulo 4: Efectos de la pandemia por COVID-19 en los pacientes con CCR. Papel de marcadores fecales no invasivos en contrarrestar sus consecuencias negativas.

El objetivo del cuarto y último capítulo de esta tesis es presentar una revisión de como la pandemia por COVID-19 ha afectado al diagnóstico, presentación y tratamiento de los pacientes con CCR. En esta revisión, detallaremos de forma objetiva como la disminución de la actividad asistencial ha afectado a los programas de cribado de CCR, a la actividad endoscópica en general y a la presentación clínica incluso a corto plazo de esta enfermedad. Se resume la evidencia disponible más actualizada y sólida con intención de servir de guía a los profesionales sanitarios implicados en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Por último, se pretenden estimar las consecuencias negativas a largo plazo que la pandemia por COVID-19 podría tener sobre la epidemiología del CCR y las medidas que podrían adaptarse para minimizarlas, muchas de ellas basadas en estos marcadores fecales no invasivos analizados en los capítulos previos.

Bibliografía Objetivos

1. Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, Katelaris PH, Irwig L. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. *BMC gastroenterology*. 2011;11:65.
2. Booth R, Carten R, D'Souza N, Westwood M, Kleijnen J, Abulafi M. Role of the faecal immunochemical test in patients with risk-stratified suspected colorectal cancer symptoms: A systematic review and meta-analysis to inform the ACPGBI/BSG guidelines. *The Lancet regional health Europe*. 2022;23:100518.
3. Monahan KJ, Davies MM, Abulafi M, Banerjea A, Nicholson BD, Arasaradnam R, et al. Faecal immunochemical testing (FIT) in patients with signs or symptoms of suspected colorectal cancer (CRC): a joint guideline from the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI) and the British Society of Gastroenterology (BSG). *Gut*. 2022;71(10):1939-62.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Faecal calprotectin diagnostic test for inflammatory diseases of the bowel. Diagnostic guidance (DG11) October 2013 [Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/dg11>].
5. Ross FA, Park JH, Mansouri D, Combet E, Horgan PG, McMillan DC, et al. The role of faecal calprotectin in diagnosis and staging of colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BMC gastroenterology*. 2022;22(1):176.
6. Widlak MM, Thomas CL, Thomas MG, Tomkins C, Smith S, O'Connell N, et al. Diagnostic accuracy of faecal biomarkers in detecting colorectal cancer and adenoma in symptomatic patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(2):354-63.
7. Mowat C, Digby J, Strachan JA, Wilson R, Carey FA, Fraser CG, et al. Faecal haemoglobin and faecal calprotectin as indicators of bowel disease in patients presenting to primary care with bowel symptoms. *Gut*. 2016;65(9):1463-9.
8. Turvill J, Mellen S, Jeffery L, Bevan S, Keding A, Turnock D. Diagnostic accuracy of one or two faecal haemoglobin and calprotectin measurements in patients with suspected colorectal cancer. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2018;53(12):1526-34.
9. Zhu M, Fan L, Han M, Zhu S, Zhang S, Shi H. The usefulness of fecal hemoglobin and calprotectin tests in diagnosing significant bowel diseases: a prospective study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2022:1-7.
10. Westwood M, Corro Ramos I, Lang S, Luyendijk M, Zaim R, Stirk L, et al. Faecal immunochemical tests to triage patients with lower abdominal symptoms for suspected

colorectal cancer referrals in primary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2017;21(33):1-234.

11. Turvill J, Turnock D. Audit of the impact of the York faecal calprotectin care pathway on colonoscopy activity. *Frontline gastroenterology*. 2020;11(4):285-9.
12. Shaukat A, Levin TR. Current and future colorectal cancer screening strategies. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2022:1-11.
13. Navarro M, Hijos G, Ramirez T, Omella I, Carrera-Lasfuentes P, Lanas Á. Faecal Hemoglobin Concentration, a Good Predictor of Risk of Advanced Colorectal Neoplasia in Symptomatic and Asymptomatic Patients. *Frontiers in medicine*. 2019;6:91.
14. Mohan BP, Khan SR, Daugherty E, Chandan S, Ponnada S, Facciorusso A, et al. Pooled rates of adenoma detection by colonoscopy in asymptomatic average-risk individuals with positive faecal immunochemical test: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2022;96(2):208-22.e14.
15. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanas A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol*. 2017;23(20):3632-42.
16. Njor SH, Rasmussen M, Friis-Hansen L, Andersen B. Varying faecal immunochemical test screening cutoffs by age and gender: a way to increase detection rates and reduce the number of colonoscopies. *Gastrointestinal endoscopy*. 2022;95(3):540-9.
17. Schreuders EH, Grobbee EJ, Nieuwenburg SAV, Kapidzic A, van Roon AHC, van Vuuren AJ, et al. Multiple rounds of one sample versus two sample faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening: a population-based study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2019;4(8):622-31.
18. Wils P, Caron B, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Abdominal Pain in Inflammatory Bowel Diseases: A Clinical Challenge. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(15).
19. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreira-Iglesias R, Gisbert JP, Domènech E, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2018;41(8):514-29.
20. Kalla R, Boyapati R, Vatn S, Hijos G, Crooks B, Moore GT, et al. Patients' perceptions of faecal calprotectin testing in inflammatory bowel disease: results from a prospective multicentre patient-based survey. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2018;53(12):1437-42.
21. Heida A, Knol M, Kobold AM, Bootsman J, Dijkstra G, van Rheeën PF. Agreement Between Home-Based Measurement of Stool Calprotectin and ELISA Results for Monitoring Inflammatory Bowel Disease Activity. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2017;15(11):1742-9.e2.
22. Maclean W, Zahoor Z, O'Driscoll S, Piggott C, Whyte MB, Rockall T, et al. Comparison of the QuikRead go[®] point-of-care faecal immunochemical test for haemoglobin with the FOB Gold Wide[®] laboratory analyser to diagnose colorectal cancer in symptomatic patients. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2022;60(1):101-8.

Aportaciones del Doctorando

Gonzalo Hijos Mallada ha estado implicado intensamente en diferentes proyectos de investigación en el campo de la patología neoplásica e inflamatoria colorrectal y su diagnóstico mediante marcadores fecales no invasivos. Esta participación ha sido continua desde su incorporación al servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza y al grupo de investigación GIIS-027 Patología Digestiva del Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) de Aragón, en el año 2016. Es y ha sido miembro del equipo investigador de varios proyectos con financiación competitiva en esta línea de investigación que han supuesto varias publicaciones en revistas internacionales de impacto, entre las que se incluyen las cuatro seleccionadas para esta tesis por compendio de publicaciones.

Estos proyectos han sido liderados por el por el Profesor *Ángel Lanás Arbeloa*, Catedrático de la *Universidad de Zaragoza* y Director Científico del *IIS Aragón*, tutor de esta tesis doctoral, así como por el Doctor *Carlos Sostres Homedes* y el Doctor *Alberto Lué*, pertenecientes al *Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa – IIS Aragón*, directores de esta tesis doctoral.

En 2019 el doctorando realizó una estancia en el prestigioso servicio de Aparato Digestivo del *Prince of Wales Hospital*, en Hong Kong, tutelado por los profesores *Francis K. L. Chan* y *Joseph J. Y. Sung*, que le permitió consolidar sus conocimientos en el ámbito clínico e investigador.

El doctorando ha participado de forma esencial en el diseño, desarrollo, análisis y publicación de los cuatro artículos científicos que conforman esta tesis doctoral, y que han sido aceptados en revistas científicas internacionales de reconocido prestigio.

Específicamente, su papel en las siguientes publicaciones ha sido el siguiente:

1. *Lué A, Hijos G, Sostres C, Perales A, Navarro M, Barra MV, Mascialino B, Andalucía C, Puente JJ, Lanás Á, Gomollon F. The combination of quantitative faecal occult blood test and faecal calprotectin is a cost-effective strategy to avoid colonoscopies in symptomatic patients without relevant pathology. Therap Adv Gastroenterol. 2020 May 18;13:1756284820920786*

**Autor de correspondencia*

Esta publicación se trata de un estudio observacional prospectivo unicéntrico en la que se incluyeron 404 pacientes sintomáticos. El doctorando fue clave en el desarrollo del estudio, que ya se había diseñado antes de su incorporación al servicio y al grupo de investigación. Participó de forma activa en el reclutamiento y seguimiento de participantes y coordinó a los diferentes servicios que colaboraron en el estudio (aparato digestivo, bioquímica clínica, y colaboradores externos encargados del análisis económico). Resultados preliminares de este estudio fueron comunicados en congresos nacionales e internacionales, proceso en el que el doctorando fue también el responsable principal, siendo ponente de una comunicación oral en la Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología de 2018. Finalmente, contribuyó en el análisis estadístico y redacción del manuscrito y fue el autor de correspondencia encargado de los trámites necesarios para su publicación.

2. Hijos-Mallada G, Lué A, Velamazan R, Saura N, Abril C, Lorenzo M, et al. *The Addition of Other Fecal Biomarkers Does Not Improve the Diagnostic Accuracy of Immunochemical Fecal Occult Blood Test Alone in a Colorectal Cancer Screening Cohort. Frontiers in medicine. 2021;8:665786.*

**Primer autor. Autor de correspondencia*

Este estudio se planteó con un diseño similar al anterior, pero empleando otros test fecales y en otra población. Nuevamente se trata de un estudio observacional prospectivo unicéntrico en el que se incluyeron 336 pacientes pertenecientes al programa de cribado de CCR del área de salud del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. En este caso, el doctorando tuvo un papel clave desde el inicio del estudio, contribuyendo a la redacción del protocolo, diseño de la metodología y de la base de datos para recoger las principales variables del estudio. Posteriormente, se involucró activamente en todas las fases del desarrollo del estudio, desde el reclutamiento y seguimiento de pacientes, recogida de datos y coordinación entre investigadores (clínicos – endoscopistas y personal de laboratorio), hasta su análisis estadístico, redacción y publicación definitiva.

3. Hijos-Mallada G, Velamazán R, Martí R, Chueca E, Arechavaleta S, Lué A, Gomollón F, Lanas A, Sostres C. *A Patient Self-Made Point-of-Care Fecal Test Improves Diagnostic Accuracy Compared with Fecal Calprotectin Alone in Inflammatory Bowel Disease Patients. Diagnostics (Basel). 2021 Dec 10;11(12):2323*

**Primer autor. Autor de correspondencia*

Los tres primeros artículos que conforman esta tesis doctoral tienen un diseño similar, aplicado a tres tipos de pacientes totalmente distintos. Con la experiencia acumulada en los estudios previos, el doctorando ejerció un papel de líder y coordinador también en este tercer estudio. En este caso, se trata de un estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron 106 pacientes con EII conocida.

El doctorando participó en la concepción y diseño de este estudio, recogida de datos y coordinación entre investigadores, análisis estadístico y elaboración de comunicaciones que fueron presentadas en congresos nacionales e internacionales. Finalmente, fue el encargado de la redacción del manuscrito y envió a la revista científica.

4. Domper-Arnal MJ, Hijos-Mallada G, Lanas Á. *The impact of COVID-19 pandemic in the diagnosis and management of colorectal cancer patients. Therap Adv Gastroenterol. 2022 Aug 22;15:17562848221117636*

**Co-primer autor. Autor de correspondencia*

En esta publicación en formato de revisión el doctorando ejerció una posición de líder y fue el principal responsable de la revisión bibliográfica y redacción del artículo. Así mismo, fue el autor de correspondencia encargado del envío del manuscrito e interacción con los revisores y editor de la revista.

Capítulos

Capítulo 1: Combinación de sangre oculta en heces y calprotectina fecal en pacientes sintomáticos. Análisis de rendimiento diagnóstico y económico.

1.1 Metodología

Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo incluyendo de forma consecutiva pacientes con síntomas gastrointestinales a los que se había solicitado una colonoscopia para estudio de estos, en el área de salud del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Se incluyeron pacientes mayores de edad, a los que se había solicitado una colonoscopia por esta indicación en el periodo desde junio 2015 hasta abril 2017, independientemente del servicio peticionario (atención primaria o consultas de atención especializada). Se contactó con estos pacientes aproximadamente una semana antes de la colonoscopia, para informarles acerca del estudio. Si aceptaban participar, se les indicaba que debían recoger una muestra de heces en un contenedor universal, que debía ser recogida lo más cercano en el tiempo a la colonoscopia, pero siempre antes de comenzar con la preparación. Se excluyó a pacientes en los que tras revisar la historia clínica la colonoscopia se había solicitado por otra indicación, si no se disponía de muestra fecal o la colonoscopia finalmente no se había realizado.

En estas muestras fecales recogidas previamente a la preparación, se determinaron los niveles de SOHi y CF mediante dos test cuantitativos ya utilizados en la práctica clínica habitual. El punto de corte elegido para la SOHi fue de 20 $\mu\text{gr}/\text{gr}$. Aunque las guías de práctica clínica recomiendan 10 $\mu\text{gr}/\text{gr}$ en pacientes sintomáticos (1, 2), elegimos este punto de corte (que es el utilizado en el programa de cribado de CCR en nuestra Comunidad Autónoma con el mismo test de SOHi) tras haber concluido en un estudio previo realizado por nuestro grupo de investigación incluyendo más de 700 pacientes sintomáticos de nuestro hospital, que este punto de corte se asocia a un rendimiento diagnóstico similar con un menor número de colonoscopias necesarias (3). Para CF, el punto de corte elegido fue de 50 $\mu\text{gr}/\text{gr}$, el más empleado para la evaluación inicial de pacientes sintomáticos (4). Definimos patología colorrectal significativa como CCR, adenoma avanzado (≥ 3 adenomas, adenoma $\geq 10\text{mm}$, con componente vellosa o displasia de alto grado, o lesión serrada $\geq 10\text{mm}$ o con displasia, de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes en el momento de diseñar el estudio) (5), EII, colitis microscópica o angiodisplasias de colon.

Se analizó el rendimiento diagnóstico de SOHi, CF y su combinación (tomando como resultado positivo aquellos pacientes en los que al menos uno de estos marcadores fue positivo), calculando valores de sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para patología colorrectal significativa y para cada diagnóstico. Se calculó también el ABC para diagnóstico de patología colorrectal significativa de cada marcador y su combinación.

Finalmente, se realizó un análisis económico recogiendo los gastos de práctica clínica real asociados a cada paciente incluido en el estudio, incluyendo gastos directos (colonoscopias y terapéutica - utillaje utilizado, complicaciones y visitas médicas adicionales, coste de los marcadores fecales) e indirectos (relacionados con el absentismo laboral secundario a procedimientos, complicaciones y visitas médicas). Se analizaron los costes y consecuencias de realizar colonoscopia a todos los pacientes (situación real) frente a 3 potenciales intervenciones: colonoscopia a pacientes con SOHi positiva (I_1) / CF positiva (I_2) / uno de los dos marcadores positivo (I_3).

1.2 Resultados

En total se incluyeron 404 pacientes sintomáticos con resultados de colonoscopia, SOHi y CF. La mediana de edad de los pacientes fue de 59 años (rango intercuartílico 47 - 69), y el 59% (238/404) fueron mujeres. La indicación más frecuente de colonoscopia fue historia reciente de rectorragia (166/404 – 41,2%). La mayoría de las colonoscopias realizadas fueron solicitadas por parte de atención primaria (243/404 – 60,2%).

Se detectó patología colorrectal significativa en un 21.5% (87/404) de los pacientes, incluyendo 16 casos de CCR (prevalencia 3.9%). Por tanto, en un 78.4% de las colonoscopias realizadas no se detectó patología relevante. De hecho, el resultado más frecuente fue de colonoscopia normal (276/404 – 68.3%).

La tasa de positividad de los marcadores fecales fue de 19% para SOHi (77/404), 52,6% para CF (213/404) y 58,2% para la combinación de ambos (235/404). El rendimiento diagnóstico de SOHi, CF y su combinación para patología significativa y CCR, junto con el número de casos no detectados en cada estrategia, se resumen en la *Tabla 1*. Estos resultados estratificados por patología, sexo y edad se presentan en la versión original del artículo que se presenta a continuación.


Tabla 1. Rendimiento diagnóstico de SOHi, CF y su combinación.

Patología	Marcador	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Falsos negativos
Patología significativa (n=87/404)	SOHi	50,6%	89,6%	57,1%	86,9%	43
	CF	78,2%	54,4%	31,9%	90,1%	19
	Combinación	88,5%	50,3%	32,8%	94,1%	10
CCR (n=16/404)	SOHi	87,5%	83,7%	18,2%	99,4%	2
	CF	75%	48,2%	5,6%	97,9%	4
	Combinación	93,7%	43,3%	6,4%	99,4%	1

Respecto al análisis de áreas bajo la curva, la combinación de ambos test (ABC 0,815 – IC 95% 0,763 – 0,868) mostró un rendimiento diagnóstico significativamente superior al de SOHi (ABC 0.741 – IC 95% 0.673–0.809) o CF aislada (ABC 0.735 – IC 95% 0.677–0.794), para diagnóstico de patología colorrectal significativa.

Por último, los costes reales derivados de la evaluación mediante colonoscopias en esta cohorte fueron 233.016€ (577€ / paciente; 2678€ / paciente con patología correctamente detectado). Los costes directos estimados para cada posible intervención fueron de 110.078€ para la intervención I₁, 178.730€ para y 185.151€ para I₃. La intervención I₃ (combinar SOHi + CF previa a colonoscopia) fue la que mostró una mayor coste-efectividad, con un ahorro de 254€ por cada paciente con patología correctamente detectado frente a los gastos reales (estas cifras fueron de 176€ para I₁ y 50€ para I₂). Sumando la estimación de costes indirectos, estas cifras aumentaron hasta un gasto de 3000€ por paciente con patología correctamente detectado en la cohorte real, 2782€ en I₁ (ahorro de 218€ / paciente), 2878€ en I₂ (ahorro de 122€ / paciente) y 2542€ en I₃ (ahorro de 458€ / paciente). Los costes derivados de la realización de marcadores fecales no invasivos supusieron en ningún caso una cifra significativa (0,7% de los costes directos en I₁, 1,7% I₂ en y 2% en I₃).

The combination of quantitative faecal occult blood test and faecal calprotectin is a cost-effective strategy to avoid colonoscopies in symptomatic patients without relevant pathology

Alberto Lué, Gonzalo Hijos , Carlos Sostres, Alba Perales, Mercedes Navarro, Maria Victoria Barra, Barbara Mascialino, Carmen Andalucia, Juan José Puente, Ángel Lanás and Fernando Gomollon

Abstract

Background: Faecal occult blood test (FOBT) has demonstrated effectiveness in colorectal cancer (CRC) screening. Faecal calprotectin (FC) has proven efficient for evaluating activity in inflammatory bowel disease (IBD), but its value in CRC detection is less established. Most symptomatic patients have benign pathologies, but still undergo colonoscopy in many settings.

Aims: To evaluate the diagnostic accuracy and cost-effectiveness of the combination of FOBT plus FC in symptomatic patients.

Methods: Patients who completed colonic investigations and returned stool samples, on which FOBT and FC were performed, were recruited prospectively. CRC, advanced adenoma, IBD and angiodysplasia were considered as relevant pathologies.

Results: A total of 404 patients were included, of whom 87 (21.5%) had relevant pathologies. Sensitivity and specificity were 50.6% and 69.6% for FOBT, 78.2% and 54.4% for FC. Negative predictive value (NPV) was 90.1% for FC and 86.9% for FOBT. NPV for the combination of FOBT and FC was 94.1%, with a sensitivity and specificity of 88.5% and 50.3%. The area under ROC (receiver operator curve) (AUC) was 0.741 for FOBT, 0.736 for FC and 0.816 for the combination. The total cost for visits and procedures was €233,016 (€577/patient). Using a combination of FOBT and FC as pre-endoscopic tool allows colonoscopies to be reduced by 39.4%, reducing total costs by 20.5%.

Conclusion: The combination of FOBT and FC has a better diagnostic accuracy compared with each test alone. Performing both tests before colonoscopy is a less costly and more effective strategy, reducing unnecessary procedures and complications.

Keywords: faecal biomarkers, colonoscopy, colorectal cancer, inflammatory bowel disease, symptomatic patients, health economics

Received: 7 October 2019; revised manuscript accepted: 20 March 2020.

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in terms of incidence but second in terms of mortality worldwide.¹ The prognosis of CRC depends mainly on tumor stage at diagnosis²; several studies on the early identification of CRC-suspected patients have been published, and referral systems in symptomatic patients have been

developed across European health systems to target early diagnosis.^{3,4}

Gastrointestinal symptoms (i.e. abdominal pain, change in bowel habit, rectal bleeding), are common reasons for consultation in primary care. Most patients presenting with these symptoms have no relevant pathology⁵; however, in an effort

Ther Adv Gastroenterol

2020, Vol. 13: 1–15

DOI: 10.1177/
1756284820920786

© The Author(s), 2020.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Correspondence to:

Gonzalo Hijos
Hospital Clínico
Universitario Lozano
Blesa, Servicio de Aparato
Digestivo, Av/ San Juan
Bosco, 15, Zaragoza,
50009, Spain

Instituto de Investigación
Sanitaria Aragón,
Zaragoza, Spain
gonzahijos@gmail.com

Alberto Lué
Mercedes Navarro
Hospital Clínico
Universitario Lozano
Blesa, Servicio de Aparato
Digestivo, Zaragoza, Spain

Instituto de Investigación
Sanitaria Aragón,
Zaragoza, Spain

Carlos Sostres
Hospital Clínico
Universitario Lozano
Blesa, Servicio de Aparato
Digestivo, Zaragoza, Spain

Instituto de Investigación
Sanitaria Aragón,
Zaragoza, Spain

CIBERehd, Madrid, Spain

Alba Perales
Universidad de Zaragoza,
Zaragoza, Spain

Maria Victoria Barra
Juan José Puente
Hospital Clínico
Universitario Lozano
Blesa, Servicio de
Bioquímica, Zaragoza,
Spain

Barbara Mascialino
Carmen Andalucia
Thermo Fisher Scientific,
Uppsala, Sweden

Ángel Lanás
Fernando Gomollon
Hospital Clínico
Universitario Lozano
Blesa, Servicio de Aparato
Digestivo, Zaragoza, Spain
Instituto de Investigación
Sanitaria Aragón,
Zaragoza, Spain
CIBERehd, Madrid, Spain
Universidad de Zaragoza,
Zaragoza, Spain

not to miss cancer or precancerous lesions, many of them undergo colonoscopy anyhow. As a consequence, a noteworthy proportion of colonoscopies result in benign pathologies or normal examinations⁶; still, they increase the already high burden on endoscopic units and expose patients without significant pathology to the non-negligible risk of endoscopy-related complications, estimated to be around 1.6% considering all the unplanned hospital visits within the 7 days following colonoscopy.⁷ In addition, the implementation of national CRC screening programs has and will further increase the colonoscopy workload for hospital endoscopy units.⁸ To counter this trend, new non-invasive strategies are urgently needed to determine which patients with gastrointestinal symptoms are more likely to present significant colorectal pathology, with the ultimate goal of minimizing the number of unnecessary colonoscopies. Some non-invasive faecal tests that are already used in clinical practice to answer other diagnostic questions, such as the faecal occult blood test (FOBT) and faecal calprotectin (FC), may be useful to reach this target.

It has already been demonstrated that the use of FOBT for CRC screening in an average risk population reduces both incidence and mortality of CRC.⁹ In particular, screening for CRC also appears to be a cost-effective strategy,¹⁰ and the reduction in mortality has been stable for over 30 years of follow up.^{11,12}

FOBT has also been evaluated in symptomatic patients.¹³⁻¹⁵ In their referral guidance for suspected cancer, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) lists those alarm symptoms that, if present, require the patient to be seen by a specialist within 2 weeks, with the purpose of reducing the interval between the initial consultation and diagnostic colonoscopy. In the 2015 update of this guidance, it is also recommended to perform FOBT to help referral decision in patients with unexplained symptoms not meeting the criteria for suspected cancer pathway referral.¹⁶

Prior to this update, in 2014, Cubiella *et al.* reported that the use of FOBT at a cut-off of 20 µg/g in a cohort of 787 symptomatic patients led to negative predictive values (NPV) equal to 97.8% and 90.8% for CRC and advanced neoplasia (CRC + advanced adenoma), respectively, FOBT being a more accurate tool for the detection of CRC than the NICE overall referral criteria in symptomatic patients.¹⁴

Calprotectin is a calcium- and zinc-binding protein present in the cytoplasm of neutrophil polymorphonuclear leukocytes, and also in monocytes and reactive macrophages.¹⁷ It is eliminated intact in faeces, and it correlates with bowel inflammation; therefore, this marker has proved useful for the diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease (IBD) thanks to its high sensitivity and specificity, which can differentiate between IBD and functional gastrointestinal disorders.¹⁸ The current NICE guidelines recommend FC testing for the differential diagnosis of IBS or irritable bowel syndrome in adults with recent onset lower gastrointestinal symptoms if cancer is not suspected (according to NICE guideline on IBD).¹⁹ The value of FC for the diagnosis of CRC and adenoma in a symptomatic population is less established. In a study published in 2016, FC was analysed in 654 symptomatic patients with alarm symptoms referred because of suspected CRC (according to NICE criteria); results showed, at a cut-off of 50 µg/g, a NPV for CRC of 98.6%, and 97.2% when including polyps bigger than 10 mm.²⁰

The diagnostic accuracy of the combination of both tests (FOBT+FC) has already been assessed in previous studies, where it appears that the combination does not offer better diagnostic accuracy than FOBT alone, which may depend on the population characteristics and the cut-offs chosen. Mowat *et al.* performed a study in a Scottish cohort of 755 symptomatic patients, using the combination of quantitative FOBT and FC.²¹ In this latter study, the cut-off selected for FOBT was any detectable faecal hemoglobin, which maximized the NPV of FOBT for significant colonic pathology (100% for CRC, 97.8% for advanced adenoma), with a positive predictive value (PPV) for significant colonic pathology equal to 20.6%. FOBT used alone yielded superior results to both FC and the combination of the two tests in this setting. At a cut-off of 10 µg/g, three cases of CRC were undetected, but the cut-off of any detectable hemoglobin was intentionally chosen in this study in order to not miss any case of CRC. One year later, Widlak *et al.* reported that, in a cohort of 430 symptomatic patients referred with suspected CRC according to NICE criteria, when using a cut-off of any detectable faecal hemoglobin, FOBT was sufficiently sensitive to exclude CRC, and, when used in combination with FC, FC did not appear to provide any additional diagnostic information.²²

These two studies were performed in patients referred to colonoscopy by primary care. No evidence is

available regarding the diagnostic accuracy of these biomarkers, either in patients from primary or secondary care, or in the Spanish population.

The aim of this study is to evaluate whether the combination of FOBT and FC can improve the overall diagnostic accuracy for the detection of significant colonic pathology in prospectively enrolled symptomatic patients referred to colonoscopy in the area of Zaragoza (Spain), compared with the use of each test individually; the secondary objective was to determine the potential health economic benefits associated with this strategy.

Methods

Study population and samples

This is a single-centre, prospective observational study enrolling symptomatic patients referred for diagnostic colonoscopy to the Endoscopic Unit of the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza). Ethical approval was granted by the regional Ethics Committee – Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) – 21/2014.

Patients aged 18 years or older, referred for colonoscopy between June 2015 and April 2017 from either primary or secondary care (gastroenterology clinic or other specialists) with a complete colonoscopy performed in the Endoscopic Unit of HCU Lozano Blesa (Zaragoza), and with a stool sample available were enrolled prospectively and consecutively into the study. Patients were contacted approximately 1 week before the colonoscopy was scheduled to be informed about the study and, if they agreed to participate, they were asked to bring a stool sample, to be collected before starting the colonic preparation. Patients were given instructions on how to collect the faecal sample in a universal faecal container and stored it refrigerated at 4°C. A written informed consent form was signed by every patient.

Patients were excluded from the study if the colonoscopy was requested for indications other than gastrointestinal symptoms (e.g. CRC screening, follow up of adenomas, polyposis, and previous diagnosed IBD), or if the stool sample returned was insufficient or unsuitable for the analysis (i.e. if the sample was stored without refrigeration or if it was collected during bowel preparation).

Endoscopy and laboratory methods

FOBT was performed using the SENTiFIT 270 FOB Gold® (Sysmex-Sentinel Ch SpA, Barcelona, Spain) test, and results were considered positive above 20 µg/g. This test, at the same cut-off, is the one currently used for the standard CRC screening program in our population. FC was analysed using the EliA™ Calprotectin 2 immunoassay (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden), at a cut-off of 50 µg/g, which is the cut-off used in most studies conducted in symptomatic patients.^{20–22} Regarding the endoscopic findings, the presence of either CRC, advanced adenoma (≥ 3 adenomas, any adenoma ≥ 10 mm, villous component or high grade dysplasia), IBD, microscopic colitis and angiodysplasia was considered as ‘relevant pathology’.²³ All diagnoses were confirmed histologically. Non-advanced adenomas were registered and included in the final analysis, but not considered as relevant pathology, as the associated risk of developing CRC is very low.²⁴

Sensitivity, specificity, PPV and NPV for each faecal test and for its combination were calculated for detecting relevant pathology and each pathology separately. The area under ROC (receiver operator curve) (AUC) for relevant colonic pathology was calculated for FOBT, FC and its combination.

In the present study, all patients were tested with FOBT and FC, and also underwent a colonoscopy. However, with the goal of evaluating both diagnostic clinical effectiveness and potential cost savings, three possible non-invasive pre-endoscopic interventions were assessed: I₁, the use of FOBT alone; I₂, the use of FC alone; or I₃, the combination of both tests (FOBT+FC). These interventions were compared with the ‘gold standard’, that is, the scenario in which all patients were diagnosed using colonoscopy alone. In the scenarios I₁–I₃, patients would undergo colonoscopy only if the pre-endoscopic test was positive; in scenario I₃ positivity in at least one of the two tests was considered as a ‘positive’ result.

Pharmacoeconomic analysis

A pharmacoeconomic analysis was performed, collecting prospective real-life data from every patient included in the study. These data include endoscopic diagnoses, costs of doctor visits, costs associated with colonoscopy (including sedation and procedures performed – biopsies, polypectomies, etc.), the cost of faecal non-invasive tests and costs due to

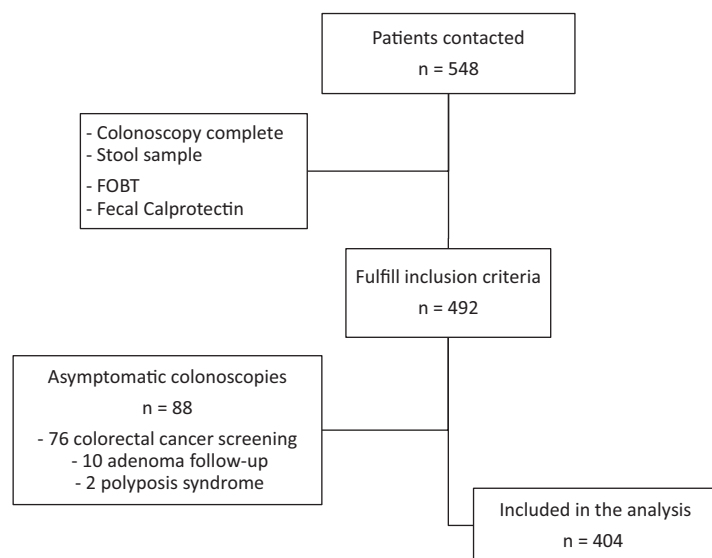


Figure 1. Flowchart of the inclusion process. FOBT, faecal occult blood test.

colonoscopy-related complications and resource utilization (such as visits to the emergency department, days of hospitalization, visits to gastroenterology units or to primary care, eventual surgery performed)²⁵; all the unit costs are summarized in Table S1 available in the supplementary material. It is worth noting here that the costs associated with the elective surgeries performed to treat the CRC cases identified in this study were not included in the economic calculations.

Both direct and indirect costs are considered in this economic assessment. The costs of clinical procedures (e.g. diagnostic tests, surgery and hospitalisation expenses, etc.) and of resource utilisation (such as doctor's visits) are direct costs, and reflect the healthcare perspective. Indirect costs refer to productivity loss and the time of sick leave from work brought about by the clinical procedures performed; the indirect cost analysis simulates the societal perspective. Table S1 lists the time of sick leave from work we assumed and used in the indirect cost analysis for the visits with healthcare practitioners, for the various diagnostic procedures and for the eventual colonoscopy-related complications.

Results

Study population and samples

A total of 548 patients were contacted, of whom 492 fulfilled the inclusion criteria. In all, 88

patients were excluded because of the indication of colonoscopy: 76 because of CRC screening, 10 for follow up of previously resected adenoma, and 2 for polyposis syndrome. This left 404 patients included in the final analysis (Figure 1).

Baseline characteristics

More than half of the patients were women (59%) with a median age of 59 years [interquartile range (IQR) 47–69 years]. 14.1% of patients were active nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) users, while 9.1% of patients were taking aspirin at the time of colonoscopy. Almost half of the patients were referred for colonoscopy because of a recent history of rectal bleeding (41.2%), followed by a change in bowel habits, abdominal pain, diarrhoea and anaemia. Most colonoscopies were requested by general practitioners (60.2%). The baseline characteristics of the study population are summarized in Table 1.

Endoscopy and laboratory methods

Of the 404 colonoscopies performed, 87 (21.5%) detected significant colonic pathology, the most frequent significant colonic pathology being advanced adenoma, which occurred in 9.6% of all colonoscopies performed in this study. CCR was detected in 16 patients (3.9%).

When considered alone, FOBT (I_1) and FC (I_2) were positive in 77/404 (19%) and 213/404 (52.6%) of patients, respectively. Both tests (I_3) were negative in 169/404 (41.8%) of patients. Table 2 summarizes the results of colonoscopies and laboratory tests.

Diagnostic accuracy of faecal tests

For relevant colonic pathology, FOBT (I_1) returned a sensitivity of 50.6%, a specificity of 89.6%, a PPV of 57.1% and a NPV of 86.9%. FC (I_2) had a sensitivity of 78.2%, a specificity of 54.4%, with a PPV of 31.9% and a NPV of 90.1%. The combination of both tests (I_3), for example, positivity to at least one of the two tests, was associated with a sensitivity of 88.5%, a specificity of 50.3%, a PPV of 32.8% and a NPV of 94.1%. All these results (sensitivity, specificity, NPV and PPV) for FOBT, FC and the combination of both tests for relevant colonic pathology, as well as for each pathology

Table 1. Baseline characteristics of the study population.

Gender	Female	238 (59%)
	Male	166 (41%)
Age		59 (47–69)
Referred by	General practitioner	243 (60.2%)
	Gastroenterologist	106 (26.2%)
	General surgeon	32 (7.9%)
	Others	23 (5.7%)
Drugs	NSAIDs	57 (14.1%)
	ASA	37 (9.1%)
	Dicumarinic anticoagulant	7 (1.7%)
	Other anticoagulant	13 (3.2%)
	Other antiplatelet agent	12 (2.9%)
	Indication	Rectal bleeding
	Change in bowel habit	62 (15.3%)
	Abdominal pain	56 (13.8%)
	Chronic diarrhoea	50 (12.3%)
	Anaemia	47 (11.6%)
	Others	23 (5.7%)

ASA, acetylsalicylic acid; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Table 2. Endoscopic findings and laboratory test results.

Endoscopic findings	Relevant colonic pathology		87 (21.5%)
		1. CRC	16 (3.9%)
		2. Advanced adenoma	39 (9.6%)
		3. IBD	23 (5.7%)
		4. Angiodysplasia	5 (1.2%)
		5. Microscopic colitis	4 (0.9%)
	No relevant colonic pathology		317 (78.4%)
		1. Non advanced adenoma	41 (10.1%)
		2. Other findings	276 (68.3%)
Laboratory tests	FOBT	Positive	77 (19%)
		Negative	327 (81%)
	FC	Positive	213 (52.6%)
		Negative	191 (47.4%)
	Combination	At least one positive	235 (58%)
		Both negatives	169 (42%)

CRC, colorectal cancer; FC, faecal calprotectin; FOBT, faecal occult blood test; IBD, inflammatory bowel disease. Other findings: include normal colonoscopies, non-complicated diverticular diseases and haemorrhoids.

Table 3. Sensitivity, specificity, PPV and NPV of FOBT, FC and combination of both tests for relevant colonic pathology and for each pathology separately.

		FOBT	FC	Combination
Relevant colonic pathology (n = 87/404)	Sensitivity	50.6%	78.2%	88.5%
	Specificity	89.6%	54.4%	50.3%
	PPV	57.1%	31.9%	32.8%
	NPV	86.9%	90.1%	94.1%
CRC (n = 16/404)	Sensitivity	87.5%	75%	93.75%
	Specificity	83.7%	48.2%	43.3%
	PPV	18.2%	5.6%	6.4%
	NPV	99.4%	97.9%	99.4%
Advanced adenoma (n = 39/404)	Sensitivity	46.15%	66.6%	82%
	Specificity	83.8%	48.8%	44.4%
	PPV	23.4%	12.2%	13.6%
	NPV	93.57%	93.2%	98.85%
Advanced neoplasia: CRC + advanced adenoma. (n = 55/404)	Sensitivity	58.2%	69.1%	85.5%
	Specificity	87.1%	49.9%	46.1%
	PPV	41.55%	17.8%	20%
	NPV	92.9%	91.1%	95.3%
IBD (n = 23/404)	Sensitivity	43.47%	100%	100%
	Specificity	82.41%	50.1%	44.3%
	PPV	13%	10.8%	9.8%
	NPV	96%	100%	100%
Advanced neoplasia + IBD (n = 78/404)	Sensitivity	53.8%	78.2%	89.7%
	Specificity	89.3%	53.4%	49.4%
	PPV	54.5%	28.6%	29.8%
	NPV	89%	91.1%	95.3%
Microscopic colitis (n = 4/404)	Sensitivity	25%	50%	50%
	Specificity	81%	47.25%	41.7%

(Continued)

Table 3. (Continued)

		FOBT	FC	Combination
	PPV	1.3%	0.9%	0.8%
	NPV	99%	98.9%	98.8%
Angiodysplasia (<i>n</i> = 5/404)	Sensitivity	20%	100%	100%
	Specificity	81%	47.8%	42.3%
	PPV	1.3%	2.3%	2.1%
	NPV	98.7%	100%	100%

CRC, colorectal cancer; FC, faecal calprotectin; FOBT, faecal occult blood test; IBD, inflammatory bowel disease; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

separately, are summarized in Table 3, while Table 4 presents these results stratified by gender, symptoms and age.

ROC curve analysis

The AUC for relevant colonic pathology was 0.741 (95% CI 0.673–0.809) for FOBT; 0.735 (95% CI 0.677–0.794) for FC and 0.815 (95% CI 0.763–0.868) for the combination of both tests. The comparison of the AUC results showed that the combination of FOBT and FC (I_3) had a significant higher diagnostic accuracy compared with both tests separately ($p < 0.05$), while no difference was observed when the diagnostic accuracy of FOBT (I_1) and FC (I_2) were compared (Figure 2).

Pharmacoeconomic analysis

Direct costs analysis: healthcare perspective. In our cohort, the total cost for the realisation of 404 colonoscopies was €233,016, with an average of €577 per individual enrolled in the study. Figure 3a shows how the total costs are distributed; 84.4% of the cost is due to resource utilization and clinical procedures to diagnose patients, while the rest is ascribable to colonoscopy-related complications. Of the 10 patients (2.5% of the totality of individuals entering the study) who experienced colonoscopy-related complications, 5 (50.0%) had no relevant colonic pathology; hospitalisation was necessary in only 4 patients (0.99%), in 3 cases due to perforation and in the other because of abdominal pain in a patient who had been diagnosed with CRC. The

other six cases reported acute abdominal pain within 7 days after colonoscopy, but did not require hospitalization or any specific treatment (four were managed in the emergency department and two in primary care settings). Surgical treatment due to colonoscopy-related complications was necessary in the three patients complicated by perforation, two of whom did not have relevant colonic pathology. We should note that these patients were older (73 and 79 years old) in comparison with the median age of our cohort, and with important comorbidities. The other case was a 24-year-old woman diagnosed with Crohn's disease colitis. These three complications accounted for €36,279 (15.6% of the total costs) because of the long hospitalisation necessary for these individuals (57 days in hospital in total). The average cost per correctly diagnosed patient is €2678.

In the simulated scenario I_1 (Table 5), the total costs associated with the use of the pre-endoscopic FOBT test alone would have been €110,078 (€273 on average per individual enrolled), colonoscopy-related complications accounting for 8.3% of the total costs (€9321, Figure 3b). In 43 patients (49.4%) with relevant colonic pathology (Figure 4a), FOBT was below the cut-off, which means that they would have remained undetected; the costs brought about by these missed patients account for 18.4% of the total FOBT costs. The average cost per patient with relevant colonic pathology correctly identified was €2502 (Figure 4). The total cost of FOBT testing was €735, which represents 0.7% of the total costs associated with this diagnostic strategy.

Table 4. Sensitivity, specificity, PPV and NPV of FOBT, FC and combination of both tests for any relevant colonic pathology ($n=87$) stratified by symptoms, gender, and age.

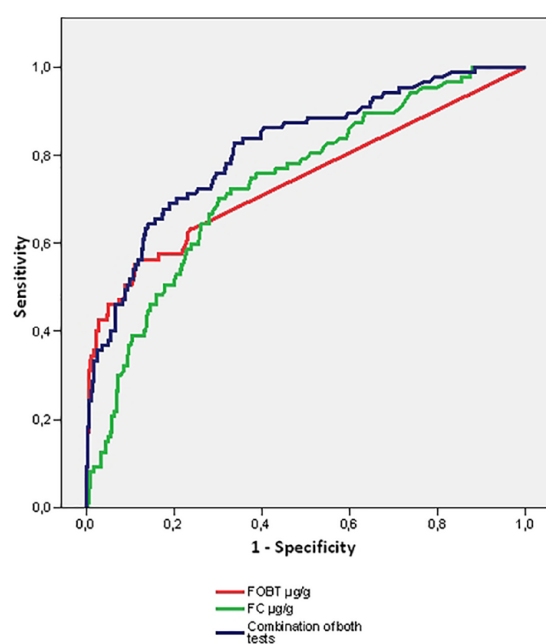
			FOBT	FC	Combination
Indication	Rectal bleeding ($n=166$)	Sensitivity	61.5%	79.5%	92.3%
		Specificity	90.5%	58.3%	54.3%
		PPV	66.7%	36.9%	38.3%
		NPV	88.5%	90.2%	95.8%
	Change in bowel habit ($n=62$)	Sensitivity	54.5%	72.7%	90.1%
		Specificity	92.1%	49%	47.1%
		PPV	60%	23.5%	27%
		NPV	90.4%	89.3%	96%
	Abdominal pain ($n=56$)	Sensitivity	20%	50%	60%
		Specificity	94.1%	68.6%	64.7%
		PPV	25%	11.1%	14.3%
		NPV	92.3%	94.6%	94.3%
	Chronic diarrhoea ($n=50$)	Sensitivity	38.5%	76.9%	84.6%
		Specificity	91.9%	56.8%	54.1%
		PPV	62.5%	38.5%	39.3%
		NPV	81%	87.5%	90.1%
	Anemia ($n=47$)	Sensitivity	41.7%	83.3%	91.7%
		Specificity	74.3%	20%	11.4%
		PPV	35.7%	26.3%	26.2%
		NPV	78.8%	77.8%	80%
	Other indications ($n=23$)	Sensitivity	42.9%	85.7%	85.7%
		Specificity	87.5%	62.5%	56.2%
		PPV	60%	50%	46.2%
		NPV	77.8%	90.9%	90%
Gender	Female ($n=238$)	Sensitivity	54.2%	79.2%	89.6%
		Specificity	90%	55.8%	52.1%
		PPV	57.8%	31.1%	32.1%
		NPV	88.6%	91.4%	95.2%
	Male ($n=166$)	Sensitivity	46.2%	76.9%	87.2%
		Specificity	89%	52%	47.2%
		PPV	56.2%	33%	33.7%
		NPV	84.3%	88%	92.3%
Age	≥ 50 years old ($n=285$)	Sensitivity	51.5%	75%	88.2%
		Specificity	88.5%	47.9%	44.2%

(Continued)

Table 4. (Continued)

	FOBT	FC	Combination
PPV	58.3%	31.1%	33.1%
NPV	85.3%	85.9%	92.3%
<50 years old (<i>n</i> = 119)			
Sensitivity	47.4%	89.5%	89.5%
Specificity	92%	68%	63%
PPV	52.9%	34.7%	31.5%
NPV	90.2%	97.1%	96.9%

CRC, colorectal cancer; FC, faecal calprotectin; FOBT, faecal occult blood test; IBD, inflammatory bowel disease; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

**Figure 2.** ROC for FOBT, FC and combination of both tests to predict relevant pathology observed during colonoscopy.

FC, faecal calprotectin; FOBT, faecal occult blood test; ROC, receiver operator curve.

The simulated use of FC alone (I_2 , Figure 3c) would have cost in total €178,730 (€442 per individual entering the study, on average), €36,128 (20.2% of total costs) in complications that led to an emergency room (ER) visit, hospitalisation and, in some cases, surgery; at the threshold selected, 19 patients (21.8%) with relevant colonic pathology would have been missed, contributing to 6.6% of total costs. In I_2 , the average cost per correctly identified patient is €2628. The

total costs associated with the FC tests were €3030 (1.7% of total costs).

The combined simulated usage of both pre-endoscopic tests (I_3 , Table 5 and Figure 3d) would have costed €185,151 in total (€458 per person on average), complication costs being €36,128 (19.5%); 10 patients (11.5%) with relevant colonic pathology would have been missed, accounting for 3.3% of total costs. The average cost per correctly diagnosed patient is €2404. The pre-endoscopic tests performed cost €3765 in total, that is 2.0% of the total costs of this diagnostic approach. Figure 4 shows that FOBT+FC is the most cost-effective pre-endoscopic intervention, as it allows for €254 savings, on average, per patient correctly identified.

Indirect costs analysis – societal perspective.

Indirect costs were added to the direct costs only for the 211 individuals (52.2%) still actively working at the time they entered the study. In the simulations performed, 54 (13.4%) workers contributed to the indirect costs of the I_1 FOBT analysis, 101 (25.0%) to the I_2 FC analysis, while 110 (27.2%) I_3 to the FOBT+FC simulation. Table 5 shows that indirect costs increase the total costs by 10.7% in the colonoscopy setting, by 10.0% in the FOBT analysis, by 8.7% in the FC simulation and by 5.4% in FC+FOBT.

Discussion

Study population and samples

This study evaluates the diagnostic accuracy of two faecal non-invasive biomarkers (FOBT and FC), in symptomatic patients referred for

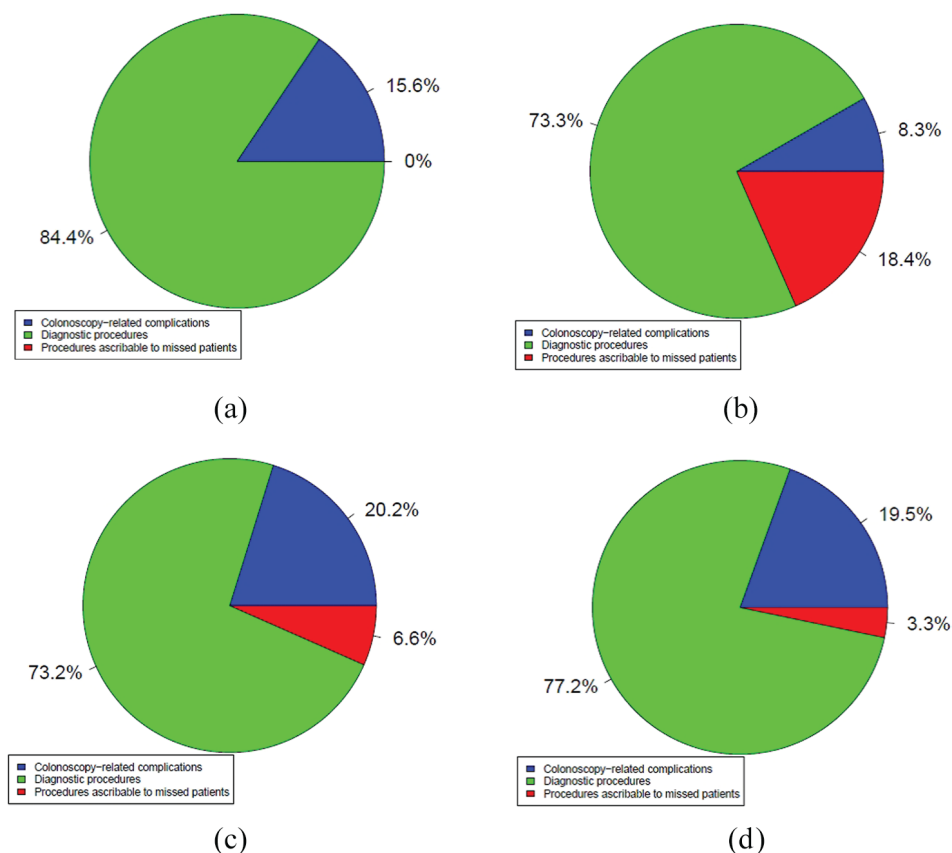


Figure 3. Total direct cost breakdown for each diagnostic strategy: in green, the costs of clinical procedures and resource utilisation needed to reach diagnosis, in blue the costs brought about by colonoscopy-related complications, and in red the costs ascribable to those patients with relevant colonic pathology that were missed in each diagnostic strategy. (a) Colonoscopy; (b) FOBT; (c) FC; (d) FOBT+FC. FC, faecal calprotectin; FOBT, faecal occult blood test.

colonoscopy mostly from the primary care level (60.2%), but also from secondary care. This represents the major difference when comparing our results with those of other studies conducted with similar design,^{21,22} in which only patients referred from primary care level were included.

Endoscopy and laboratory methods

In our study, the combination of FOBT and FC (I_3) showed better diagnostic accuracy performance compared with each test used alone (I_1 – I_2). Our findings differ from the conclusions reached in other studies,^{21,22} in which FOBT appeared to be superior to FC, and the combination of both tests did not appear to provide additional information. This difference can be ascribed either to differences in the origin of the population mentioned above, or, and most likely, to the cut-off values chosen (any

detectable faecal hemoglobin in the studies by Mowat *et al.*²¹ and Widlak *et al.*²² and 20 µg/g in our study).

A negative result of FOBT with the cut-off used in our study showed a NPV for CRC >99%, similar to the NPV obtained in these studies with lower cut-off, and also close to the NPV (97.9%) reported by Cubiella *et al.*,¹⁴ using the same cut-off of 20 µg/g. It is important to highlight that, in our population, two CRC cases were not detected by FOBT used alone (I_1), and with the combination of both tests (I_3), one case still passed undetected.

The improvement in diagnostic accuracy reached with the combination of both tests lies not simply in the known capacity of FC in diagnosing inflammatory bowel disease (FOBT resulted negative in 13/23 patients, while FC

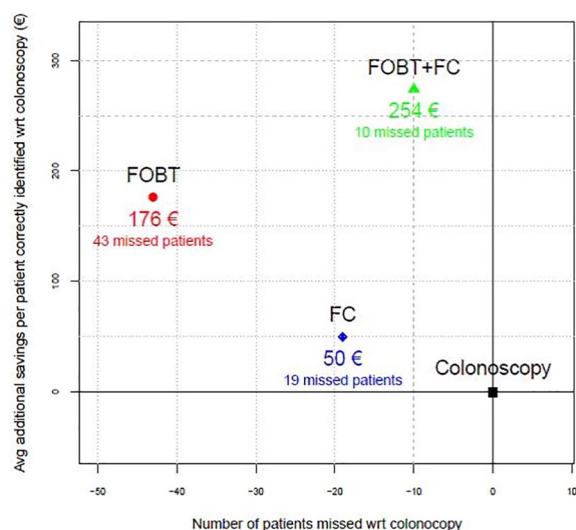


Figure 4. Cost-effectiveness results of each non-invasive diagnostic strategy compared with the direct colonoscopy approach obtained when exploring the cost per correctly identified patient with relevant colonic pathology. Thanks to its ability of correctly identifying 88.5% (77/87) of the patients with pathology, the FOBT+FC strategy (green) is associated with the highest average savings (€) per patient correctly identified (€254) compared with colonoscopy. The FOBT and FC approaches are depicted in red and in blue, respectively. FC, faecal calprotectin; FOBT, faecal occult blood test.

correctly detected all the cases), but also in its ability to detect advanced adenomas (FOBT was negative in 21/39 patients with advanced adenoma, whereas with the combination of both tests only seven cases were not diagnosed).

The specificity of FC used alone for the diagnosis of IBD was 50.1%, which appears to be low when compared with other studies exclusively designed to differentiate between IBD and irritable bowel syndrome patients¹⁸; however, this figure is similar to that found in other studies conducted in non-selected symptomatic patients (the specificity was quantified as 39.3% in the study by Mowat *et al.*).²¹

However, despite the high NPV for the combination of both tests (94.1%), it should be noted that 10 patients with significant colon pathology had a negative result for both FC and FOBT. These 10 cases are summarized in Table 6. In particular, one case of CRC would potentially have been missed if relying only on the combination of the two pre-endoscopic tests. However, the patient was a woman of 55 years old who presented rectal bleeding, so colonoscopy would have been appropriately indicated according to

Table 5. Pharmacoeconomic results of the study, comparing the direct colonoscopy diagnostic strategy with the three different non-invasive pre-endoscopic interventions.

	Colonoscopy	I ₁ - FOBT	I ₂ - FC	I ₃ - FC + FOBT
Total direct costs (% of the costs of the direct colonoscopy strategy)	€233,016	€110,078 (47.2%)	€178,730 (76.7%)	€185,151 (79.5%)
Total direct + indirect costs (% of the costs of the direct colonoscopy strategy)	€260,963	€122,391 (46.9%)	€195,720 (75.0%)	€195,720 (75.0%)
Average direct cost per patient correctly identified	€2678	€2502	€2628	€2404
Average direct + indirect cost per patient correctly identified	€3000	€2782	€2878	€2542
Number (%) of patients with relevant colonic pathology missed in each strategy	0 (0.0%)	43 (49.4%)	19 (21.8%)	10 (11.5%)
Number (%) of colonoscopies that can be avoided based on the pre-endoscopic test results	0 (0.0%)	284 (70.3%)	172 (42.6%)	159 (39.4%)
Total costs of non-invasive tests (FOBT and/or FC)	€0	€735	€3030	€3765
FC, faecal calprotectin; FOBT, faecal occult blood test.				

Table 6. Patients with significant colonic pathology missed using FOBT + FC.

Patient ID	Gender	Age	Symptom	Pathology
156	Female	55	Rectal bleeding	Colorectal cancer
268	Male	57	Rectal bleeding	Advanced adenoma (villous component)
314	Female	66	Abdominal pain	Advanced adenoma (>3 adenomas)
333	Male	69	Change in bowel habit	Advanced adenoma (>3 adenomas)
372	Male	61	Rectal bleeding	Advanced adenoma (villous component)
385	Male	62	Weight loss	Advanced adenoma (>1 cm)
414	Female	72	Anemia	Advanced adenoma (>1 cm)
422	Male	80	Abdominal pain	Advanced adenoma (villous component)
453	Male	41	Diarrhoea	Microscopic colitis
477	Female	37	Diarrhoea	Microscopic colitis

FC, faecal calprotectin; FOBT, faecal occult blood test.

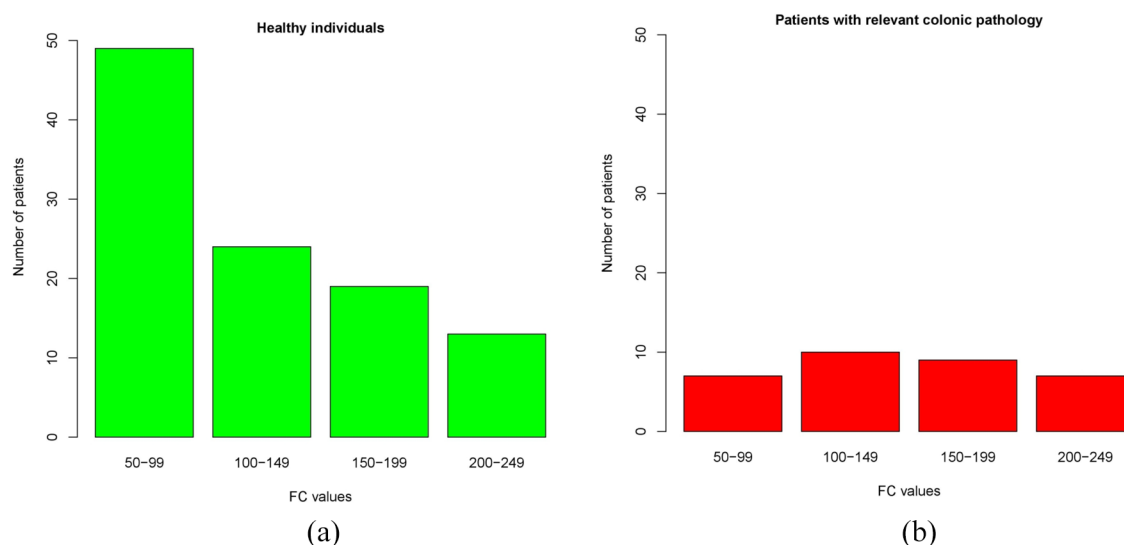


Figure 5. Distribution of patients in the different slightly positive FC ranges (50–250 µg/g). (a) Most healthy patients fall into the category 50–99 µg/g. (b) Distribution in patients with relevant pathology, with no predominance of any range. FC, faecal calprotectin.

the NICE guidelines.¹⁶ The NPV for the combination of both tests is higher in females (95.2%) and in younger patients (96.9% in patients younger than 50 years old, 100% when considering only advanced neoplasia + IBD).

Therefore, FOBT and FC used in combination appear to be useful markers to determine which symptomatic patients need further endoscopic examinations, but they cannot fully replace accurate clinical judgement, and colonoscopy may be

necessary even for patients in which both tests are negative. In the study reported by Widlack *et al.*,²² 24 out of 799 patients were diagnosed with CRC (prevalence of 3%, comparable to the 3.9% prevalence found in this study), 3 were not detected by FOBT alone, and 1 case was both FOBT and FC negative; these results are similar to those found in our cohort.

The positivity rate of FOBT (19%), is lower than that found in similar studies (58.3% in the study by Mowat *et al.*). This is due mainly to the different cut-off value. However, when applying the same cut-off values, we found that the positivity rate of FC is comparable (52.6% in our study, 60% in the study by Mowat *et al.*).²¹

One might believe that performing FOBT in a patient presenting with rectal bleeding (41.2% in our population) makes no clinical sense. However, this indication is also frequent in other studies, where it is reported that, after an episode of transient rectal bleeding, FOBT can be negative in a considerable proportion of patients, due mostly to haemorrhoids. In our population, 166 patients presented with rectal bleeding, and in 127 of them no significant colonic pathology was found (76.5%, comparable to the figure reported by Mowat *et al.* – 79%).²¹ Of patients presenting with rectal bleeding, 78.3% had negative FOBT, with a NPV for significant pathology in this subgroup of 88.5%. Therefore, performing FOBT in patients with previous episodes of rectal bleeding can be a useful strategy.

Another finding of this study is that nearly 80% of the colonoscopies showed no significant pathology, a result similar to that reported in most of the studies mentioned previously.^{6,14,21,22} The prevalence of CRC was 3.9%, comparable to that reported in similar studies (3% reported by Widlack *et al.*, 3.7% by Mowat *et al.*).^{21,22} These facts further highlight the need to find strategies to avoid these unnecessary colonoscopies. Regarding the endoscopy-related complications, 10 patients (2.5%) attended either primary care or the emergency department in the 7 days after colonoscopy due to symptoms related to this procedure; 4 required hospitalization and surgery was needed in 3 cases. These figures are comparable with those reported in other studies.^{7,26}

Pharmacoeconomic analysis

Some pharmacoeconomic analyses are available in the literature on the use of FOBT for CRC screening, or on the use of FC to distinguish IBD from IBS. This is the first prospective economic analysis on the use of these markers in association to diagnose relevant colonic pathology, and this is a strength of this study.

The economic results show that the combined use of FOBT and FC is the most cost-effective of the three pre-endoscopic interventions considered, as it combined the highest savings with respect to the scenario ‘direct colonoscopy’ (Figure 4, €254 on average per correctly identified patient) with the lowest rate of missed patients (10). FOBT and FC used alone do not appear to be an optimal choice, as the first test misses almost half of the patients with relevant colonic pathology, while the second marker is associated with higher costs (comparing I₂ and I₃, Figure 3c). Moreover, it is worth noting here that the cost of the *in vitro* tests is negligible (2% at the most) compared with the total costs brought about by invasive methods.

Limitations

Regarding limitations, in our study, even people with a slightly positive FC test result are sent straight for colonoscopy; however, when used to rule out IBD, individuals with slightly positive FC test results (between 50 and 250 µg/g) are usually re-tested before being sent for colonoscopy, to increase cost-effectiveness.²⁷ In our cohort, out of the 136 individuals (33.7%) with a slightly positive result to FC, 103 did not have relevant colonic pathology, and most of them (70.9%) had a result lower than 150 µg/g (Figure 5). We could speculate that re-testing these patients with FC to decide the actual need for a colonoscopy, as has been recommended in several studies and guidelines,²⁸ could contribute to increasing cost-effectiveness, and that our cost savings associated with FOBT+FC may be actually underestimated. Further research is needed in this field.

Another limitation of our pharmacoeconomic analysis is that it is difficult to estimate the costs of delayed diagnosis in scenarios I₁–I₃, as in our cohort every patient underwent a colonoscopy. Most patients with both negative biomarkers and relevant pathology (Table 6) were diagnosed

with advanced adenomas. It has been reported that there is a discrepancy in the result between different FOBT samples from the same patient taken in different days, as high as 42% in patients with advanced adenoma and 25% with CRC, possibly due to the intermittent bleeding of these lesions.²⁹ Therefore, taking into account that the time for adenomas to progress into cancer is long, repeating both biomarkers, a procedure that is non-invasive and cheap, could be an effective strategy to avoid a delay in significant diagnosis. Prospective studies with this design are needed.

Conclusion

The use of FOBT combined with FC prior to endoscopic evaluation in symptomatic patients appears to be a useful strategy to select patients with lower risk of significant colonic pathology. As these are non-invasive tests that can be performed at the primary care level, this strategy could greatly reduce the number of unnecessary referrals to endoscopic units. According to the results of our pharmacoeconomic analysis, we can also conclude that the combination of both tests is less costly and more effective than the other diagnostic alternatives considered, allowing not only to simply avoid unneeded colonoscopies and to prioritise those with higher risk of pathology, but also to reduce the unwanted costs derived from these interventions and their potential complications.

Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors but Thermo Fisher Scientific provided the EliA Calprotectin 2 assays free of charge.

Conflict of interest statement

Barbara Mascialino and Carmen Andalucia are Thermo Fisher Scientific employees, manufacturer of EliA Calprotectin 2. Angel Lanás is Advisor to Sysmex Iberia (Barcelona, Spain), manufacturer of SENTiFIT 270 FOB Gold[®]. The other authors have no conflict of interest.

ORCID iD

Gonzalo Hijos  <https://orcid.org/0000-0003-2743-9593>

Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
2. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, *et al.* Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EUROCARE study. *Int J Cancer* 2012; 131: 1649–1658.
3. Marshall T, Lancashire R, Sharp D, *et al.* The diagnostic performance of scoring systems to identify symptomatic colorectal cancer compared to current referral guidance. *Gut* 2011; 60: 1242–1248.
4. Selvachandran SN, Hodder RJ, Ballal MS, *et al.* Prediction of colorectal cancer by a patient consultation questionnaire and scoring system: a prospective study. *Lancet* 2002; 360: 278–283.
5. Jellema P, van der Windt DA, Bruinvels DJ, *et al.* Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c1269.
6. Balaguer F, Llach J, Castells A, *et al.* The European panel on the appropriateness of gastrointestinal endoscopy guidelines colonoscopy in an open-access endoscopy unit: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 609–613.
7. Ranasinghe I, Parzynski CS, Searfoss R, *et al.* Differences in colonoscopy quality among facilities: development of a post-colonoscopy risk-standardized rate of unplanned hospital visits. *Gastroenterology* 2016; 150: 103–113.
8. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, *et al.* Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: an update. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3632–3642.
9. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, *et al.* Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1541–1549.
10. Pignone M, Saha S, Hoerger T, *et al.* Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer

- screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 96–104.
11. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, *et al.* Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1106–1114.
 12. Mandel JS, Church TR, Bond JH, *et al.* The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603–1607.
 13. Rodriguez-Alonso L, Rodriguez-Moranta F, Ruiz-Cerulla A, *et al.* An urgent referral strategy for symptomatic patients with suspected colorectal cancer based on a quantitative immunochemical faecal occult blood test. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 797–804.
 14. Cubiella J, Salve M, Diaz-Ondina M, *et al.* Diagnostic accuracy of the faecal immunochemical test for colorectal cancer in symptomatic patients: comparison with NICE and SIGN referral criteria. *Colorectal Dis* 2014; 16: O273–O282.
 15. McDonald PJ, Digby J, Innes C, *et al.* Low faecal haemoglobin concentration potentially rules out significant colorectal disease. *Colorectal Dis* 2013; 15: e151–e159.
 16. National Institute for Health and Care Excellence. Suspected cancer: recognition and referral (NG12). 1 Recommendations organized by site of cancer 1.3 Lower gastrointestinal tract cancer, <http://www.nice.org.uk/guidance/ng12> (2015, accessed 6 November 2018).
 17. Abraham BP and Kane S. Faecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 483–495.
 18. van Rheenen PF, Van de Vijver E and Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3369.
 19. National Institute for Health and Care Excellence. Faecal calprotectin diagnostic test for inflammatory diseases of the bowel. Diagnostic guidance (DG11), <http://www.nice.org.uk/guidance/dg11> (2013, accessed 6 November 2018).
 20. Turvill J, Aghahoseini A, Sivarajasingham N, *et al.* Faecal calprotectin in patients with suspected colorectal cancer: a diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract* 2016; 66: e499–e506.
 21. Mowat C, Digby J, Strachan JA, *et al.* Faecal haemoglobin and faecal calprotectin as indicators of bowel disease in patients presenting to primary care with bowel symptoms. *Gut* 2016; 65: 1463–1469.
 22. Widlak MM, Thomas CL, Thomas MG, *et al.* Diagnostic accuracy of faecal biomarkers in detecting colorectal cancer and adenoma in symptomatic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 354–363.
 23. Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ, *et al.* European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition—Colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy* 2012; 44(Suppl. 3): SE151–SE163.
 24. Cottet V, Jooste V, Fournel I, *et al.* Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut* 2012; 61: 1180–1186.
 25. Tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para el año 2017. Boletín oficial del país vasco 2017.
 26. Mikkelsen EM, Thomsen MK, Tybjerg J, *et al.* Colonoscopy-related complications in a nationwide immunochemical fecal occult blood test-based colorectal cancer screening program. *Clin Epidemiol* 2018; 10: 1649–1655.
 27. YHEC. Economic report: Value of calprotectin in screening out irritable bowel syndrome: CEP09041, <http://www.lab-tech.no/87-358087926/Kalprotektin%20i%20faces.pdf> (2010, accessed 6 November 2018).
 28. Reenaers C, Bossuyt P, Hindryckx P, *et al.* Expert opinion for use of faecal calprotectin in diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease in daily clinical practice. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 1117–1125.
 29. van Roon AH, Wilschut JA, Hol L, *et al.* Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 333–339.

Table 1. Unit costs used in the pharmacoeconomics analysis, and estimated time of absenteeism from work used to estimate the indirect costs associated with the study.

Doctor visits	Unit cost	Estimated time of absenteeism from work
GP visit (1 st visit)	55 € ²⁵	1 hour
GP visit (subsequent visit)	55 € ²⁵	1 hour
Specialist visit (1st visit)	201 € ²⁵	4 hours
Specialist visit (subsequent visit)	100 € ²⁵	4 hours
Diagnostic procedures		
	Unit cost	Estimated time of absenteeism from work
Colonoscopy	250 € ²⁵	1 day
Biopsy	91 € ²⁵	
Polipectomy	355 € ²⁵	
FOBT	1.82 €*	
FC	7.50 €*	
Procedures due to colonoscopy-related complications		
	Unit cost	Estimated time of absenteeism from work
Emergency room – visit	151 € ²⁵	1 day
Emergency Room – day spent there	582 € ²⁵	
Hospitalisation	582 € ²⁵	
Minor surgery	175 € ²⁵	1 day
Major surgery	1,164 € ²⁵	Recorded days of hospitalisation
Indirect costs		
	Unit cost	Estimated time of absenteeism from work
Gross monthly salary in Spain in 2016	2,189 € ^{**}	

FOBT: Faecal occult blood test. FC: Faecal calprotectin.

*Cost of performing FOBT and FC in Hospital Clinico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza) biochemistry laboratory.

**Gross monthly salary according to European Union statistics:

<https://ec.europa.eu/eurostat/web/main/home>

Capítulo 2: Combinación de sangre oculta en heces, calprotectina fecal y un test rápido que detecta 4 marcadores fecales en población de cribado de cáncer colorrectal.

2.1 Metodología

Se trata de un estudio observacional prospectivo incluyendo de forma consecutiva pacientes a los que se había programado una colonoscopia en el marco del programa de cribado de CCR en el área de salud del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Este programa de cribado está basado en un test de SOHi con un punto de corte de 20 $\mu\text{gr/gr}$, por lo que todos los pacientes incluidos tenían un resultado positivo de esta prueba. Se incluyeron pacientes a los que se había solicitado una colonoscopia por esta indicación entre enero y junio de 2018. De forma análoga al *capítulo 1*, se contactó con los pacientes aproximadamente una semana antes de la colonoscopia para informarles acerca del estudio y se les indicaba que debían recoger una muestra de heces antes de comenzar con la preparación. Se excluyó a pacientes en los que tras revisar la historia clínica la colonoscopia se había solicitado por otra indicación (principalmente por SOHi para estudio de síntomas programada como cribado), si no se disponía de muestra fecal, o si la colonoscopia finalmente no se había realizado.

En las muestras fecales se analizó SOHi y CF mediante test cuantitativos, utilizando dos test distintos a los del *capítulo 1*. Se exploraron varios puntos de corte de la SOHi (cualquier valor detectable, 5 $\mu\text{gr/gr}$ y 20 $\mu\text{gr/gr}$). Para la CF se utilizó 50 $\mu\text{gr/gr}$ como punto de corte. Así mismo, se realizó un test rápido basado en inmunocromatografía de flujo lateral que detecta de forma simultánea e inmediata SOHi, CF, TF y LF. Este test es sencillo de usar e interpretar, no requiere material de laboratorio y solo ofrece resultados “positivo” o “negativo” en función de si se tiñen o no dos líneas (test y control) en las ventanas de resultados del test. Los puntos de corte establecidos en el test rápido son 5,1 $\mu\text{gr/gr}$ para SOHi, 0,4 $\mu\text{gr/gr}$ para TF, 50 $\mu\text{gr/gr}$ para CF y 10 $\mu\text{gr/gr}$ para LF.

La variable resultado para la que se estudió el rendimiento diagnóstico de estos marcadores fue la presencia de neoplasia avanzada, definida como CCR o adenoma avanzado. Se utilizaron los mismos criterios para la definición de adenoma avanzado que en el *capítulo 1* (5). Los adenomas no avanzados también se registraron, aunque no se valoraron como una de las lesiones a detectar. No se tuvieron en cuenta otros diagnósticos dado que el objetivo de los programas de cribado es la detección de CCR y lesiones precursoras.

El objetivo principal del estudio fue evaluar si alguno de estos marcadores o sus combinaciones es capaz de mejorar el rendimiento diagnóstico de la SOHi aislada en esta población. Se estudiaron los valores medios de los marcadores cuantitativos para cada categoría diagnóstica (CCR, adenoma avanzado, adenoma no avanzado, colonoscopia normal). Se analizó el rendimiento diagnóstico de cada marcador y sus posibles combinaciones, calculando valores de sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para neoplasia avanzada, CCR y adenoma avanzado. Se calculó también el ABC para diagnóstico de neoplasia avanzada y CCR de cada marcador y de sus combinaciones.

2.2 Resultados

En total se incluyeron 336 pacientes del programa de cribado de CCR con resultados de colonoscopia y de los 3 test fecales. La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (rango intercuartílico 61 – 67 años) y el 64% (215/336) fueron hombres.

La prevalencia de neoplasia avanzada fue del 38.4% (129/404), incluyendo 107 casos de adenoma avanzado (31,8%) y 22 casos de CCR (6,5%). En 54 pacientes se detectaron únicamente adenomas no avanzados (16,1%). En el resto de las exploraciones no se detectaron adenomas ni CCR, lo que supone un 45,5% de esta cohorte.

Las tasas de positividad de los marcadores fecales cuantitativos fueron de 81,8%; 43,2% y 21,7% para SOHi utilizando los 3 distintos puntos de corte analizados (cualquier valor detectable, 5 $\mu\text{gr/gr}$ y 20 $\mu\text{gr/gr}$) y de 55,7% para CF. Respecto a los 4 marcadores del test rápido, las tasas de positividad fueron de 38,1% para SOHi, 28% para TF, 64,3% para CF y 8,6% para LF.

Los valores medios de SOHi fueron significativamente mayores en pacientes con neoplasia avanzada (12,7 vs 2,24 $\mu\text{gr/gr}$), encontrando también diferencias significativas con valores crecientes entre pacientes con CCR, adenoma avanzado y pacientes sin neoplasia avanzada. Por el contrario, no hubo diferencias significativas en los valores de CF entre las diferentes categorías diagnósticas, incluyendo la comparación entre pacientes con CCR y colonoscopias normales (Table 2 manuscrito original). La sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los test de SOHi y CF cuantitativos, con los distintos puntos de corte analizados, se detallan en el manuscrito original (Table 1). La SOHi con un punto de corte de 20 $\mu\text{gr/gr}$, mostró una sensibilidad y especificidad para neoplasia avanzada de 42,6% y 91,3%, siendo estos valores 72,7% y 81,8% para CCR. Estas cifras de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para cada uno de los marcadores del test rápido se detallan también en el manuscrito original (Table 3). A destacar que un resultado positivo tanto de la CF del test rápido como de la LF no se asociaron a un riesgo significativamente superior de neoplasia avanzada ($p = 0,235$ para CF, $p = 0,052$ para LF, Table 3).

Los valores de ABC para diagnóstico de neoplasia avanzada fueron de 0,725 para SOHi cuantitativa y 0,477 para CF cuantitativa. Respecto a los marcadores incluidos en el test rápido, estos valores fueron de 0,700 para SOHi, 0,625 para TF, 0,532 para CF y 0,531 para LF. La combinación de los 4 marcadores del test rápido tuvo un ABC de 0,681 (calculada teniendo en cuenta los cuatro posibles puntos de corte según el número de test positivos). Las ABC de SOHi cuantitativa para diagnóstico de neoplasia avanzada (0,725) y CCR (0,850) fueron superiores a las de cualquier otro marcador aislado. Ninguna combinación estudiada mostró un ABC significativamente superior al de la SOHi para diagnóstico de neoplasia avanzada o CCR en esta población.



The Addition of Other Fecal Biomarkers Does Not Improve the Diagnostic Accuracy of Immunochemical Fecal Occult Blood Test Alone in a Colorectal Cancer Screening Cohort

Gonzalo Hijos-Mallada^{1,2*}, Alberto Lué^{1,2}, Raul Velamazán^{1,2}, Nuria Saura^{1,2}, Carlos Abril³, Marta Lorenzo³, Mercedes Navarro^{1,2}, Eduardo Chueca^{2,4}, Samantha Arechavaleta^{2,4}, Fernando Gomollón^{1,2,3,4}, Ángel Lanas^{1,2,3,4} and Carlos Sostres^{1,2,3,4}

OPEN ACCESS

Edited by:

Yeong Yeh Lee,
Universiti Sains Malaysia
(USM), Malaysia

Reviewed by:

María Jesús Perugorria,
Biodonostia Health Research Institute
(IIS Biodonostia), Spain
Marta Castro,
University of Zaragoza, Spain

*Correspondence:

Gonzalo Hijos-Mallada
gonzahijos@gmail.com

Specialty section:

This article was submitted to
Gastroenterology,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

Received: 08 February 2021

Accepted: 11 May 2021

Published: 04 June 2021

Citation:

Hijos-Mallada G, Lué A, Velamazán R, Saura N, Abril C, Lorenzo M, Navarro M, Chueca E, Arechavaleta S, Gomollón F, Lanas A and Sostres C (2021) The Addition of Other Fecal Biomarkers Does Not Improve the Diagnostic Accuracy of Immunochemical Fecal Occult Blood Test Alone in a Colorectal Cancer Screening Cohort. *Front. Med.* 8:665786. doi: 10.3389/fmed.2021.665786

¹ Digestive Diseases Service, University Clinic Hospital, Zaragoza, Spain, ² Aragón Health Research Institute (IIS Aragón), Zaragoza, Spain, ³ University of Zaragoza, Zaragoza, Spain, ⁴ CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Zaragoza, Spain

Background: Screening with fecal occult blood test reduces colorectal cancer (CRC) incidence and mortality, and is currently implemented in most countries. However, around 40% of screening colonoscopies are normal. Thus, strategies to avoid these colonoscopies are highly necessary. Adding other fecal biomarkers, such as fecal calprotectin (FC), lactoferrin, and transferrin may be useful, but evidence is scarce.

Aims: To evaluate the diagnostic accuracy of fecal occult blood immunochemical test (FIT), FC, and a one-step combo card test for the simultaneous semi-qualitative detection of human hemoglobin (hHb), transferrin (hTf), calprotectin (hCp) and lactoferrin (hLf) in a CRC screening program population.

Methods: Single-center, prospective observational study, enrolling patients included in a CRC screening program, referred for a colonoscopy due to a positive FIT test. Participants collected a stool sample prior to bowel preparation, and FIT, FC and the combo semi-qualitative tests were performed on the sample. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and area under receiver operator curve (AUC) for diagnosis of advanced neoplasia, advanced adenoma and CRC were estimated for each biomarker and their combinations. The primary endpoint of the study was to assess whether these biomarkers could improve the diagnostic accuracy of FIT alone.

Results: 336 consecutive patients (64% males) were recruited. Advanced neoplasia was found in 129/336 (38.4%) patients, and of these, 22/336 (6.5%) were diagnosed of CRC. 153/336 (45.5%) colonoscopies were completely normal. The AUC for the diagnosis of advanced neoplasia were 0.725 (95%CI 0.665–0.784) for FIT, 0.477 (95%CI 0.413–0.541) for FC and 0.732 (95%CI 0.674–0.791) for the combination of both (FIT + FC) quantitative tests. The AUCs for the combo test were 0.70 (95%CI 0.641–0.760) for hHb, 0.625

(95%CI 0.562–0.698) for hTf, 0.532 (95%CI 0.469–0.595) for hCp, 0.531 (95%CI 0.466–0.595) for hLf and 0.681 (95%CI 0.620–0.741) for the combination of the four biomarkers.

Conclusion: In average-risk population, FIT appears to be the best fecal marker for the diagnosis of CRC and advanced adenoma. None of the other biomarkers explored or their combinations provided a better diagnostic accuracy. Only hTF showed an acceptable diagnostic accuracy. FC and hLF were not useful in this setting.

Keywords: colorectal cancer, screening, fecal occult blood, fecal calprotectin, fecal transferrin, fecal lactoferrin, rapid tests

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the third most commonly diagnosed cancer and the second in terms of mortality worldwide (1). Its incidence is expected to increase globally in the following years (2). Male sex and advanced age are well-recognized risk factors for CRC, as well as family history and environmental factors (3). CRC screening in averaged risk population using fecal occult blood test, followed by colonoscopy if positive, reduces both its incidence and mortality, being a cost-effective strategy (4–6). The fecal immunochemical test (FIT) it is now recommended as the first option for the CRC screening programs due to its clear advantages over the guaiac based test (7, 8). Its cut-off value can be chosen according the availability of endoscopic resources and the epidemiology of CRC in each population (9, 10). Based on this evidence, most European countries with CRC screening programs are currently using FIT with cut-off values between 20 and 30 $\mu\text{gr/gr}$ (11).

However, FIT is not a perfect test (12). CRC screening programs around Europe have reported a 9.8–33.5% of advanced adenomas and 2.16–10.1% of CRC in colonoscopies performed (11), which means that a considerable proportion of these colonoscopies did not find any relevant pathology. Consequently, these patients without pathology are exposed to the non-negligible risk of endoscopy-related complications (13), and colonoscopy waiting lists are considerably increased (14). In order to improve the diagnostic accuracy of FIT in CRC screening, several strategies have been proposed.

The options of increasing the FIT cut-off (15, 16) or repeating FIT (17, 18) have been already explored. However, data regarding diagnostic accuracy of other fecal biomarkers in this setting are scarce. Fecal calprotectin (FC) is a biomarker which correlates well with bowel inflammation. It is widely used for diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease (19, 20). Data regarding its diagnostic accuracy in symptomatic population are variable (21–23). However, there is almost no evidence regarding its diagnostic accuracy in an average risk screening population. In 2004, FC test was compared with FIT in a CRC screening program cohort, concluding that FC cannot be recommended in this setting due to an insufficient adenoma detection rate (24). Fecal transferrin is released together with hemoglobin when bleeding and it has been suggested to increase the sensitivity of FIT. However, in a study published in 2018, in a CRC screening cohort neither transferrin nor its combination with

FIT had a better diagnostic accuracy than FIT alone (25). Fecal lactoferrin, similar to FC, has mainly been used to evaluate activity in inflammatory bowel disease patients (26). In a study performed in 872 patients referred for colonoscopy, lactoferrin showed a sensitivity of 50% for CRC and 15.9% for advanced adenoma (27).

In this study, we analyze these four fecal biomarkers, alone and in combination, in a CRC screening population referred for colonoscopy (due to a previous positive FIT), in order to explore whether they can enhance the diagnostic accuracy of FIT alone.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

We performed a single-center, prospective observational study, enrolling patients included in the CRC screening program of the health area of University Clinic Hospital Lozano Blesa (Zaragoza), a general tertiary hospital. CRC screening program in our area is performed with FIT (FOB Gold[®], SENTiFIT, Sysmex-Sentinel CH. SpA, Barcelona, Spain), a different test than the one evaluated in this study, with a cut-off of 20 $\mu\text{gr/gr}$. CRC screening program has been started in the 60 to 70 aged population, so all patients included belong to this age group. Colonoscopy is indicated to all positive FIT patients.

CRC screening participants referred for colonoscopy because of a previously positive FIT result between January and June 2018 were consecutively enrolled in the study. Patients were contacted by the investigators approximately 1 week before colonoscopy was scheduled to inform about the study. Those who agreed to participate, were asked to collect a stool sample the day before starting colonic preparation, keep it refrigerated and bring it to the hospital the day of the colonoscopy. Every patient signed a written informed consent before being included in the study. Ethical approval was granted by the local ethic committee (CEICA-Regional Ethical Committee of Aragón).

Patients were excluded for the final analysis if the colonoscopy was requested for other indication (FIT in symptomatic patients, adenoma or CRC follow-up, family or personal history of CRC, polyposis, and inflammatory bowel disease follow-up), if the stool sample returned was insufficient or unsuitable for the analysis or if they had not signed the informed consent.

Fecal Tests

The following fecal tests were performed:

1. FIT, by FOB Turbilatex[®] (Certest Biotec S.L, Zaragoza, Spain). Several cut-offs (5 $\mu\text{g}/\text{gr}$, 20 $\mu\text{g}/\text{gr}$ and any detectable hemoglobin) were used for this study.
2. FC, by Calprotectin Turbilatex[®] (Certest Biotec S.L, Zaragoza, Spain), with a cut-off of 50 $\mu\text{g}/\text{gr}$.
3. FOB+Transferrin+Calprotectin+Lactoferrin[®] (Certest Biotec S.L, Zaragoza, Spain), a one-step colored chromatographic immunoassay for the simultaneous semi-qualitative detection of human hemoglobin (hHb), human transferrin (hTf), human calprotectin (hCp) and human lactoferrin (hLf). Cut-off values of the test were 5.1 $\mu\text{g}/\text{gr}$ for hHb, 0.4 $\mu\text{g}/\text{gr}$ for hTf, 50 $\mu\text{g}/\text{gr}$ for hCp and 10 $\mu\text{g}/\text{gr}$ for hLf. Results can be only “positive” or “negative.” The test was performed and read by trained investigators.

Colonoscopy and Definitions

We defined advanced neoplasia as the presence of either CRC or advanced adenoma (any adenoma ≥ 10 mm, with villous component or high grade dysplasia, or ≥ 3 adenomas) (28). Non-advanced adenomas as well as other non-neoplastic pathology were also registered and included in the final analysis. All diagnoses were confirmed histologically.

Endpoint of the Study

The primary endpoint was to assess whether any of these biomarkers or their available combinations could improve the diagnostic accuracy of FIT alone for the diagnosis of advanced neoplasia in an average-risk population (individuals aged 50 years or older without other risk factors).

Secondary endpoints were to describe the diagnostic accuracy of these biomarkers individually for diagnosis of advanced adenoma and CRC, and to evaluate the prevalence of advanced adenoma and CRC in our CRC screening population.

Statistical Analysis

A descriptive analysis of the patients included was performed. Continuous variables were expressed as mean with standard deviation or median with interquartile range. Qualitative variables were described with frequencies and percentages. Kolmogorov-Smirnov test was used to assess if continuous variables followed a normal distribution. Chi-square, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used to evaluate the relationship between different variables. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and area under receiver operator curve (AUC) were calculated for each fecal test and for their possible combinations, to detect advanced neoplasia, CRC and advanced adenoma. A logistic regression analysis was performed to calculate the AUC of FIT combined with FC (both quantitative variables). The method of DeLong et al. (29) was used to test the statistical significance of the differences between AUCs. SPSS version 26 and MedCalc version 13.3 were used for statistical analysis.

We calculated the sample size for this study based on the results of a pilot study carried out in 173 patients, which obtained a 33.5% prevalence of advanced neoplasia. Sensitivity and specificity results were 81 and 54.8% for FIT; 56.9 and 40% for FC. A sample size of 273 patients would be necessary to

estimate the diagnostic accuracy of these tests and find differences between them, with a confidence level of 95% and a power of 80%. EPIDAT version 3.1 was used to calculate sample size.

RESULTS

Baseline Characteristics of Patients

A total of 365 patients were contacted, of whom 341 agreed to participate in the study (93.4% participation rate). Five patients were excluded due to exclusion criteria (colonoscopy requested due to gastrointestinal symptoms or family history of CRC). Thus, 336 participants were included in the final analysis. Median age was 64 years (interquartile range 61–67 years), and 215 (64%) were male. Regarding concomitant treatments, 33 (9.8%) were active non-steroidal anti-inflammatory drugs users, 46 (13.7%) were taking low dose aspirin, 8 (2.4%) other antiplatelets, 11 (3.3%) were anticoagulated with acenocumarol and 12 (3.6%) with new oral anticoagulants.

Colonoscopy Findings and Fecal Tests

Advanced neoplasia was detected in 129 (38.4%) of the participants. Of these, 107 (31.8%) were diagnosed with advanced adenomas and 22 (6.5%) with CRC. Non-advanced adenomas were found in 54 (16.1%) patients. A total of 153 (45.5%) colonoscopies were completely normal.

Positivity rates of the quantitative fecal tests were 81.8, 43.2, and 21.7% for FIT using 0 $\mu\text{g}/\text{gr}$, 5 $\mu\text{g}/\text{gr}$ and 20 $\mu\text{g}/\text{gr}$ as cut-offs, respectively, and 55.7% for FC. Regarding the 4 biomarkers combo test, positivity rates were 38.1% for hHb, 28% for hTf, 64.3% for hCp, 8.6% for hLf and 84.5% when any of them was positive.

Diagnostic Accuracy of Fecal Tests

The sensitivity, specificity and predictive values of FIT with different cut-offs, FC and their possible combinations for detection of advanced neoplasia, CRC and advanced adenoma are summarized in **Table 1**. Median values of FIT and FC results in CRC, advanced adenoma, non-advanced adenoma and normal colonoscopies are represented in **Table 2**. For the four simultaneous biomarker semi-qualitative combo test, the sensitivity, specificity and predictive values of each biomarker and their combination are summarized in **Table 3**. When analyzing the combination of different tests, we have considered as a positive result if any of the tests turned positive.

Receiver Operator Curve Analysis

The AUC for advanced neoplasia detection were 0.725 (95%CI 0.665–0.784) for FIT, 0.477 (95%CI 0.413–0.541) for FC and 0.732 (95%CI 0.674–0.791) for the combination of both quantitative tests. For CRC diagnosis, the values were 0.850 (95%CI 0.758–0.943) for FIT, 0.588 (95%CI 0.471–0.705) for FC, and 0.824 (95%CI 0.706–0.942) for their combination. AUC of FIT, FC and their combination are represented in **Figure 1**.

Regarding the four biomarker simultaneous semi-qualitative combo test, the AUCs are summarized in **Table 4** and represented in **Figure 2**. The AUC for the combination of the four tests was

TABLE 1 | Diagnostic accuracy of quantitative FIT, FC and its combination.

		FIT > 0 µg/gr	FIT > 0 µg/gr + FC	FIT > 5 µg/gr	FIT > 5 µg/gr + FC	FIT > 20 µg/gr	FIT > 20 µg/gr + FC	FC
Number of positive tests		n = 275	n = 301	n = 145	n = 241	n = 73	n = 219	n = 187
Advanced neoplasia n = 129 (38.4%)	Sensitivity	86.82%	92.24%	64.34%	81.39%	42.63%	68.99%	50.38%
	Specificity	21.25%	12.07%	70.04%	34.29%	91.30%	37.68%	41.06%
	PPV	40.72%	39.53%	57.24%	43.56%	75.34%	40.82%	34.75%
	NPV	72.13%	71.42%	75.91%	74.74%	71.86%	66.1%	57.04%
	p-value	p = 0.062	p = 0.207	p < 0.001	p = 0.02	p < 0.001	p = 0.247	p = 0.125
	OR (95% CI)	1.78 (0.97–3.27)	1.63 (0.75–3.52)	4.22 (2.65–6.73)	2.28 (1.34–3.87)	7.84 (4.3–14.1)	1.32 (0.83–2.1)	0.71 (0.45–1.1)
CRC n = 22 (6.5%)	Sensitivity	95.45%	100%	86.36%	100%	72.72%	90.91%	63.63%
	Specificity	19.10%	11.14%	59.87%	30.25%	81.84%	36.94%	44.90%
	PPV	7.6%	7.3%	13.1%	9.13%	21.91%	9.17%	7.48%
	NPV	98.36%	100%	98.42%	100%	97.72%	98.31%	94.63%
Advanced adenoma n = 107 (31.8%)	Sensitivity	85.04%	90.65%	59.81%	77.57%	36.44%	64.48%	47.66%
	Specificity	19.65%	10.92%	64.62%	31%	85.15%	34.36%	40.61%
	PPV	33.09%	32.22%	44.13%	34.44%	53.42%	31.65%	27.27%
	NPV	73.77%	71.43%	77.48%	74.73%	74.14%	67.24%	62.41%

FIT, fecal immunochemical test; FC, Fecal calprotectin; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; CRC, colorectal cancer; OR, odds ratio, risk of presenting pathology with a positive fecal test compared to a negative result; CI, confidence interval. "p-values" were calculated using χ^2 test.

TABLE 2 | Median values of FIT and FC results in advanced neoplasia, CRC, advanced adenomas, non-advanced adenomas and normal colonoscopies.

	FIT. Median (IQR)	p-value	FC. Median (IQR)	p-value
Advanced neoplasia	12.7 (68.19) µg/gr	p < 0.001	51.59 (108.4) µg/gr	p = 0.472
No advanced neoplasia	2.24 (5.3) µg/gr		61.54 (107.4) µg/gr	
CRC	112.75 (420.86) µg/gr	p < 0.001	69.79 (125) µg/gr	p = 0.316
Advanced adenoma	9.10 (37.40) µg/gr	p = 0.05	47 (104.3) µg/gr	
Non-advanced adenoma	4 (7.70) µg/gr	p = 0.09	61.01 (84.2) µg/gr	
Normal colonoscopies	2.08 (4.9) µg/gr	p < 0.001 vs. AA.	61.54 (109) µg/gr	

FIT, fecal immunochemical test; FC, Fecal calprotectin; IQR, interquartile range; AA, advanced adenoma; CRC, colorectal cancer. Kolmogorov-Smirnov test was used to conclude that neither FIT nor FC values follow a normal distribution. "p-values" were calculated using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests. Mann-Whitney U test was performed to evaluate the differences of FIT/FC values between the two main findings (advanced neoplasia vs. no advanced neoplasia). Kruskal-Wallis test was used to compare the FIT/FC values among the four possible diagnoses. As the "p-value" for FIT was <0.001 (not shown in the table), Mann-Whitney U test was performed to evaluate the differences of FIT concentration among each possible diagnosis pairwise.

calculated considering the four possible cut-offs according to the number of positive tests.

DISCUSSION

In this study, we have evaluated the diagnostic accuracy of 6 different fecal tests, in a CRC screening program population, with a previous positive FIT test. We have found a CRC prevalence of 6.5%. A figure that should be highlighted is that 45.5% of the colonoscopies performed were normal. Similar percentage has been reported in other CRC screening programs worldwide (11), a fact that points out the need for new strategies to improve the detection of patients with higher risk of CRC and adenoma and to avoid performing these normal colonoscopies.

In our cohort, quantitative FIT was the test with the best diagnostic accuracy, with an AUC of 0.725 for advanced neoplasia

and 0.850 for CRC, both significantly higher than the AUC of all the other tests, and similar to the figures obtained in other studies in analogous population (25). Significant differences in the fecal hemoglobin concentration were found between patients with and without advanced neoplasia, and also between patients with CRC and advanced adenoma, confirming the fact that a higher hemoglobin concentration correlates with the risk of relevant pathology (9, 10). However, one of the 22 cases of CRC had undetectable FIT and three cases had FIT <5 µg/gr. All these cases (as every patient enrolled in this study) had had a previous positive FIT. This discrepancy of FIT has been reported before, being as high as 25% in patients with CRC and 42% with advanced adenoma (17). Nevertheless, we should remark that a high percentage of our cohort had a negative FIT result (78.3% < 20 µg/gr, 56.8% < 5 µg/gr and 18.2% undetectable). This is an unexpected result as all patients included had a previous positive FIT with a cut-off point of 20 µg/gr. This finding can lead to further investigation in this setting.

TABLE 3 | Diagnostic accuracy of the four biomarker semi-qualitative combo test.

		hHb	hTf	hCp	hLf	hHb + hCp	hHb + hTf	zero tests positive	four tests positive
Number of positive tests		n = 128	n = 94	n = 216	n = 29	n = 249	n = 153	n = 256	n = 15
Advanced neoplasia n = 129 (38.4%)	Sensitivity	62.79%	43.41%	68.22%	12.4%	82.94%	65.89%	84.49%	10.07%
	Specificity	77.29%	81.64%	38.16%	93.71%	31.40%	67.15%	28.98%	99.03%
	PPV	63.28%	59.57%	40.74%	55.17%	42.97%	55.55%	42.58%	86.67%
	NPV	76.92%	69.83%	65.83%	63.19%	74.71%	75.96%	75%	63.86%
	p-value	p < 0.001	p < 0.001	p = 0.235	p = 0.052	p = 0.04	p < 0.001	p = 0.05	p < 0.001
	OR (95% CI)	5.74 (3.54–9.31)	3.41 (2.1–5.6)	1.32 (0.81–2.11)	2.11 (0.98–4.55)	2.22 (1.29–3.84)	3.95 (2.48–6.29)	0.45 (0.25–0.79)	11.49 (2.55–51.79)
CRC n = 22 (6.5%)	Sensitivity	90.91%	77.27%	95.45%	22.73%	100%	90.91%	100%	18.18%
	Specificity	65.60%	75.47%	37.9%	92.35%	27.71%	57.64%	25.47%	96.57%
	PPV	15.62%	18.08%	9.72%	17.24%	8.83%	13.07%	8.59%	26.67%
	NPV	99.04%	97.93%	99.16%	94.46%	100%	98.91%	100%	94.51%
Advanced adenoma n = 107 (31.8%)	Sensitivity	57%	36.45%	62.62%	10.28%	79.43%	60.75%	81.3%	8.41%
	Specificity	70.74%	75.98%	34.93%	92.14%	28.38%	61.57%	26.2%	97.38%
	PPV	47.65%	41.49%	31.02%	37.93%	34.14%	42.48%	33.98%	60%
	NPV	77.88%	71.91%	66.67%	68.73%	74.71%	77.05%	75%	69.47%

hHb, human hemoglobin; hTf, human transferrin; hCp, human calprotectin; hLf, human lactoferrin; CRC, colorectal cancer; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; CI, confidence interval; Zero tests positive, negative results in the four biomarkers of the combo test (hHb, hTf, hCp, hLf); four tests positive, positive results in the four biomarkers of the combo test (hHb, hTf, hCp, hLf); OR, odds ratio, risk of presenting pathology with a positive fecal test compared to a negative result. "p-values" were calculated using χ^2 test.

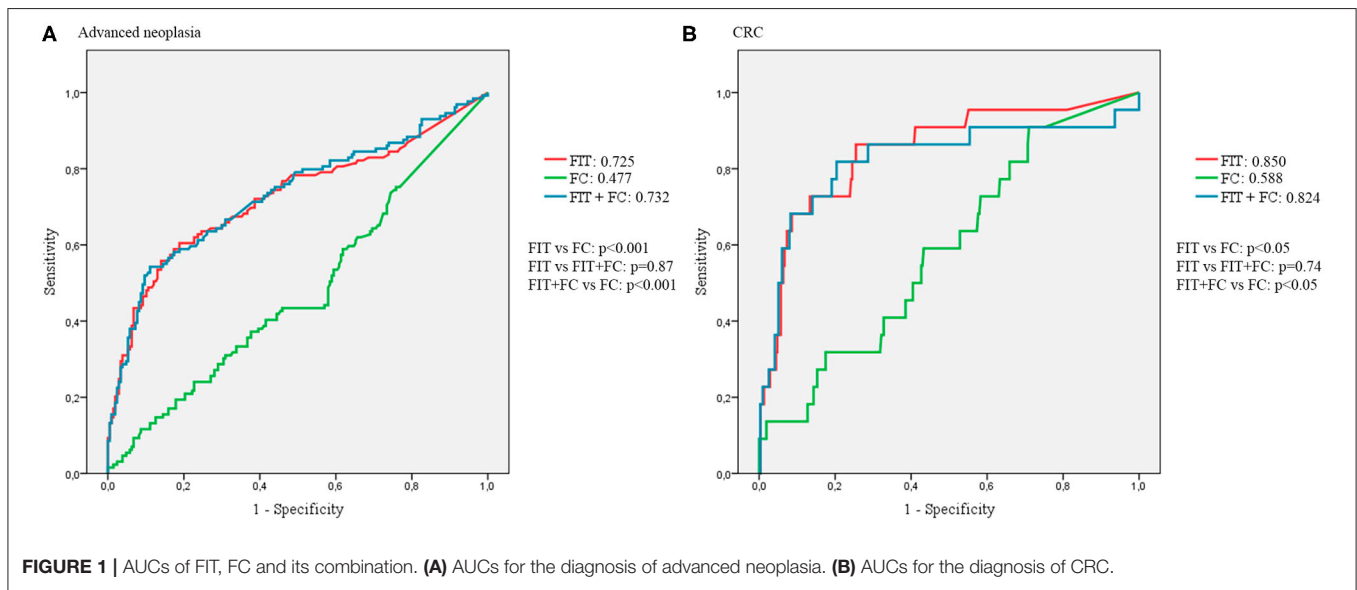


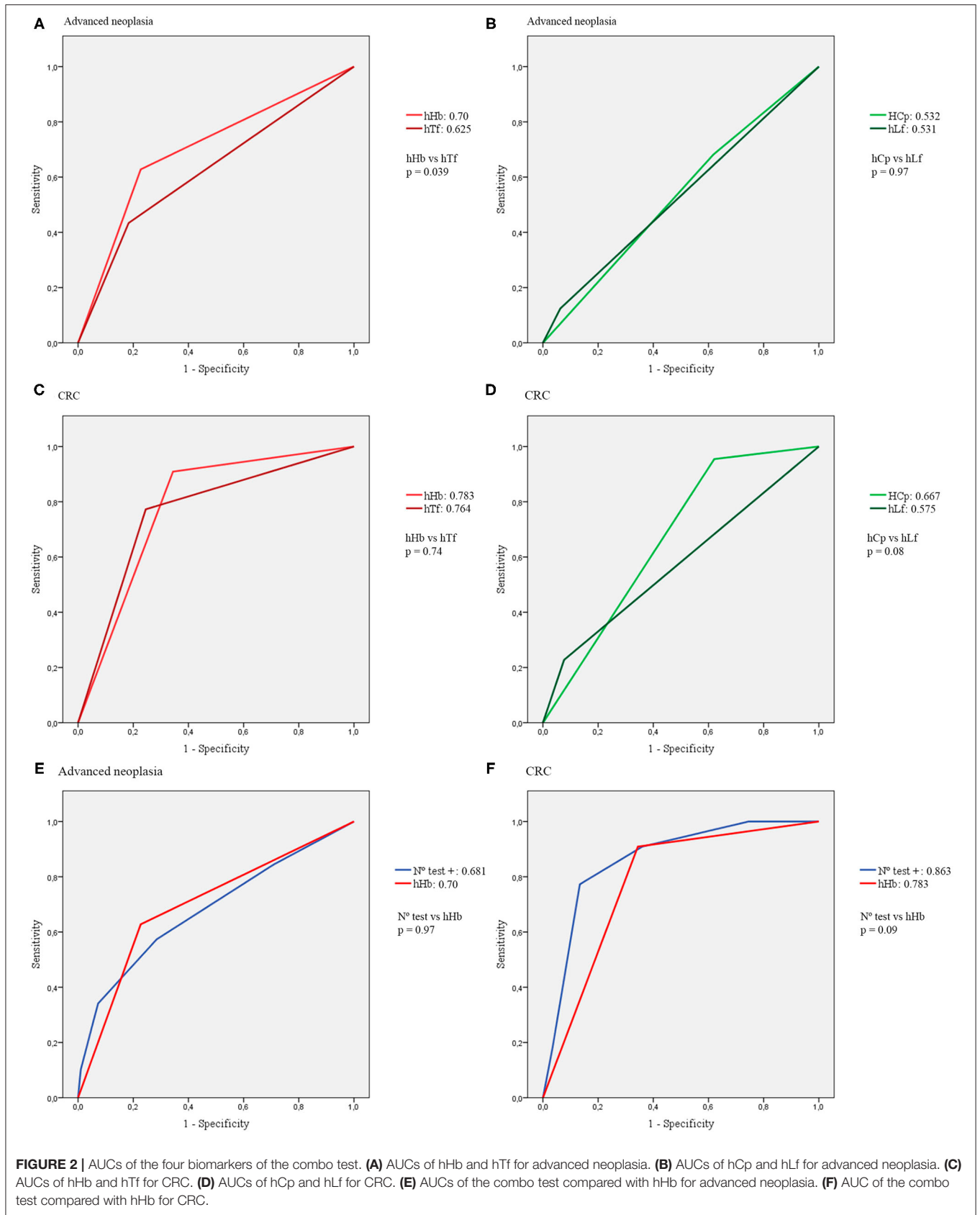
TABLE 4 | AUCs (95%CI) of the four biomarkers of the combo test and their combination for diagnosis of advanced neoplasia and CRC.

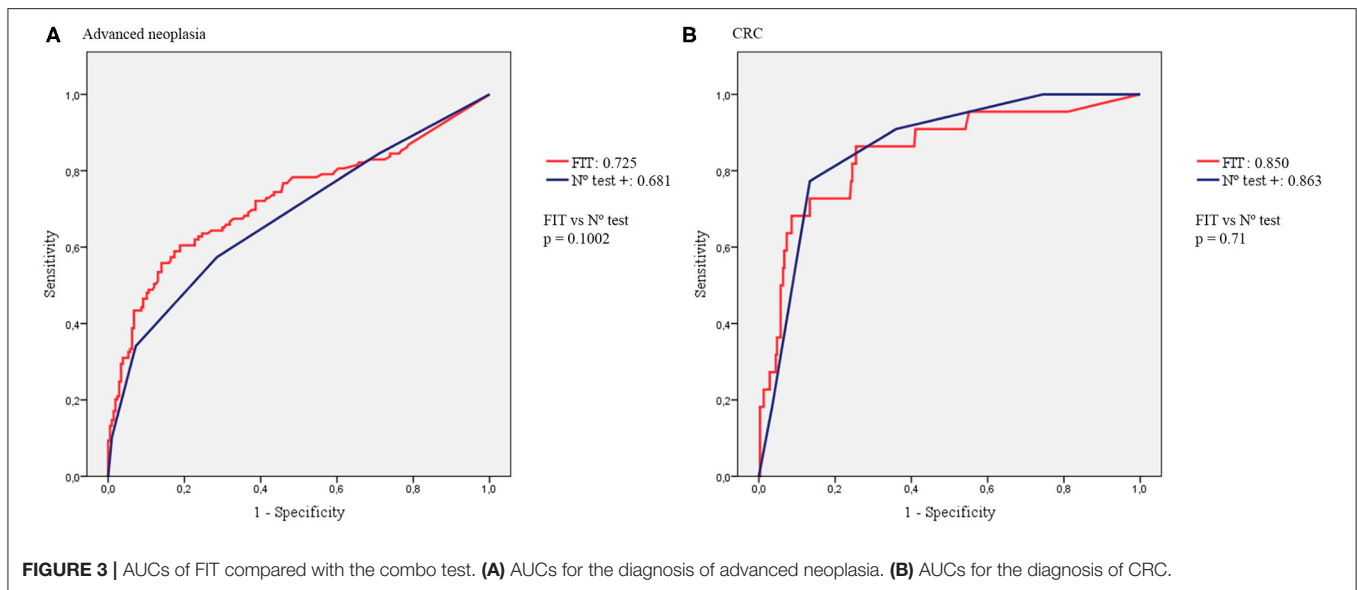
	hHb	hTf	hCp	hLf	Combination of four test
Advanced neoplasia	0.70 (0.641–0.760)	0.625 (0.562–0.698)	0.532 (0.469–0.595)	0.531 (0.466–0.595)	0.681 (0.620–0.741)
CRC	0.783 (0.7–0.865)	0.764 (0.659–0.869)	0.667 (0.574–0.76)	0.575 (0.441–0.710)	0.863 (0.794–0.932)

AUC, Area under receiver operator curve; CI, confidence interval; hHb, human hemoglobin; hTf, human transferrin; hCp, human calprotectin; hLf, human lactoferrin; CRC, colorectal cancer.

In this CRC screening population, FC did not prove to be a useful diagnostic tool, with an AUC < 0.5 and no significant differences found in FC levels between patients with or without

advanced neoplasia. Same conclusion was reported by Hoff et al. in a study performed in a similar population (24). Therefore, adding FC to FIT did not improve the diagnostic accuracy of FIT.





Adding FC to FIT raised slightly the sensitivity of FIT alone, as the highest value of sensitivity of all the possible combinations was reached combining any detectable FIT and FC, but this was paralleled by a low specificity, not improving the NPV of FIT alone. Therefore, adding FC to FIT does not seem to be an adequate strategy to avoid unnecessary colonoscopies in a CRC screening setting. However, it should be taken into consideration that the combination of FIT (with either any detectable value or 5 $\mu\text{g}/\text{gr}$ as cut-offs) with FC was the only strategy detecting all the 22 CRC cases in this cohort (NPV 100%) using the quantitative fecal tests.

Regarding the four biomarker simultaneous semi-qualitative combo test, again hHb was the fecal biomarker with the best diagnostic accuracy with an AUC of 0.7 for advanced neoplasia and 0.783 for CRC, with no significant differences found with the quantitative FIT test. Even combining the four biomarkers, the AUCs were not significantly higher than the AUCs of hHb or quantitative FIT alone. The AUC of FIT compared with the combo test for both advanced neoplasia and CRC diagnoses are represented in **Figure 3**.

Analyzing each biomarker individually, hTf showed an acceptable diagnostic accuracy, both for advanced neoplasia (AUC 0.625) and CRC detection (AUC 0.764). As mentioned before, the AUC of hTf for diagnosis of advanced neoplasia was significantly lower than the AUC of hHb, although this difference was not statistically significant for CRC diagnosis. This may be due to the low number of CRC cases in our cohort ($n = 22$). Similar results were reported by Gies et al. although using a quantitative fecal transferrin test (25). Testing hCp and hLf showed no differences in positivity rates between advanced neoplasia and non-advanced neoplasia patients. Furthermore, both tests had an AUC slightly higher than 0.5. Therefore, they cannot be considered as useful tests in this setting (30). These findings are consistent with previous studies (24, 27). However, it is important to note that using either hHb alone or combined with hTf, 2 CRC would have been underdiagnosed and only the

combination of hHb + hCp (likewise quantitative tests) detected all CRC cases (NPV 100%).

When comparing the quantitative tests with the semi-qualitative tests, the major difference was detected between quantitative FC and the semi-qualitative hCp test, especially for CRC diagnosis, as FC underdiagnosed 8 CRC cases (sensitivity 63.63%), whereas the hCp semi-qualitative test only missed one case (sensitivity 95.45%). Differences in FC levels are commonly found between assays from different manufacturers, increasing the difficulty of obtaining high quality evidence when comparing results of different FC tests (26). Nevertheless, neither of the two calprotectin tests showed an adequate diagnostic accuracy in this setting.

The main limitation of this study is that we have studied a selected population who had previously undergone a FIT and it was positive for a cut-off point of 20 $\mu\text{g}/\text{gr}$. Therefore, the results cannot be truly extrapolated to an average-risk screening population. This design was chosen so that the study could be conducted in parallel with the CRC screening program in our area, in which all the average-risk population undergoing colonoscopy have a previous positive FIT. It is noteworthy to mention, as another limitation, that the FIT used in our study is a different test that the used in the CRC screening program, although both are quantitative immunochemical tests. Further research repeating the same FIT may be necessary to confirm these findings.

Nevertheless, the main strength of the study is that it provides relevant information about the diagnostic accuracy of different fecal biomarkers, for which there is scarce evidence available at the moment, comparing its performance in the same population. Few studies analyzing different biomarkers individually in average risk population have been published so far. We have not found any study comparing the diagnostic accuracy of these four tests and their combinations. Thus, this study provides new data, highlighting the superiority of FIT compared with other biomarkers in this setting.

As a conclusion, in a selected average-risk population with a previous FIT test, fecal occult blood tests appear to be the best fecal biomarkers for the diagnosis of CRC and advanced adenoma. None of the other biomarkers explored, or their possible combinations, showed a better diagnostic accuracy than fecal hemoglobin, detected either with a quantitative FIT test or with a semi-qualitative test. Only fecal transferrin showed an acceptable diagnostic accuracy, a finding that can lead to further investigation in this setting.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by CEICA–Regional Ethical Committee of Aragón. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* (2018) 68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492
- Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* (2017) 66:683–91. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912
- Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet.* (2019) 394:1467–80. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0
- Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol.* (2008) 103:1541–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x
- Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med.* (2002) 137:96–104. doi: 10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00007
- Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* (2013) 369:1106–14. doi: 10.1056/NEJMoa1300720
- Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, Bovo E, Guzzinati S, Baracco S, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut.* (2015) 64:784–90. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307508
- Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut.* (2015) 64:1327–37. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308074
- Navarro M, Hijos G, Ramirez T, Omella I, Carrera-Lasfuentes P, Lanás A. Fecal hemoglobin concentration, a good predictor of risk of advanced colorectal neoplasia in symptomatic and asymptomatic patients. *Front Med.* (2019) 6:91. doi: 10.3389/fmed.2019.00091
- Auge JM, Pellise M, Escudero JM, Hernandez C, Andreu M, Grau J, et al. Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program. *Gastroenterology.* (2014) 147:628–36.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.06.008

AUTHOR CONTRIBUTIONS

ÁL, FG, CS, and AL designed the study, interpreted data, and drafted the manuscript. GH-M collected and analyzed data, and drafted the manuscript. RV, NS, MN, CA, and ML collected data. EC and SA performed the biochemical analysis. All authors have revised the manuscript and have contributed to its intellectual content.

FUNDING

This research received no financial support from any funding agency. CerTest Biotec S.L (Zaragoza, Spain) provided the FOB + Transferrin + Calprotectin + Lactoferrin[®] assays free of charge, as well as the FOB Turbilatex[®] and Calprotectin Turbilatex[®] assays and the ChemWell-T[®] turbidimetry equipment.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank CerTest Biotec S.L for providing the tests needed for conducting this research free of charge.

- Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: an update. *World J Gastroenterol.* (2017) 23:3632–42. doi: 10.3748/wjg.v23.i20.3632
- Imperiale TF, Gruber RN, Stump TE, Emmett TW, Monahan PO. Performance characteristics of fecal immunochemical tests for colorectal cancer and advanced adenomatous polyps: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* (2019) 170:319–29. doi: 10.7326/M18-2390
- Mikkelsen EM, Thomsen MK, Tybjerg J, Friis-Hansen L, Andersen B, Jorgensen JCR, et al. Colonoscopy-related complications in a nationwide immunochemical fecal occult blood test-based colorectal cancer screening program. *Clin Epidemiol.* (2018) 10:1649–55. doi: 10.2147/CLEP.S181204
- Jen HH, Hsu CY, Chen SL, Yen AM, Chiu SY, Fann JC, et al. Rolling-out screening volume affecting compliance rate and waiting time of FIT-based colonoscopy. *J Clin Gastroenterol.* (2018) 52:821–7. doi: 10.1097/MCG.0000000000000955
- Selby K, Levine EH, Doan C, Gies A, Brenner H, Quesenberry C, et al. Effect of sex, age, and positivity threshold on fecal immunochemical test accuracy: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* (2019) 157:1494–505. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.023
- Wieten E, Schreuders EH, Nieuwenburg SA, Hansen BE, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, et al. Effects of increasing screening age and fecal hemoglobin cutoff concentrations in a colorectal cancer screening program. *Clin Gastroenterol Hepatol.* (2016) 14:1771–7. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.016
- van Roon AH, Wilschut JA, Hol L, van Ballegooijen M, Reijerink JC, t Mannetje H, et al. Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance. *Clin Gastroenterol Hepatol.* (2011) 9:333–9. doi: 10.1016/j.cgh.2010.12.012
- Kapidzic A, van Roon AH, van Leerdam ME, van Vuuren AJ, van Ballegooijen M, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Attendance and diagnostic yield of repeated two-sample faecal immunochemical test screening for colorectal cancer. *Gut.* (2017) 66:118–23. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308957
- Reenaers C, Bossuyt P, Hindryckx P, Vanpoucke H, Cremer A, Baert F. Expert opinion for use of faecal calprotectin in diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease in daily clinical practice. *United Eur Gastroenterol J.* (2018) 6:1117–25. doi: 10.1177/2050640618784046
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Faecal Calprotectin Diagnostic Test for Inflammatory Diseases of the Bowel. Diagnostic Guidance (DG11) (October 2013)* (November 6, 2018). Available online at: <http://www.nice.org.uk/guidance/dg11> (accessed December 20, 2020).

21. Turvill J, Aghahoseini A, Sivarajasingham N, Abbas K, Choudhry M, Polyzois K, et al. Faecal calprotectin in patients with suspected colorectal cancer: a diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract.* (2016) 66:e499–506. doi: 10.3399/bjgp16X685645
 22. Mowat C, Digby J, Strachan JA, Wilson R, Carey FA, Fraser CG, et al. Faecal haemoglobin and faecal calprotectin as indicators of bowel disease in patients presenting to primary care with bowel symptoms. *Gut.* (2016) 65:1463–9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309579
 23. Widlak MM, Thomas CL, Thomas MG, Tomkins C, Smith S, O'Connell N, et al. Diagnostic accuracy of faecal biomarkers in detecting colorectal cancer and adenoma in symptomatic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* (2017) 45:354–63. doi: 10.1111/apt.13865
 24. Hoff G, Grotmol T, Thiis-Evensen E, Bretthauer M, Gondal G, Vatn MH. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT). *Gut.* (2004) 53:1329–33. doi: 10.1136/gut.2004.039032
 25. Gies A, Cuk K, Schrotz-King P, Brenner H. Fecal immunochemical test for hemoglobin in combination with fecal transferrin in colorectal cancer screening. *United Eur Gastroenterol J.* (2018) 6:1223–31. doi: 10.1177/2050640618784053
 26. Laserna-Mendieta EJ, Lucendo AJ. Faecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: a review focused on meta-analyses and routine usage limitations. *Clin Chem Lab Med.* (2019) 57:1295–307. doi: 10.1515/cclm-2018-1063
 27. Hirata I, Hoshimoto M, Saito O, Kayazawa M, Nishikawa T, Murano M, et al. Usefulness of fecal lactoferrin and hemoglobin in diagnosis of colorectal diseases. *World J Gastroenterol.* (2007) 13:1569–74. doi: 10.3748/wjg.v13.i10.1569
 28. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Kaltenbach T, et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* (2020) 115:415–34. doi: 10.14309/ajg.0000000000000544
 29. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* (1988) 44:837–45. doi: 10.2307/2531595
 30. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol.* (2010) 5:1315–6. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ec173d
- Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
- Copyright © 2021 Hijos-Mallada, Lué, Velamazán, Saura, Abril, Lorenzo, Navarro, Chueca, Arechavaleta, Gomollón, Lanas and Sostres. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Capítulo 3: Validación de un test rápido que detecta 4 marcadores fecales en pacientes con EII conocida.

3.1 Metodología

Estudio observacional prospectivo incluyendo de forma consecutiva pacientes con EII conocida a los que se había programado una colonoscopia como parte del seguimiento de su enfermedad, en el área de salud del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Se incluyeron pacientes mayores de edad, con diagnóstico establecido de EII (tanto pacientes con EC como con CU), en el periodo entre marzo y noviembre de 2019. Se incluyó cualquier paciente con estos criterios independientemente del tiempo de evolución, presencia de actividad clínica, tratamiento activo o cirugía previa. El método de reclutamiento y obtención de muestras fecales fue idéntico al descrito para los *capítulos 1 y 2* de esta tesis: se contactó con los pacientes una semana antes de la cita de la colonoscopia para informarles acerca del estudio, si aceptaban participar debían recoger una muestra fecal antes de comenzar con la preparación y traerla al hospital el día de la exploración. Se excluyó del análisis a pacientes cuya muestra fecal no se pudo analizar o aquellos en los que la preparación hacía imposible descartar con seguridad la presencia de actividad inflamatoria endoscópica.

En esta cohorte, decidimos analizar únicamente el test rápido ya evaluado en el *capítulo 2* en población de cribado, es decir, un test basado en inmunocromatografía de flujo lateral que detecta de forma simultánea e inmediata SOHi, CF, TF y LF. Los puntos de corte establecidos son 5,1 $\mu\text{gr/gr}$ para SOHi, 0,4 $\mu\text{gr/gr}$ para TF, 50 $\mu\text{gr/gr}$ para CF y 10 $\mu\text{gr/gr}$ para LF. La decisión de analizar únicamente este test rápido y no determinar test de SOHi o CF cuantitativos se basó en que en esta población la CF cuantitativa ya está ampliamente validada como marcador no invasivo de actividad endoscópica, con puntos de corte y aplicaciones bien establecidas (6). En estos pacientes crónicos que precisan un seguimiento a largo plazo, nuestra intención fue validar un test rápido que permitiera facilitar su seguimiento, pudiendo los pacientes realizar esta determinación incluso en su domicilio.

La variable resultado del estudio fue la presencia de actividad endoscópica. Para definirla, se utilizaron escalas endoscópicas validadas. En pacientes con CU se utilizó el índice de Mayo endoscópico considerando actividad endoscópica los valores Mayo 1 – 3 (1: actividad leve / 2: actividad moderada / 3: actividad grave) y ausencia de la misma una puntuación Mayo 0 (7). En pacientes con EC se utilizó la escala SES-CD, considerando una puntuación < 3 ausencia de actividad, valores iguales o superiores se clasificaron como actividad endoscópica (3-8: actividad leve / 9-12: actividad moderada / > 12: actividad grave) (8). Para pacientes con EC con cirugía previa, se utilizó el índice de Rutgeers considerando las puntuaciones > i1 actividad endoscópica (9).

Se analizó el rendimiento diagnóstico en forma de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y ABC para cada marcador del test rápido y la combinación de los cuatro, para el diagnóstico de actividad endoscópica. Se calcularon estos resultados para toda la cohorte y estratificados por diagnóstico (EC y CU).

3.2 Resultados

En total se incluyeron 106 pacientes con EII conocida, de los que disponíamos de resultados de colonoscopia y del test rápido. La media de edad fue de 51,5 años y el 56,7% (60/106) fueron mujeres. Entre los pacientes incluidos, 54 (50,9%) estaban diagnosticados de CU y 52 (49,1%) de EC. La mayoría eran casos de larga evolución, con una duración media de la enfermedad desde el diagnóstico de 14,4 años.

Se detectó actividad endoscópica en un 39% (42/106) de los pacientes: 17 (16%) con actividad leve, 20 (18%) actividad moderada y 5 (5%) actividad grave. La presencia de actividad endoscópica fue significativamente más frecuente ($p = 0,011$) en pacientes con EC (27/52, 51,9%) que en pacientes con CU (15/54, 27,7%).

Los resultados y rendimiento diagnóstico de los 4 marcadores del test rápido se resumen en la Tabla 2. Estos resultados, estratificados por diagnóstico, se presentan más adelante en el manuscrito original (Table 3).

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico de los 4 marcadores del test rápido.

Marcador	Positividad	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	ABC (IC 95%)
CF	78,3%	97,6%	34,4%	49,4%	95,7%	0,660 (0,596 - 0,723)
LF	26,4%	54,8%	92,2%	82,1%	75,6%	0,734 (0,651 - 0,818)
SOHi	31,1%	59,5%	87,5%	75,8%	76,7%	0,735 (0,649 - 0,820)
TF	25,4%	45,2%	87,5%	70,4%	70,9%	0,664 (0,577 - 0,750)







Los resultados globales del test rápido se han valorado atendiendo al número de test positivos (manuscrito original – Table 4, 5 / Figure 1). Un total de 19 pacientes (17,9%) tuvieron un resultado negativo en los 4 marcadores y ninguno de ellos fue diagnosticado de actividad endoscópica (sensibilidad y VPN 100%). Por otra parte, 13 pacientes (12,3%) obtuvieron un resultado positivo en los 4 marcadores y todos ellos presentaban actividad endoscópica (especificidad y VPP 100%). Puntos de corte intermedios (≥ 2 test, ≥ 3 test) obtuvieron valores crecientes de especificidad (78,1% y 93,7%) y decrecientes de sensibilidad (73,8%, 54,8%).

El ABC del test rápido (valorada según los 4 posibles puntos de corte) fue de 0,845 (IC 95% 0,771 – 0,920), significativamente superior a la de cualquiera de los 4 marcadores que componen el test. No hubo diferencias en el ABC del test rápido comparando pacientes con CU (ABC 0,868 - IC 95% 0,756-0,979) con pacientes con EC (ABC 0,841 - IC 95% 0,737-0,945).

Aunque se demostró una relación significativa entre el número de marcadores positivos y el diagnóstico de actividad endoscópica ($p < 0,001$), esta relación no se demostró con la gravedad de esta actividad endoscópica valorándola en los 42 pacientes con actividad ($p = 0,94$).

Article

A Patient Self-Made Point-of-Care Fecal Test Improves Diagnostic Accuracy Compared with Fecal Calprotectin Alone in Inflammatory Bowel Disease Patients

Gonzalo Hijos-Mallada ^{1,2,*} , Raul Velamazán ^{1,2}, Raúl Martí ³, Eduardo Chueca ^{2,4} ,
Samantha Arechavaleta ^{2,4} , Alberto Lué ^{1,2} , Fernando Gomollón ^{1,2,3,4} , Angel Lanas ^{1,2,3,4} 
and Carlos Sostres ^{1,2}

¹ Department of Gastroenterology, University Hospital “Lozano Blesa”, 50009 Zaragoza, Spain; raulvs92@gmail.com (R.V.); alberto.lue@hotmail.com (A.L.); fgomollon@gmail.com (F.G.); angel.lanas@gmail.com (A.L.); carlossostres@gmail.com (C.S.)

² Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), 50009 Zaragoza, Spain; educhueca@gmail.com (E.C.); samantha.arechavaleta@gmail.com (S.A.)

³ Department of Medicine, University of Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain; raulmm94@hotmail.com

⁴ CIBERehd, 28029 Madrid, Spain

* Correspondence: gonzahijos@gmail.com; Tel.: +34-976-765-700



Citation: Hijos-Mallada, G.; Velamazán, R.; Martí, R.; Chueca, E.; Arechavaleta, S.; Lué, A.; Gomollón, F.; Lanas, A.; Sostres, C. A Patient Self-Made Point-of-Care Fecal Test Improves Diagnostic Accuracy Compared with Fecal Calprotectin Alone in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Diagnostics* **2021**, *11*, 2323. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122323>

Academic Editor: Joaquin Cubiella

Received: 12 November 2021

Accepted: 7 December 2021

Published: 10 December 2021

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Abstract: Background: Monitoring inflammatory bowel disease patients may be challenging. Fecal calprotectin is one of the most performed tests. Other fecal biomarkers are less used in clinical practice. Rapid fecal tests that could be performed by patients may be a useful strategy to closely monitor disease activity. Methods: We performed a prospective observational study including consecutive inflammatory bowel disease patients referred for colonoscopy in a single center. Certest FOB + Transferrin + Calprotectin + Lactoferrin® (Certest Biotec S.L, Zaragoza, Spain), a one-step point-of-care test which simultaneously detects these four biomarkers was performed. Endoscopic inflammatory activity was defined using the Mayo score (≥ 1) in ulcerative colitis, SES-CD (> 3) and Rutgeerts scores (≥ 1) for Crohn’s disease. Results: Out of a total of 106 patients (56.5% female, mean age 51 years), 54 (50.9%) were diagnosed with ulcerative colitis and 52 (49.1%) with Crohn’s disease. Endoscopic activity was detected in 42 patients (39.0%). Fecal calprotectin provided the best sensitivity (97.6%), with limited specificity (34.4%). Compared to calprotectin, the other 3 fecal biomarkers showed better specificity (87.5–92.1%) and lower sensitivity (45.2–59.5%). Patients with a negative result in all biomarkers (19/106—17.9%) had 100% (CI 95% 97.4–100) negative predictive value, while patients with the 4 biomarkers positive (13/106—12.3%) had 100% (CI 95% 96.1–100) positive predictive value of endoscopic inflammatory activity. AUROC of this 4 biomarker point-of-care test was 0.845 (95% CI 0.771–0.920), significantly higher than the AUROCs of any of the 4 biomarkers. Conclusions: This test may be a useful strategy to monitor inflammatory activity in clinical practice by excluding or prioritizing patients in need of a colonoscopy.

Keywords: fecal immunochemical test; fecal calprotectin; fecal lactoferrin; fecal transferrin; rapid fecal tests; ulcerative colitis; Crohn’s disease



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The incidences of both ulcerative colitis (UC) and Crohn’s disease (CD) are increasing worldwide [1–3]. Some aspects make the assessment of patients with IBD difficult. Firstly, UC and CD are chronic and progressive diseases that show different patterns, with marked heterogeneity in inflammatory activity as well as symptomatic burden and response to treatments, between patients and within the same patient over time [4]. Secondly, IBD patients may present with a wide variety of symptoms, which do not correlate well with inflammatory activity [5]. Finally, the non-invasive surrogate markers available do not have an exact correlation with gastrointestinal inflammation. As a result, in a relevant percentage

of symptomatic IBD patients, performing a colonoscopy is necessary as mucosal healing has been associated with improved clinical outcomes (long-term remission, avoidance of surgery, and reduction in hospitalization) [6]. However, endoscopy is invasive, costly, and sometimes poorly accepted by patients, so reliable noninvasive biomarkers are necessary for disease monitoring.

Concerning fecal biomarkers, fecal calprotectin is an antimicrobial protein derived predominantly from neutrophils. It is a useful surrogate marker of gastrointestinal inflammation, significantly validated to discriminate functional from organic gastrointestinal disease [7,8]. Fecal calprotectin levels have been found to correlate with clinical, endoscopic and histological activity in UC [9] and CD [10], so currently it is the most commonly used fecal biomarker in this setting [11]. Nevertheless, despite the widespread availability of fecal calprotectin in the United States, only 2–5% of patients with UC undergo testing in routine practice [12].

Fecal occult blood tests are widely used for diagnosing colorectal cancer and precancerous lesions, in both population-based screening programs in average-risk population and in symptomatic patients [13]. Its diagnostic yield for detecting inflammatory activity in IBD is less established, although some studies have shown better outputs when calprotectin is associated with fecal hemoglobin [14–16]. Another marker of occult gastrointestinal bleeding is fecal transferrin, which is believed to be more stable in feces than hemoglobin. Therefore, it has been suggested that it may be a more sensitive marker, especially for lesions located in the proximal colon [17]. Its role in IBD monitoring has not yet been studied. Fecal lactoferrin, similar to calprotectin, has mainly been used to evaluate the inflammatory activity of IBD patients [18]. It is less used in clinical practice owing to its lower sensitivity and scarce evidence compared with fecal calprotectin [19].

In the last few years, the patient's convenience has become increasingly relevant. Because of that, rapid point-of-care fecal tests based on noninvasive biomarkers have been emerging [16,20]. Due to their simple use and interpretation, these tests may be used in outpatient clinics, giving immediate results, or even by patients themselves. This could be an even more useful approach in present times, as minimizing hospital visits and endoscopic examinations are recommended strategies in the current COVID-19 pandemic. Studies show different levels of acceptance of these tests [21,22].

There is scarce evidence in the literature about the diagnostic accuracy of rapid fecal tests combining different biomarkers in IBD patients. In this study, we analyze the diagnostic accuracy of "FOB + Transferrin + Calprotectin + Lactoferrin[®] (Certest Biotec S.L, Zaragoza, Spain)", a one-step combo card fecal test for the simultaneous semi-qualitative detection of haemoglobin, transferrin, calprotectin and lactoferrin in fecal samples of IBD patients.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

We performed a single-center, prospective observational study, enrolling consecutive and independent IBD patients who underwent a follow-up colonoscopy from the health area of University Hospital "Lozano Blesa" (Zaragoza, Spain) between March and November 2019.

The patients were contacted one week before colonoscopy to be informed about the study. If they agreed to participate, they were asked to collect a stool sample 24 h before starting colonic preparation, to keep it refrigerated, and to bring it to the hospital at the date of the colonoscopy.

Patients older than 90 or younger than 18 who brought an invalid stool sample or presented inadequate colon preparation, which made ruling out the presence of endoscopic activity unfeasible were excluded from the final analysis.

2.2. Fecal Tests

The test that we performed on the stool samples was “FOB + Transferrin + Calprotectin + Lactoferrin[®] (Certest Biotec S.L, Zaragoza, Spain)” a one-step coloured chromatographic immunoassay for the simultaneous semi-qualitative detection of human haemoglobin (Hb), human transferrin (Tf), human calprotectin (Cp) and human lactoferrin (Lf). The cut-off values of the test are 5.1 µg/g for Hb, 0.4 µg/g for Tf, 50 µg/g for Cp and 10 µg/g for Lf. This test is easy to perform. In brief, the stick of the test kit is used to take a sufficient fecal sample, which is mixed with a diluent in the collection tube. Following this procedure, four drops of the solution should be dropped in a circular window for each biomarker in the test cartridge, and lateral migration of the sample leads to formation of control and test lines. The result is provided in 10 min. The test was performed and read by trained investigators, blinded to clinical information and the colonoscopy results of the patients

2.3. Colonoscopy and Definitions

We defined the inflammatory activity according to validated endoscopic scores. For UC we used the endoscopic Mayo score [23]. We considered endoscopic activity grades 1–3 (Mayo 1: mild activity, Mayo 2: moderate activity, Mayo 3: severe activity), and absence of endoscopic activity grade 0. For patients with CD, we used SES-CD [24] considering endoscopic activity having 3 or more points (3–8 points: mild activity, 9–12 points: moderate activity, >12 points: severe activity) and the absence of endoscopic activity having less than 3 points. Finally, for patients with CD with previous surgery, we used the Rutgeerts score [25] considering activity grade 1–4 and the absence of endoscopic activity grade 0.

2.4. Statistics

A descriptive analysis of the patients included was performed. The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess if continuous variables followed a normal distribution. Continuous variables were presented as mean with standard deviation or median with interquartile range. Qualitative variables were described with frequencies and percentages. Chi-square was used to evaluate the relationship between qualitative variables.

Sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), positive predictive value (PPV) and area under receiver operator curve (AUROC) were calculated with confidence interval 95% for each biomarker, for the diagnosis of endoscopic inflammatory activity. These figures were calculated for the whole cohort and also stratified by the diagnosis (UC and CD). The method of DeLong et al. [26] was used to assess the statistical significance of the differences between AUROCs. SPSS version 26 (IBM Corporation[®]), MedCalc version 13.3 (MedCalc Software[®]) and EPIDAT 3.1[®] were used for statistical analysis

2.5. Ethics

The study design was reviewed and approved by the local ethics committee (CEICA—Regional Ethical Committee of Aragón—PI17/0172, approved on 10 May 2017). All subjects gave informed written consent preceding their participation in the study.

3. Results

3.1. Baseline Characteristics

A total of 125 patients were contacted, of whom 117 agreed to participate in the study (93.6% participation rate). Eleven patients were excluded due to exclusion criteria (4 due to insufficient bowel preparation and 7 because of an invalid stool sample). Thus, 106 participants were included in the final analysis. Population baseline characteristics are shown in Table 1.

Table 1. Population baseline characteristics.

	IBD	UC	CD
Number of patients	106	54 (50.9%)	52 (49.1%)
Sex			
Female	60 (56.7%)	31 (57.4%)	29 (55.7%)
Male	46 (43.3%)	23 (42.6%)	23 (44.3%)
Age (years)	51.5 (SD 12.3)	52.5 (SD 11.4)	49.5 (SD 12.9)
Duration of disease (years)	14.4 (SD 9.1)	13 (SD 8.5)	16 (SD 9.6)
Smokers			
No/past use	80 (75.4%)	47 (87.0%)	33 (63.4%)
Current	26 (24.6%)	7 (13.0%)	19 (36.6%)

IBD: Inflammatory bowel disease, UC: Ulcerative colitis, CD: Crohn's disease. SD: standard deviation.

3.2. Colonoscopy Findings and Fecal Test

Endoscopic inflammatory activity was detected in 42 (39.0%) patients: 17 (16.0%) had mild activity, 20 (18.0%) moderate activity and 5 (5.0%) patients had severe activity. Mucosal healing was identified in 64 (61.0%) patients.

Regarding UC population, 15 (27.7%) patients presented endoscopic activity: 6 (11.1%) had mild activity, 8 (14.8%) moderate activity and finally 1 (1.8%) had severe activity. On the other hand, 27 (51.9%) CD patients presented activity in the endoscopic evaluation, 11 (21.2%) mild activity, 12 (23.0%) moderate activity and 4 (7.6%) severe activity. Significantly more patients with CD presented endoscopic activity ($p = 0.011$).

The positivity rates of the 4 biomarkers were 78.3% for Cp, 26.4% for Lf, 31.1% for Hb and 25.4% for Tf. A total of 17.9% (19/106) of patients had a negative result in the four tests, whereas 12.3% (13/106) had positive results in the four biomarkers.

3.3. Diagnostic Accuracy of Fecal Tests

Table 2 summarizes the results and diagnostic accuracy of each fecal biomarker in all the patients included in the study. These results, stratified by disease, are shown in Table 3.

Table 2. Results and diagnostic accuracy of the 4 independent biomarkers.

All Patients ($n = 106$)	Cp	Lf	Hb	Tf
True Positives	41	23	25	19
False Positives	42	5	8	8
True Negatives	22	59	56	56
False Negatives	1	19	17	23
Sensitivity (IC 95%)	97.6% (91.8–100)	54.8% (38.5–71)	59.5% (43.5–75.6%)	45.2% (29–61.5)
Specificity (IC 95%)	34.4% (22–46.8)	92.2% (84.8–99.5)	87.5% (78.6–96.4)	87.5% (78.6–96.4)
PPV (IC 95%)	49.4% (38–60.7)	82.1% (66.2–98.1)	75.8% (59.6–91.9)	70.4% (51.3–89.5)
NPV (IC 95%)	95.7% (85.1–100)	75.6% (65.5–85.8)	76.7% (66.3–87.1)	70.9% (60.2–81.5)

Cp: calprotectin; Lf: lactoferrin; Hb: haemoglobin; Tf: transferrin; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

Table 4 summarizes the diagnostic accuracy of the combination of the 4 biomarkers according to the number of positive results. Table 5 shows this information stratified by diagnosis.

Figure 1 shows the distribution of patients with or without endoscopic activity regarding the number of positive tests of the combined rapid test.

The AUROC for the diagnosis of inflammatory activity of the combination of the 4 fecal biomarkers in the whole cohort was 0.845 (95%CI 0.771–0.920). The AUROC for the diagnosis of inflammatory activity in the UC subgroup was 0.868 (95%CI 0.756–0.979),

while in the CD subgroup it was 0.841 (95%CI 0.737–0.945). No significant differences were found comparing the AUROCs of the combo test between both diagnoses ($p = 0.7$). The AUROC of the combination of the 4 fecal biomarkers for the diagnosis of endoscopic inflammatory activity is represented in Figure 2.

Table 3. Results and diagnostic accuracy of the 4 independent biomarkers stratified by diagnosis (Crohn’s disease and ulcerative colitis).

Ulcerative Colitis (n = 54)	Cp	Lf	Hb	Tf
True Positives	14	10	9	8
False Positives	27	1	5	6
True Negatives	12	38	34	33
False Negatives	1	5	6	7
Sensitivity (IC 95%)	93.3% (77.4–100)	66.7% (39.5–93.9)	60% (31.2–88.1)	53.3% (24.8–81.9)
Specificity (IC 95%)	30.8% (15–46.5)	97.4% (91.2–100)	87.2% (75.4–99)	84.6% (72–97.2)
PPV (IC 95%)	34.1% (18.4–49.9)	90.9% (69.4–100)	64.3% (35.6–93)	57.1% (27.6–86.6)
NPV (IC 95%)	92.3% (74–100)	88.4% (77.6–99.1)	85% (72.7–97.3)	82.5% (69.5–95.5)
Crohn’s disease (n = 52)	Cp	Lf	Hb	Tf
True Positives	27	13	16	11
False Positives	15	4	3	2
True Negatives	10	21	22	23
False Negatives	0	14	11	16
Sensitivity (IC 95%)	100% (98.1–100)	48.1% (27.4–68.8)	59.3% (38.9–79.6)	40.7% (20.4–61.1)
Specificity (IC 95%)	40% (18.8–61.2)	84% (67.6–100)	88% (73.3–100)	92% (79.4–100)
PPV (IC 95%)	64.3% (48.6–78)	76.5% (53.4–99.6)	84.2% (65.2–100)	84.6% (61.2–100)
NPV (IC 95%)	100% (95–100)	60% (42.3–77.6)	66.7% (49.1–84.3)	59% (42.2–75.7)

Cp: calprotectin; Lf: lactoferrin; Hb: haemoglobin; Tf: transferrin; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

Table 4. Results and diagnostic accuracy of the combined rapid fecal test, considering the four possible cut-offs according to the number of positive tests.

All Patients (n = 106)	≥1 Test	≥2 Tests	≥3 Tests	4 Tests
True Positives	42	31	23	13
False Positives	45	14	4	0
True Negatives	19	50	60	64
False Negatives	0	11	19	29
Sensitivity (IC 95%)	100% (98.8–100)	73.8% (59.3–88.3)	54.8% (38.5–71)	30.9% (15.8–46.1)
Specificity (IC 95%)	29.7% (17.7–41.7)	78.1% (67.2–89)	93.7% (87.1–100)	100% (99.2–100)
PPV (IC 95%)	48.3% (37.2–59.3)	68.9% (54.2–83.5)	85.2% (69.9–100)	100% (96.1–100)
NPV (IC 95%)	100% (97.4–100)	82% (71.5–92.4)	75.9% (65.9–86)	68.8% (58.9–78.8)

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

Table 5. Results and diagnostic accuracy of the combined rapid fecal test, considering the four possible cut-offs according to the number of positive tests, stratified by diagnosis (Crohn’s disease and ulcerative colitis).

Ulcerative Colitis (n = 54)	≥1 Test	≥2 Tests	≥3 Tests	4 Tests
True Positives	15	12	9	5
False Positives	29	9	2	0
True Negatives	10	30	37	39
False Negatives	0	3	6	10
Sensitivity (IC 95%)	100% (96.7–100)	80% (56.4–100)	60% (31.9–88.1)	33.3% (6.1–60.5)
Specificity (IC 95%)	25.6% (10.6–40.6)	76.9% (62.4–91.4)	94.9% (86.7–100)	100% (98.7–100)
PPV (IC 95%)	34.1% (19–49.2)	57.1% (33.6–80.7)	81.8% (54.5–100)	100% (90–100)
NPV (IC 95%)	100% (95–100)	90.9% (79.6–100)	86% (74.5–97.6)	79.6% (67.3–91.9)

Crohn’s disease (n = 52)	≥1 test	≥2 tests	≥3 tests	4 tests
True Positives	27	19	14	8
False Positives	16	5	2	0
True Negatives	9	20	23	25
False Negatives	0	8	13	19
Sensitivity (IC 95%)	100% (98.1–100)	70.4% (51.3–89.4)	51.9% (31.1–72.5)	29.6% (10.5–48.7)
Specificity (IC 95%)	36% (15.2–56.7)	80% (62.3–97.7)	92% (79.4–100)	100% (98–100)
PPV (IC 95%)	62.8% (47.2–78.4)	79.2% (60.8–97.5)	87.5% (68.2–100)	100% (93.7–100)
NPV (IC 95%)	100% (94.4–100)	71.4% (52.9–89.9)	63.9% (46.8–81)	56.8% (41–72.6)

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

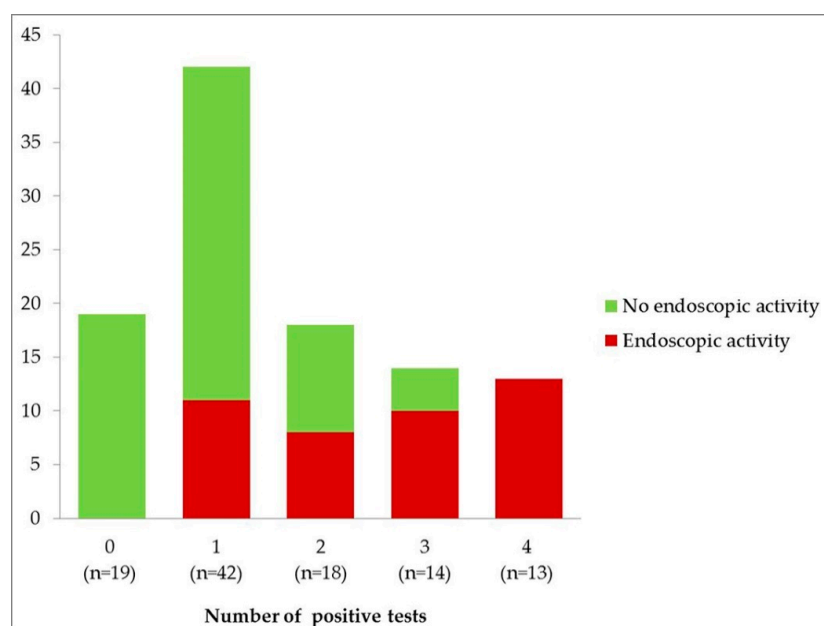


Figure 1. Number of patients with or without endoscopic activity according to the number of positive fecal tests.

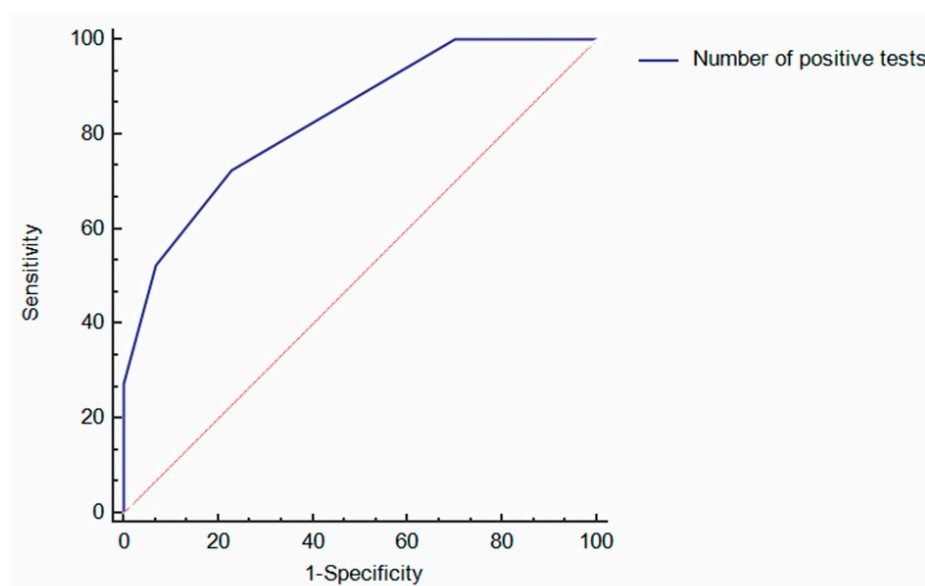


Figure 2. Area under receiver operation curve (AUROC) of the combo test for the diagnosis of inflammatory activity.

The AUROCs for the diagnosis of inflammatory activity of each biomarker in the whole cohort were: Cp 0.660 (95%CI 0.596–0.723), Lf 0.734 (95%CI 0.651–0.818), Hb 0.735 (95%CI 0.649–0.820), and Tf 0.664 (0.577–0.750). The AUROC of the combined rapid test was significantly higher than the AUROCs of any of the four biomarkers ($p < 0.001$). However, no significant differences were found when comparing the AUROCs of each biomarker individually.

In addition, we analyzed the relationship between the number of positive biomarkers and the severity of the endoscopic activity. Analyzing all the patients included in the study, we found significant association ($p < 0.01$) between the number of positive tests and the degree of activity detected. However, taking into account only the patients diagnosed with endoscopic activity ($n = 42$), the number of positive biomarkers was not related to the severity of endoscopic activity ($p = 0.94$).

4. Discussion

IBD monitoring may be challenging due to its irregular clinical course and the occasional presence of functional symptoms. Although colonoscopy continues to be the gold standard for the evaluation of mucosal healing, it is sometimes poorly tolerated by IBD patients, and carries a non-negligible risk of complications as well as an economic burden. In addition, the current COVID-19 pandemic has complicated the monitoring of all chronic diseases, including IBD patients. In a great number of European hospitals, avoiding or reducing the number of hospital visits has become one of the main strategies to minimize the risk of infection in most immunodeficient IBD patients [27]. Telemedicine has gained importance in this issue and has probably come to stay in the next few years. In this context, easy non-invasive tests like the one explored in our study, which can be performed by patients themselves, could be a useful strategy.

In this study, we have evaluated the association between 4 fecal biomarkers and the direct assessment of mucosal inflammation by colonoscopy in a cohort of IBD patients.

Regarding the diagnostic yield of each biomarker, Cp provided the best sensitivity (97.6%) and NPV (95.6%) outcomes. These figures are similar to the results of other studies with the same cut-off point of 50 $\mu\text{g/g}$, and offer a higher sensitivity than that reported in other studies using thresholds of 100–250 $\mu\text{g/g}$ [7,10]. Given its high sensitivity and NPV, Cp performed well as a screening biomarker for endoscopic activity in our cohort, but it yielded low PPV (49.4%) and specificity (34.4%) (Table 2). Only one patient with negative Cp showed endoscopic activity, namely a UC patient with endoscopic Mayo 2,

and 2 positive fecal tests (transferrin and hemoglobin), so probably microscopic mucosal bleeding was predominant. However, it should be noted that the AUROC of the Cp test was only 0.66, far worse than the data reported in most studies analyzing diagnostic accuracy of fecal calprotectin in IBD patients. This is probably related to the fact that the majority of calprotectin assays analyzed in these patients were quantitative ELISA tests, so sensitivity and specificity varied depending on the cut-off chosen [7]. Evidence regarding diagnostic accuracy of rapid qualitative fecal tests is less available, but one study with a similar design reported and AUROC of 0.75 using a rapid semi-quantitative calprotectin assay with three possible cut-offs (50 µg/g, 50–200 µg/g and >200 µg/g) [20]. With a cut-off of 50 µg/g, this rapid calprotectin test showed a sensitivity of 93% and specificity of 34%, almost identical to the results of our Cp test [28]. Concerning the other fecal biomarkers, Lf, Hb and Tf showed worse sensitivity and NPV, but provided better specificity (92.2%, 87.5%, 87.5%) and PPV (82.1%, 75.8%, 70.4%) compared to Cp (Table 2). A potential improvement in the diagnostic accuracy of a combination of these markers with Cp due to their higher specificity has already been suggested by previous studies [14–16,19].

In the subpopulation analysis, Cp had similar results in both UC and CD while Lf, as has been reported before [19], got slightly better results in the UC subpopulation (Table 3). Analyzing the combination of these 2 inflammatory biomarkers (Cp + Lf) in the whole cohort, 23 patients had negative results in both biomarkers and only one was diagnosed with inflammatory activity (NPV 95.6%). Both tests were positive in 28 patients, 5 of them with evidence of mucosal healing (PPV 82.1%).

Regarding the combination of the 4 biomarkers, the extreme test results (having all or no positive tests) had the best statistical outcomes. In case of 0 positive tests, the NPV was 100%, as 19 patients obtained that result and all of them were in endoscopic remission. On the other hand, 13 patients in our study received positive results in the four fecal tests and all of them presented endoscopic activity, which means a 100% PPV. When analyzing the intermediate results, considering the four possible cut-offs of the combined test according to the number of positive biomarkers, sensitivity and NPV decreased in parallel with the number of positive tests; whereas specificity and PPV increased in a similar way (Table 4).

These results would lead to reconsider performing the endoscopic evaluation in up to 19 patients who obtained 0 positive biomarkers, which would mean avoiding 17.9% (19/106) of all colonoscopies. In the remaining patients, the rapid fecal test could be useful to prioritize the need for a colonoscopy, taking into account the number of positive biomarkers. Those with 4 positive biomarkers (12.2%—13/106) could have been prioritized as all of them were later diagnosed with endoscopic activity. In patients with intermediate results (1–3 positive biomarkers) the rapid fecal test could be a useful tool to integrate into daily clinical practice to help the practitioner to prioritize the need for endoscopic evaluation or step up therapy, taking into account other parameters used in clinical practice [8,16].

Finally, we have found that there is no connection between the number of positive biomarkers and the severity of endoscopic activity when only considering the patients with endoscopic activity ($p = 0.94$), but this result was probably influenced by the low number of patients with different grades of severity (17 mild, 20 moderate and 5 severe).

Regarding the limitations of this study, it must be pointed out that the Cp cut-off (50 µg/g) was lower than the most commonly used thresholds in clinical practice for IBD monitoring [9,10], which has led to low specificity, PPV and AUROC values. Although the combination with the other three biomarkers provided a high diagnostic accuracy for the diagnosis of inflammatory activity, it can be hypothesized that increasing this cut-off or adding a quantitative Cp test could improve this result. This may lead to future investigation in this setting. Furthermore, we have included a limited number of participants ($n = 106$). Despite this fact, the test showed a noteworthy diagnostic accuracy with high AUROC, as well as high PPV and NPV values in patients with combined positivity or negativity of the four biomarkers. The low sample size probably conditioned the absence of connection between the number of positive biomarkers and the severity of the endoscopic activity. Another limitation was the lack of histological samples in all the patients, which

appears to be the most objective evidence of absence of inflammatory activity and what best correlates with a good prognosis in IBD patients [29]. We solved that issue by accurately using the inflammatory endoscopic scales: Mayo, SES-CD, and Rutgeerts.

5. Conclusions

This test may be a useful strategy to monitor the inflammatory activity of IBD patients in clinical practice. The positivity or negativity of all biomarkers (detected in more than 30% of patients) yielded a high diagnostic accuracy, and the intermediate results provided acceptable NPV and PPV although these results did not correlate with the severity of the endoscopic activity. This test could be used at home by patients themselves reducing the number of outpatient visits and potentially improving their follow-up and consequently their quality of life.

Author Contributions: Conceptualization, F.G., C.S. and A.L. (Angel Lanás); methodology G.H.-M. and A.L. (Alberto Lué); formal analysis S.A. and E.C.; investigation, R.V., R.M. and G.H.-M.; data curation S.A., E.C., R.V. and G.H.-M.; writing—original draft preparation R.V.; writing—review and editing, G.H.-M., C.S. and A.L. (Alberto Lué); supervision, A.L. (Angel Lanás), F.G. and C.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was in part supported by grant PI17/01109 from Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) and Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón CerTest S.L (Zaragoza, Spain) provided FOB + Transferrin + Calprotectin + Lactoferrin[®] assays free of charge.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the local Ethics Committee (CEICA—Regional Ethical Committee of Aragón—PI17/0172, approval 10 May 2017).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: The authors thank CerTest S.L (Zaragoza, Spain) for providing FOB + Transferrin + Calprotectin + Lactoferrin[®] assays free of charge.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- De Souza, H.S.P.; Fiocchi, C.; Iliopoulos, D. The IBD interactome: An integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *14*, 739–749. [[CrossRef](#)]
- Molodecky, N.A.; Soon, I.S.; Rabi, D.M.; Ghali, W.A.; Ferris, M.; Chernoff, G.; Benchimol, E.I.; Panaccione, R.; Ghosh, S.; Barkema, H.W.; et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* **2012**, *142*, 46–54. [[CrossRef](#)]
- Ng, S.C.; Shi, H.Y.; Hamidi, N.; Underwood, F.E.; Tang, W.; Benchimol, E.I.; Panaccione, R.; Ghosh, S.; Wu, J.C.Y.; Chan, F.K.L.; et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet (Lond. Engl.)* **2017**, *390*, 2769–2778. [[CrossRef](#)]
- Gomollón, F.; Dignass, A.; Annesse, V.; Tilg, H.; Van Assche, G.; Lindsay, J.O.; Peyrin-Biroulet, L.; Cullen, G.J.; Daperno, M.; Kucharzik, T.; et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J. Crohn's Colitis* **2017**, *11*, 3–25. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ma, C.; Sandborn, W.J.; D'Haens, G.R.; Zou, G.; Stitt, L.W.; Singh, S.; Ananthakrishnan, A.N.; Dulai, P.S.; Khanna, R.; Jairath, V.; et al. Discordance between patient-reported outcomes and mucosal inflammation in patients with mild to moderate ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **2020**, *18*, 1760–1768. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Reinink, A.R.; Lee, T.C.; Higgins, P.D. Endoscopic mucosal healing predicts favorable clinical outcomes in inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* **2016**, *22*, 1859–1869. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Guardiola, J.; Lobatón, T.; Cerrillo, E.; Ferreira-Iglesias, R.; Gisbert, J.P.; Domènech, E.; Chaparro, M.; Esteve, M.; Rodríguez-Moranta, F. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *41*, 514–529. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gisbert, J.P.; McNicholl, A.G. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* **2009**, *41*, 56–66. [[CrossRef](#)]

9. Dulai, P.S.; Battat, R.; Barsky, M.; Nguyen, N.H.; Ma, C.; Narula, N.; Mosli, M.; Vande Casteele, N.; Boland, B.S.; Prokop, L.; et al. Incorporating fecal calprotectin into clinical practice for patients with moderate-to-severely active ulcerative colitis treated with biologics or small-molecule inhibitors. *Am. J. Gastroenterol.* **2020**, *115*, 885–894. [[CrossRef](#)]
10. Reinisch, W.; Panaccione, R.; Bossuyt, P.; Baert, F.; Armuzzi, A.; Hébuterne, X.; Travis, S.; Danese, S.; Sandborn, W.J.; Schreiber, S.; et al. Association of Biomarker Cutoffs and Endoscopic Outcomes in Crohn's Disease: A post hoc analysis from the CALM study. *Inflamm. Bowel Dis.* **2020**, *26*, 1562–1571. [[CrossRef](#)]
11. Ayling, R.M.; Kok, K. Fecal calprotectin. *Adv. Clin. Chem.* **2018**, *87*, 161–190. [[CrossRef](#)]
12. Limketkai, B.N.; Singh, S.; Jairath, V.; Sandborn, W.J.; Dulai, P.S. US practice patterns and impact of monitoring for mucosal inflammation after biologic initiation in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2019**, *25*, 1828–1837. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Navarro, M.; Hijos, G.; Ramirez, T.; Omella, I.; Carrera-Lasfuentes, P.; Lanás, A. Fecal hemoglobin concentration, a good predictor of risk of advanced colorectal neoplasia in symptomatic and asymptomatic patients. *Front. Med.* **2019**, *6*, 91. [[CrossRef](#)]
14. Karling, P.; Lundgren, D.; Eklöf, V.; Palmqvist, R.; Hultdin, J. Improved monitoring of inflammatory activity in patients with ulcerative colitis by combination of faecal tests for haemoglobin and calprotectin. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* **2019**, *79*, 341–346. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Naganuma, M.; Kobayashi, T.; Nasuno, M.; Motoya, S.; Kato, S.; Matsuoka, K.; Hokari, R.; Watanabe, C.; Sakamoto, H.; Yamamoto, H.; et al. Significance of conducting 2 types of fecal tests in patients with ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **2020**, *18*, 1102–1111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Di Ruscio, M.; Vernia, F.; Ciccone, A.; Frieri, G.; Latella, G. Surrogate fecal biomarkers in inflammatory bowel disease: Rivals or complementary tools of fecal calprotectin? *Inflamm. Bowel Dis.* **2017**, *24*, 78–92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Gies, A.; Cuk, K.; Schrotz-King, P.; Brenner, H. Fecal immunochemical test for hemoglobin in combination with fecal transferrin in colorectal cancer screening. *United Eur. Gastroenterol. J.* **2018**, *6*, 1223–1231. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Dai, C.; Jiang, M.; Sun, M.J.; Cao, Q. Fecal lactoferrin for assessment of inflammatory bowel disease activity: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* **2020**, *54*, 545–553. [[CrossRef](#)]
19. Gisbert, J.P.; McNicholl, A.G.; Gomollon, F. Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **2009**, *15*, 1746–1754. [[CrossRef](#)]
20. Puolanne, A.M.; Kolho, K.L.; Alfthan, H.; Ristimäki, A.; Mustonen, H.; Färkkilä, M. Rapid fecal calprotectin test and symptom index in monitoring the disease activity in colonic inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* **2017**, *62*, 3123–3130. [[CrossRef](#)]
21. Wei, S.C.; Tung, C.C.; Weng, M.T.; Wong, J.M. Experience of patients with inflammatory bowel disease in using a home fecal calprotectin test as an objective reported outcome for self-monitoring. *Intest. Res.* **2018**, *16*, 546–553. [[CrossRef](#)]
22. Kalla, R.; Boyapati, R.; Vatn, S.; Hijos, G.; Crooks, B.; Moore, G.T.; Hall, V.; Lipscomb, G.; Gomollón, F.; Jahnsen, J.; et al. Patients' perceptions of faecal calprotectin testing in inflammatory bowel disease: Results from a prospective multicentre patient-based survey. *Scand. J. Gastroenterol.* **2018**, *53*, 1437–1442. [[CrossRef](#)]
23. Schroeder, K.W.; Tremaine, W.J.; Ilstrup, D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N. Engl. J. Med.* **1987**, *317*, 1625–1629. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Daperno, M.; D'Haens, G.; Van Assche, G.; Baert, F.; Bulois, P.; Maunoury, V.; Sostegni, R.; Rocca, R.; Pera, A.; Gevers, A.; et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: The SES-CD. *Gastrointest. Endosc.* **2004**, *60*, 505–512. [[CrossRef](#)]
25. Rutgeerts, P.; Geboes, K.; Vantrappen, G.; Beyls, J.; Kerremans, R.; Hiele, M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* **1990**, *99*, 956–963. [[CrossRef](#)]
26. DeLong, E.R.; DeLong, D.M.; Clarke-Pearson, D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics* **1988**, *44*, 837–845. [[CrossRef](#)]
27. Danese, S.; Cecconi, M.; Spinelli, A. Management of IBD during the COVID-19 outbreak: Resetting clinical priorities. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *17*, 253–255. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Puolanne, A.M.; Kolho, K.L.; Alfthan, H.; Ristimäki, A.; Mustonen, H.; Färkkilä, M. Rapid faecal tests for detecting disease activity in colonic inflammatory bowel disease. *Eur. J. Clin. Investig.* **2016**, *46*, 825–832. [[CrossRef](#)]
29. Dal Buono, A.; Roda, G.; Argollo, M.; Peyrin-Biroulet, L.; Danese, S. Histological healing: Should it be considered as a new outcome for ulcerative colitis? *Expert Opin. Biol. Ther.* **2020**, *20*, 407–412. [[CrossRef](#)]

Capítulo 4: Efectos de la pandemia por COVID-19 en los pacientes con CCR. Papel de marcadores fecales no invasivos en contrarrestar sus consecuencias negativas.

Se trata de una revisión narrativa en la que se resume la evidencia actual (búsqueda bibliográfica realizada en febrero – marzo 2022) acerca de cómo la pandemia por COVID-19 ha afectado a los procesos diagnósticos y terapéuticos de los pacientes con CCR. Concretamente se analiza el impacto de la pandemia en los programas de cribado de CCR, en el diagnóstico de esta patología fuera de los programas de cribado, en su epidemiología, en el tratamiento de estos pacientes y en su pronóstico y supervivencia a largo plazo.

En los apartados referidos al diagnóstico de CCR, se expone como se han interrumpido y se han ido reiniciando los programas de cribado de CCR en diferentes sistemas sanitarios mundiales, así como el impacto que ha tenido la pandemia en los procesos diagnósticos de esta patología fuera de los programas de cribado (priorización de pacientes sintomáticos, seguimiento de pacientes de alto riesgo, etc). En lo referente a la epidemiología del CCR, se resume como la pandemia por COVID-19 ha afectado a la incidencia y presentación clínica de esta enfermedad. En cuanto a los tratamientos para el CCR, se describe como la pandemia ha influido en las indicaciones y técnicas quirúrgicas, así como en otros tratamientos oncológicos. Por último, se sintetiza la evidencia disponible acerca de cómo estos cambios en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con CCR podrían modificar el pronóstico de esta enfermedad a corto y largo plazo, y se proponen estrategias para minimizar sus potenciales consecuencias negativas.

The impact of COVID-19 pandemic in the diagnosis and management of colorectal cancer patients

María José Domper-Arnal*^{ID}, Gonzalo Hijos-Mallada*^{ID} and Ángel Lanás

Abstract: The novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has posed an unprecedented challenge to healthcare systems worldwide, causing downscaling of almost all other activities, especially in its early stages. Currently, the availability of vaccines along with the spread of new viral variants has modified the epidemiology of the disease, and the previous activity is being gradually resumed in most healthcare facilities. In this review, we have summarized the influence of the COVID-19 pandemic in the diagnosis and management of colorectal cancer (CRC) patients. Population-based screening with either colonoscopy or fecal occult blood tests has proven to reduce CRC incidence and mortality, so screening programs have been implemented in most western countries. However, during the first COVID-19 wave, most of these programs had to be disrupted temporarily. In this review, we have thoroughly analyzed the consequences of these disruptions of screening programs as well as of the forced delays in diagnostic and therapeutic services on CRC prognosis, although its exact impact cannot be exactly measured yet. In any way, strategies to minimize its effect, such as catch-up strategies expanding the colonoscopy capacity or using fecal occult blood concentration and other risk factors to prioritize patients, are urgently needed. The COVID-19 pandemic has also led to a change in CRC patient presentation, with an overall temporary decreased incidence due to postponed diagnoses, but with more patients presenting in need of an emergency admission or with symptoms. Finally, changes in treatment approaches in CRC patients have been reported during the pandemic, namely a drop in the proportion of laparoscopic surgeries or a rise in short-term radiotherapy courses. We have therefore aimed to summarize the available evidence to guide the healthcare professionals treating CRC patients to choose the best treatment options in the current pandemic situation.

Keywords: colorectal cancer, COVID-19, prognosis, screening

Received: 30 March 2022; revised manuscript accepted: 18 July 2022.

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide, with almost 2 million new cases estimated to be diagnosed in 2020, and the second in terms of mortality.¹ The highest rates are seen in developed countries, whereas the incidence is rising in developing countries in parallel with economic progress, so its global incidence is projected to increase in the following years (around 60% by 2030).^{2,3} CRC screening has been proven to reduce its incidence and mortality in average-risk population (asymptomatic population of 50–70 years

without other risk factors).⁴ Several screening strategies may be used, but most countries have implemented screening programs based on fecal occult blood test, followed by colonoscopy if positive. Randomized controlled trials have proven a reduction of CRC mortality by 9–22% among patients screened by guaiac-based fecal occult blood tests,^{4–6} being a cost-effective strategy.⁷ The quantitative fecal immunochemical test (FIT) is the most used method for CRC screening in most western countries, forasmuch as it has demonstrated greater adherence⁸ and observational data strongly suggest

Ther Adv Gastroenterol

2022, Vol. 15: 1–13

DOI: 10.1177/
17562848221117636

© The Author(s), 2022.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Correspondence to:
María José Domper-Arnal
Service of Digestive
Diseases, University Clinic
Hospital, San Juan Bosco
AV 15, Zaragoza 50009,
Spain

Aragón Health Research
Institute (IIS Aragón),
Zaragoza, Spain

CIBERehd, Madrid, Spain
**mjdompera@salud.
aragon.es**

Gonzalo Hijos-Mallada
Service of Digestive
Diseases, University Clinic
Hospital, San Juan Bosco
AV 15, Zaragoza 50009,
Spain

Aragón Health Research
Institute (IIS Aragón),
Zaragoza, Spain
gonzahijos@gmail.com

Ángel Lanás
Service of Digestive
Diseases, University Clinic
Hospital, Zaragoza, Spain

Aragón Health Research
Institute (IIS Aragón),
Zaragoza, Spain

CIBERehd, Madrid, Spain
University of Zaragoza,
Zaragoza, Spain

*These authors are
both first authors and
corresponding authors of
this article.

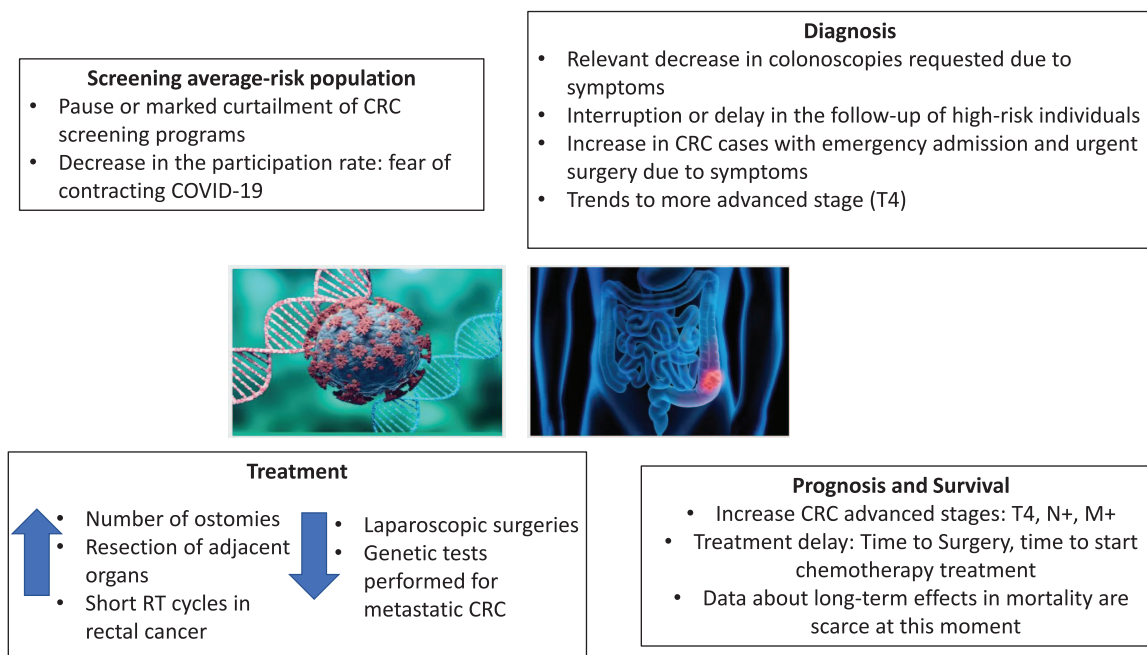


Figure 1. COVID-19 and CRC. Summary of the different interaction scenarios.
Source: Images from <https://pixabay.com/es/> without copyright.
CRC, colorectal cancer; RT, radiotherapy.

a higher reduction in CRC mortality compared with guaiac-based fecal occult blood tests.⁹ However, the implementation of these screening programs had markedly increased the workload of most endoscopic units, with insufficient colonoscopy availability in many public health systems.¹⁰

In early December 2019, the first case of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus, was reported in China.¹¹ COVID-19 has widely spread throughout the world, and it was declared a pandemic by the World Health Organization in March 2020. The spread of the pandemic has posed an unprecedented challenge to the healthcare systems worldwide, causing the downscaling of almost all other clinical activities,¹² including the already overwhelmed endoscopic units. The COVID-19 pandemic not only has strained endoscopic units involved in CRC diagnosis, but also surgical, anesthesiologist, and oncological teams implicated in CRC patient's treatment. Moreover, ensuring the safety of mostly immunocompromised cancer patients and minimizing transmission between healthcare workers have also become priorities in pandemic times. These facts have influenced the management of CRC patients,

inducing changes in clinical practice, not always based on solid evidence.

This review aimed to report the impact of the COVID-19 pandemic in different aspects of the diagnosis and management of CRC patients (Figure 1), summarizing the available evidence to guide healthcare professionals treating CRC patients in the current pandemic situation.

Impact of COVID-19 pandemic in CRC screening

The COVID-19 pandemic initially forced a temporary pause or marked curtailment of CRC screening programs around the world.^{13–16} As a result, average-risk population during this period were unable to participate in these programs or were subject to long delays after a positive FIT result, which is associated with an increased risk of advanced stage CRC.^{13,17} Data regarding the effects of the discontinuation of CRC screening programs, reported by different health care systems worldwide, are summarized in Table 1.

After the first wave of the pandemic, and with the arrival of vaccination programs, the pressure posed by the COVID-19 pandemic to endoscopic

Table 1. Impact of COVID-19 on CRC screening programs worldwide.

Country and screening method	Design of the study	Data reported	Specifications and limitations
Italy, FIT (20 µg/g) ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> Retrospective study. Comparing colonoscopy results between March and May 2020 and the same period in 2019 	<ul style="list-style-type: none"> Decreased number of colonoscopies (3.9-fold) with low acceptance rate (43.8% of patients with positive FIT) More CRC (8% <i>versus</i> 1%) and high-risk adenomas (47% <i>versus</i> 25%) were detected in the lockdown group 	<ul style="list-style-type: none"> 'COVID-free' hospital: patients and staff with ongoing COVID-19 testing Limitation: low sample size (n=60 in lockdown group, n=238 in control group)
Netherlands, biennial FIT (47 µg/g) ¹⁹	<ul style="list-style-type: none"> Observational study comparing the outcomes of CRC screening program between 2020 and previous years 	<ul style="list-style-type: none"> Total number of FIT invitations sent decreased 23.5% Participation rates of FIT and colonoscopy in the months just before and during the disruption of the screening program were significantly lower but returned to normal levels afterwards 31.2% of patients with advanced neoplasia were estimated to be not diagnosed 	<ul style="list-style-type: none"> CRC screening program was disrupted from 16 March to 3 June Limitations: not individual data available (analysis could not be adjusted by age or screening round)
Australia, biennial two-sample FIT (20 µg/g) ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> Modeling study to estimate the long-term impact of the disruption of CRC screening on its incidence and mortality 	<ul style="list-style-type: none"> A 6-month disruption would result in 0.6% relative increase in incidence and 1% increase in mortality between 2020 and 2050 	<ul style="list-style-type: none"> Limitations: not reporting real outcomes, only model projections
Canada, biennial FIT (20 µg/g) ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> Modeling study to estimate the long-term impact of the disruption of CRC screening on its incidence and mortality 	<ul style="list-style-type: none"> A 6-month disruption would result in 0.3% relative increase in incidence and 0.4% increase in mortality between 2020 and 2050 	<ul style="list-style-type: none"> Limitations: not reporting real outcomes, only model projections
Belgium, biennial FIT (15 µg/g) ²¹	<ul style="list-style-type: none"> Observational study describing the effects of the two first COVID-19 waves (March–June 2020, August–December 2020) on participation and coverage of screening programs (CRC, breast and cervical) 	<ul style="list-style-type: none"> Invitation coverage remain stable (98.5% in 2020), as well as people screened within 40 days after invitation (-2.6%, not significant differences compared with 2019), used as an indicator of willingness to screen 	<ul style="list-style-type: none"> CRC screening program was disrupted from 22 March to 23 May 2020, and from 15 November to 28 November 2020. Limitations: not reporting data on CRC diagnosis, staging and outcomes
Spain, biennial FIT (20 µg/g) ²²	<ul style="list-style-type: none"> Observational study comparing the outcomes of the CRC screening program between 2020 and 2019 	<ul style="list-style-type: none"> 43% of the target population did not receive the invitation in 2020. Participation rate decreased by 5.1% and colonoscopy adherence by 8.9% from January to March 2020. Both returned to normal levels afterwards. Time interval between a positive FIT and colonoscopy was longer in 2020 A lower number of CRC cases were diagnosed (85 <i>versus</i> 156), but the proportion of advanced stages increased in 2020 (43.5% <i>versus</i> 38.5%) 	<ul style="list-style-type: none"> CRC screening program was disrupted from 12 March to 1 September 2020 Limitation: only included population of an urban location (Barcelona)

(Continued)

Table 1. (Continued)

Country and screening method	Design of the study	Data reported	Specifications and limitations
Taiwan, biennial FIT (20 µg/g) ²³	Observational study comparing the outcomes of the CRC screening program from December 2019 to April 2020, with previous periods	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Decreased screening uptake (88.8% versus 91.2–92.7%). ▲ Significantly lower colonoscopy acceptance (66.1% versus 70.2–77.5%), with significantly higher rate of rescheduling or cancellation 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ CRC screening was not disrupted in Taiwan ▲ Limitation: single center study, external validity may be limited
United States, variable (FIT, colonoscopy) ²⁴	Observational study comparing screening colonoscopies performed in January–April 2020 with the same period previous year	<ul style="list-style-type: none"> ▲ CRC screening colonoscopies decreased by 5.6% in February 2020. This drop increased up to 39.4% and 84.5% in March and April 2020 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Multicenter study ▲ Limitations: no data regarding previous use of FIT, or screening acceptance
Austria, variable (FIT, colonoscopy) ²⁵	Retrospective study comparing screening colonoscopies performed between March and September 2020 with the same period previous year	<ul style="list-style-type: none"> ▲ The mean rate of colonoscopies per week was significantly lower (594.5 versus 808.35). ▲ No significant differences were found in the advanced adenoma or CRC detection rate. Significantly less non-advanced adenomas were detected 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Lockdown from 16 March to 9 April 2020. ▲ Limitations: no data available regarding previous use of FIT or participation
COVID-19, coronavirus disease 2019; CRC, colorectal cancer; FIT, fecal immunochemical test.			

units is diminishing. Therefore, CRC screening programs have been gradually resumed. In fact, a recently published European Society of Gastrointestinal Endoscopy guideline recommends a return to full gastrointestinal endoscopy procedure capacity in those areas with an ongoing vaccination policy, which applies to most western countries.²⁶ Indeed, prior to the vaccination era, solid evidence was available supporting that the risk of SARS-CoV-2 transmission in gastrointestinal endoscopic units was considerably low if personal protective equipment was properly used, suggesting that a full recovery of endoscopic units should be considered.^{27,28}

In any way, strategies to restructure these screening programs to mitigate the effects of its previous discontinuations on CRC staging and survival are still urgently needed.²⁹ To catch-up to this backlog of screening colonoscopies, it has been estimated that the colonoscopy capacity should be expanded up to 150%.³⁰ Indeed, in the Netherlands, after the CRC screening halt, colonoscopy availability was expanded up to 120%, achieving a catch-up effect in the second part of 2020.³¹ However, increasing the colonoscopy capacity is not possible for every health system, so it has been suggested that increasing FIT cutoff or using specific risk factors (male sex and advanced age) could be an effective strategy to prioritize access to colonoscopies and reduced the number of CRC or advanced adenomas underdiagnosed in a CRC screening program, compared with randomly reducing the number of population screened.³² Colon capsule endoscopy has also been advocated as an alternative for CRC screening after a positive FIT, as it can be performed as an out-of-clinic procedure, avoiding patients to attend medical facilities, and it has demonstrated a high diagnostic accuracy (area under receiver operating curve 0.963 for polyps at least 6 mm); hence, it may be used to filter patients in need of a colonoscopy.³³ In fact, current CRC screening guidelines recommend this technique as a valid alternative for individuals unable or unwilling to undergo colonoscopy.³⁴ Computed tomography colonography is also recommended in this setting. However, it provides a lower sensitivity compared with capsule endoscopy, especially for serrated and flat colorectal polyps diagnosis.^{34,35} Be that as it may, some authors have also suggested this technique as a screening tool during the pandemic.³⁶ Another key point is the effect that the pandemic may have had on

participation in screening programs, as the asymptomatic population may be less willing to seek diagnostic care due to fear of contracting COVID-19.¹³ It is crucial to ensure the participation rate returns to a similar figure as it was prior to the pandemic, as a 25% or 50% decrease in this rate has been estimated to increase CRC incidence by 0.2–0.9% and deaths by 0.6–1.6%, compared with data previous to the pandemic.²⁰

Impact of COVID-19 pandemic in CRC diagnosis outside screening programs

Apart from the CRC screening programs, the COVID-19 pandemic has had a substantial impact on the timely diagnosis of CRC in all the other settings. In England, the ‘2-week wait’ referral pathway has been established since 2000 so that patients with ‘red-flag’ symptoms suggestive of CRC could be evaluated within this period of time, to allow early diagnosis and treatment.³⁷ Data from this country comparing care in 2019 with that in the first 10 months of 2020 showed that patterns of referral for suspected CRC changed radically due to the COVID-19 pandemic, with a 63% relative reduction of 2 weeks wait referrals in April 2020, compared with the monthly average in 2019, along with a 66% reduction of the referrals meeting this timeframe target. Over the following months, there was a gradual recovery. However, a 23% reduction of 2-week wait referrals was detected considering the period from April to October 2020. In total, they calculated that across this 7-month period, 3500 fewer patients than in 2019 were diagnosed and treated for CRC in this setting.³⁸

To mitigate the effects on CRC prognosis of the delays in the 2-week referral pathway, a modeling study performed in this same population suggested that the use of FIT with a cutoff of 10 µg/g (cutoff suggested by NICE guidelines for symptomatic patients,³⁷ although a higher cutoff of 20 µg/g has been proven to provide a similar diagnostic accuracy with less endoscopic procedures required³⁹) would avoid the 89% of deaths attributable to diagnostic backlogs while reducing colonoscopy requirements by 80%.⁴⁰ However, investigations of all patients with results above that level would require a large number of examinations, so during COVID-19 waves it has been advocated to use higher cutoffs, with fecal hemoglobin concentrations higher than 100 µg/g warranting an urgent colonoscopy whereas values between 10 and 100 µg/g may have the endoscopic

examinations deferred (not omitted),⁴¹ as fecal hemoglobin concentration directly correlates with the risk of advanced neoplasia and CRC, both in screening and symptomatic patients.⁴² Although it allows to prioritize high-risk patients and to avoid normal colonoscopies, it is important to highlight that an increase in the FIT positivity threshold also entails a risk of missing relevant pathology. In a recent meta-analysis evaluating the diagnostic yield of FIT in symptomatic patients, sensitivity and specificity for CRC diagnosis were 87.5% and 80.5% using a cutoff 10 µg/g cutoff. At higher positivity threshold of 100 µg/g, sensitivity decreased to 68.1% (which implies missing 20% of the CRC cases which would have been diagnosed with the 10 µg/g cutoff), along with an increase in specificity (93.4%).⁴³

It should be noted that the COVID-19 pandemic has also affected the follow-up of high-risk individuals previously on a specific screening program, such as genetic predisposition syndromes.⁴⁴ FIT has also been proposed as a method of risk stratification in patients with Lynch syndrome, with a cutoff of 10 µg/g, during the periods of maximum strain to the endoscopic units.⁴⁵

Impact of COVID-19 in CRC incidence and presentation

Overall, the incidence of cancer diagnosis (including all cancers) showed a statistically significant decrease of 17.2% in the first year after the declaration of the state of emergency in Spain (from 13 March 2020 to 13 March 2021), compared with the same period during previous year. Regarding only CRC cases, the incidence was 16.9% lower in this period. There were no differences in the incidence comparing previous years (2018–2019 and 2017–2019) so that decreased CRC incidence was attributed to the impact of the pandemic (disrupt of the screening program and lower endoscopic resources) implying underdiagnosed CRC cases, diagnostic delays and a worse prognosis.⁴⁶ Similarly, the incidence of CRC dropped 30% from March to May 2020 (corresponding to the lockdown period) and persisted a 9% lower from June to September 2020, compared with the average in 2018 and 2019 during the same period, in a cross-sectional study performed in an urban area of France.⁴⁷

As a result of the temporary disruption of CRC screening programs, the proportion of CRC cases

diagnosed by presenting with abdominal symptoms increased during this period. This short-term effect of the COVID-19 pandemic on CRC patient presentation has been reported consistently by several studies. A retrospective study performed in Japan analyzed all CRC cases that underwent surgery during a 4-month period before and after the declaration of the state of emergency (17 April 2020), comparing the outcomes of CRC patients operated during the same period in the previous year. No significant changes were observed in the number of CRC patients undergoing surgeries (CRC incidence),⁴⁸ being this a surprisingly different finding compared with other studies which consistently report a decrease in CRC incidence during COVID-19 period.^{46,47,49,50} This difference may be related to different COVID-19 policies (as Japan has had a low burden of COVID-19 cases compared with European countries) or with the study population, as other studies performed in this country have also reported a decreased CRC incidence in Japan during 2020.^{51,52} Nevertheless, the number of patients who needed an emergency admission (38.7% versus 13–18%) and that of patients with obstructive CRC (39% of patients presented with complete obstruction, compared with 15% before the state of emergency) were significantly increased.⁴⁸

Another study with an analogous design in Spain, which compared new CRC diagnosis between March and June 2020 and during the same time period in 2019, reported that the CRC incidence decreased by 38% in 2020 (111 versus 58 patients). Significantly more patients in the COVID-19 period were diagnosed in the emergency setting (12.1 versus 3.6%) and also most patients were diagnosed by presenting abdominal symptoms (94.8%), with only 5.2% diagnosed in a CRC screening setting (these figures were 66.7% and 33.3% in the pre-COVID period).⁴⁹ Data from the United Kingdom also compared outcomes of CRC cases diagnosed during 2020 with the same population in 2019 and 2018. This study concluded similarly that more patients with CRC presented at emergency rooms (36% versus 28.6%), with an increased rate of bowel obstruction (8.6% versus 4.3%) and an increased frequency of T4 cases (34.5% versus 27.1%). Significantly more urgent surgeries were performed due to CRC in this period (28.1% versus 19.5%). Only a short delay (4 months) in referral and diagnosis was enough to detect an increase in the proportion of patients presenting with a large bowel obstruction

in this population.⁵⁰ These are relevant data as CRC patients in need for an urgent surgery have a significantly worse prognosis when compared with those managed by elective surgeries.⁵³

Impact of COVID-19 pandemic in CRC treatments

The COVID-19 pandemic has also affected CRC treatment trends. Clinical practice guidelines have been issued by Surgery⁵⁴ and Oncology Societies^{55,56} with an effort to guide healthcare professionals treating CRC patients to prioritize interventions during the pandemic. A study previously mentioned,³⁸ conducted in England encompassing the first wave period of the pandemic, reported a marked change in surgical practice for CRC treatment. The proportion of laparoscopic surgeries fell from 59% in 2019 to 25% in April 2020. Likewise, the operations resulting in stoma formation increased from 44% in 2019 to 56% in April 2020.³⁸ Data from Korea similarly showed that a significantly lower percentage of patients underwent laparoscopic surgery (81.2%) from March to September 2020 compared with previous years (88%). Besides, a higher proportion of patients received stoma formation (4.1 versus 1.8%) and a higher number of patients requiring resection of adjacent organs (4.8% versus 2.8%) were detected during the COVID-19 period.⁵⁷ Conversely, studies with an analogous design performed in Italy⁵⁸ and Denmark⁵⁹ did not find differences in the use of laparoscopic surgery during the COVID-19 first wave. This decreased use of the laparoscopic approach has been a topic of outstanding controversy during the COVID-19 pandemic, as it was hypothesized that this approach may increase the risk of virus aerosolization and therefore transmission. Even though evidence supporting this statement is scarce, it has led to a decreased in laparoscopic surgeries in several areas (a 42.5% of respondents of an international survey, with participation of more than 80 countries, reported a change in their surgical approach to laparoscopic/robotic to open during the first COVID-19 wave⁶⁰) depriving patients from the advantages of this approach. Recently published guidelines have addressed this area of contention, recommending that either laparoscopic or open approach may be used in COVID-19 patients, with a decision of the technique based on the usual clinical factors. In the same vein, the laparoscopic approach should be undertaken even in COVID-19 confirmed patients if consider the preferred option.⁶¹

In rectal cancer, radiotherapy alone or in combination with chemotherapy or surgery represents part of the gold standard of treatment, especially in the early stages. During COVID-19 waves, clinical practice guidelines advocated for short-course radiotherapy (5 sessions in 5 consecutive days) instead of a long course, with the aim of reducing the hospital admissions without harming the effect of radiotherapy.^{55,56} Timing of surgery is recommended to be delayed until 4–8 weeks after radiotherapy, as it was associated with a reduction in postoperative morbidity and around 10% of patients may be offered an organ preservation strategy, avoiding surgery if complete response is achieved.⁵⁶ In England, a 44% relative increase in radiotherapy courses was registered in April 2020 compared with the same month in 2019, although falling by July below the 2019 average. This increase was justified by short-course radiotherapy treatments delivered, representing 63% in April 2020 (in contrast with 20% in April 2019). In the following months until October 2020, the use of short-term radiotherapy prescriptions remained above 2019 average.³⁸

Adjuvant chemotherapy has an impact on survival rates of high-risk stage II and stage III CRC patients.⁶² Current guidelines recommend that the start of the treatment should not be postponed more than 6 weeks and the interval between cycles should not be prolonged, even during COVID-19 waves.⁵⁵ It is important to continue performing microsatellite instability testing, as for CRC cases with high microsatellite instability, the benefits from a 5-fluorouracil based adjuvant therapy are limited and capecitabine may be a valid option.⁵⁵ Moreover, RAS testing should be carried out in every patient diagnosed with metastatic CRC, as it is a negative predictive biomarker for EGFR antibodies therapy, as well as BRAF mutational status.⁶³ It has been reported that during both the first wave of COVID-19 pandemic and the first months after it, the number of genetic tests performed for metastatic CRC was significantly reduced (by more than 40%) in the reference center for cancer center and high-risk individuals in Serbia.⁶⁴

Impact of COVID-19 pandemic in CRC prognosis and survival

CRC survival relies mainly on the stage of the disease at diagnosis as well as on the timely and prompt treatment, and the COVID-19 pandemic is having a negative impact in both aspects. A

retrospective study previous to the COVID-19 pandemic showed that the interval between diagnosis and start of treatment has a negative effect in CRC survival, with a progressively increased risk of death in parallel with the length of this period [hazard ratio (HR): 1.51 if more than 30 days; HR 1.64 if more than 150 days delay compared with those who received treatment within 30 days following CRC diagnosis].⁶⁵ Likewise, a systematic review found that a delayed elective CRC surgery was associated with poorer overall survival, with an HR of 1.13 for 1-month delay and an HR of 1.53 for a 3-month delay.⁶⁶ Moreover, a meta-analysis showed that a delay of more than 8 weeks between surgery and adjuvant chemotherapy is associated with increased mortality (HR: 1.2),⁶⁷ being the benefit minimal or completely lost if this delay progress up to 6 months.⁶²

After the onset of COVID pandemic, several studies have brought to spotlight the negative influence of the pandemic in this setting. A Japanese retrospective study compared the stage at diagnosis among patients diagnosed with several gastrointestinal cancers, between March and December 2020 and a pre-COVID period (January 2017–February 2020). Significant differences were found both in the incidence of CRC (13.47% lower in the pandemic period) and in the CRC stage at diagnosis, with a decreased incidence of stages 0–II (32–35% reduction compared with the pre-COVID period) along with an increase in stage III CRC cases (68.4% increase).⁵² In the same way, a recently published Italian multicentric study found that CRC patients undergoing surgery in 2020 presented more frequently T4 stages and multiple liver metastases compared with the same cohort from 2019.⁶⁸ A modeling study performed in Canada estimated that only a 3 or 6 months interruption of the CRC screening program would lead to 1100 or 2200 more CRC cases, with over 60% at an advanced stage, implying an increase in CRC mortality in the 2020–2029 period whose magnitude would be determined by the timing of resumption of the screening program (from 0.49% excess of CRC mortality if immediate restoration to 1.2% assuming a 2-year transition period).⁶⁹ Conversely, a multicentric study performed in the Netherlands tried to approximate the impact of CRC screening disruption using real-life data, monitoring the incidence and stage distribution of CRC cases diagnosed in individuals aged 55–75 years (irrespective of the indication) before and after the

pandemic. CRC incidence in this population decreased from April to June 2020 (being this drop as high as 42% in April 2020), albeit this was partially compensated in the second half of the year (in December 2020, new CRC cases were 24% higher than expected). Regarding the staging, 48% of the incidence decrease was due to stage I CRC, in contrast to stage IV cases which remain stable, so the authors conclude that this temporary suspension of the Dutch CRC screening program would have a minimal long-term effect on CRC mortality.³¹

Circulating tumor DNA (ctDNA) is a new surrogate marker of disease burden. In non-metastatic CRC, the detection of ctDNA after surgery or after adjuvant chemotherapy has been associated with minimal residual disease, resulting in high recurrence rates and a lower survival.⁷⁰ In a recently published randomized control trial, ctDNA measurement was compared with standard clinicopathological features to decide which patients with stage II CRC should be treated with adjuvant chemotherapy. A ctDNA approach significantly reduced the proportion on patients treated with adjuvant chemotherapy (15% *versus* 28%) without compromising recurrence-free survival (93.5% *versus* 92.2% at 2 years).⁷¹ Repeated measurements of this biomarker after CRC treatment have been suggested to detect recurrence earlier than radiology or laboratory examinations.⁷² Its measurement before surgery to identify high-risk stage II or III patients has also been studied, although currently available evidence is not strong enough to make recommendations.⁷³ In the same line, in metastatic CRC, ctDNA concentration harbors prognostic information, helping clinicians to predict response to systemic therapies.⁷⁴ A cohort study including 80 patients with metastatic CRC (half diagnosed prior the first COVID-19 lock down in France – March to May 2020) reported that the median ctDNA was significantly higher in patients who were diagnosed after the lockdown. Patients with higher ctDNA concentration had lower median survival (14.7 *versus* 20 months).⁷⁵

Regarding the influence of treatment delays, a study analyzing all the CRC cases diagnosed in two hospitals within 2020 ($n=107$) reported that 53% of patients suffered from treatment delay (defined as more than 2 months from the first specialized visit to the start of oncologic therapy). Almost 40% of patients with treatment delay were diagnosed with cancer upstaging at the moment of

start treatment (odds ratio: 3.27) compared with patient who received timely treatment.⁷⁶ A modeling study performed in England estimated the effect of a 3–6 months delay of the oncologic surgery on the survival (age specific and stage specific) of different cancers, balancing it with the outcomes of an equivalent volume of COVID-19 hospitalizations. For CRC, the survival was markedly affected even by these modest delays to surgery, with a reduction in the 5-year net survival around 30% for stage III CRC in all age groups. Nevertheless, it should be mentioned that only in the specific group of older patients (aged >70 years) with early stage CRC, the hypothetical impact of COVID-related mortality was higher than the impact of 3–6 months surgical delay. They concluded that cancer diagnostic and surgical pathways must be resumed with rapid catch-up to the backlog accrued.⁷⁷

Therefore, the adjournments in diagnosis (in both screening and symptomatic populations) and access to treatments would have a detrimental impact in CRC prognosis, although the magnitude of this impact is still not completely known. Regarding the effect of the disruption of CRC screening programs, a study performed in Italy analyzed the effect of mortality due to up-stage CRC patients associated with different delay spans of the screening program. They conclude that delays up to 4–6 months do not affect the performance of screening programs, but a sustained backlog beyond 6 months would significantly increase the CRC cases detected in advanced stages, along with a significant increase in the total number of deaths at 5 years (12%) if the delay persists more than 1 year. This increase in mortality was 5.1% for 7–12 months delays, being not significant,⁷⁸ supporting the hypothesis of the previously mentioned Dutch study.³¹ In symptomatic patients, a modeling study analyzing the effect of delays in the 2-week wait referral pathway on different cancer survivals reported that CRC was the cancer in which the impact of this delay was higher in terms of attributable lives lost, with a reduction in 10-year net survival ranging from 10–22% in the 30–39 age group to 16–36% in the >80 age group assuming a 3-month delay in this pathway.⁷⁹ Another modeling study considering all the cancer cases diagnosed of four major tumors (breast, colorectal, lung, and esophageal) estimated a 15.3–16.6% increase in the number of deaths due to CRC up to 5 years after diagnosis, considering different scenarios with variable availability of endoscopic resources.⁸⁰

A multicentric study conducted in France recently published has reported real-life data of 1-year survival of CRC cases diagnosed within 2020 compared with 2018 and 2019 cases. The 1-year survival rates for CRC undergoing surgery were 94% in 2018–2019, 93% in 2020 in patients without SARS-CoV-2 infection, and 76% in 2020 patients with SARS-CoV-2 infection, being infection related to the SARS-CoV-2 virus an independent risk factor of increased mortality (HR: 3.78). The 1-year survival rates for CRC patients who received other treatments were 64%, 66%, and 27%, respectively. No significant differences were found regarding CRC staging or delay to treatment. The authors, therefore, concluded that the worse 1-year survival rate was attributable to the infection itself rather than to the impact of the pandemic on the health system or tumor stage.⁸¹ However, real-life data with longer follow-up are needed to confirm this interesting finding as other studies previously mentioned have reported changes in CRC staging⁵² and treatment delays⁷⁶ associated with the pandemic, so this finding may differ if analyzed in other populations.

Limitations

This review has focused on data from developed countries, as more compelling evidence on the effects of the COVID-19 pandemic on CRC patients is available. In these populations, CRC incidence is higher (around two-thirds of all cases occurring in cases with high or very high human development index), but it was stabilizing or declining prior to the COVID-19 pandemic for as much as the roll-out of population-based screening programs and changes toward healthier lifestyle choices.^{1–3} Rapid increases in CRC incidence and mortality were being observed in low-income and middle-income countries prior to pandemic onset. Evidence regarding the influence of COVID-19 in CRC patients care in these areas is scarce and hence has almost not been mentioned in this review. Indirect evidence based on an international survey suggested that the pandemic has had a negative influence, especially in screening and diagnostic services in these areas. These health systems are likely less prepared to overcome this health crisis compared to high-income countries, so the consequences of the pandemic on the emerging number of CRC cases in these populations are still to be determined and may be devastating.⁸²

Furthermore, the COVID-19 pandemic emerged 2 years ago, and its evolution is difficult to anticipate as it probably would be variable across different world areas regarding vaccination availability and spread of viral variants. Therefore, data regarding its long-term influence on CRC patients only can be based on modeling studies,^{20,40,69,77,79,80} whose ability to predict the pandemic outcomes in this setting is still to be confirmed.

Conclusions

The COVID-19 pandemic is still active, and since the beginning of 2020 has led health systems worldwide to complex challenges. In this review, we have summarized its deleterious impact in CRC diagnosis both in population screening programs^{13,14} and in symptomatic patients,³⁸ eliciting temporarily decreased incidence due to a postponed diagnosis in many CRC cases, as well as an probably increase in CRC mortality (not yet well established) in the following years.⁸⁰ Efforts to mitigate this survival decline are needed, mainly focusing on catching-up CRC screening programs and resuming at least the previous colonoscopy workload in the endoscopic units to meet the demands of screening and diagnostic colonoscopies backlog. Using surrogate biomarkers such as FIT, as well as stratification by other risk factors,^{32,40} may be useful strategies to prioritize patients with higher risk while resuming the normal endoscopic activity, to minimize this forthcoming increase in CRC mortality by detecting the cases with a higher risk.

Regarding CRC treatment, although in the early stages of the pandemic it was believed that laparoscopic approach may increase the risk of transmission,⁶⁰ there is no evidence supporting this fact so the decision of the surgical technique should be based on the same clinical factors used prior the pandemic.⁶¹ Elective surgery should not be delayed more than 4–6 weeks if possible.^{55,66} Likewise, adjuvant chemotherapy should not be delayed more than 6 weeks if indicated⁵⁵ and short-course radiotherapy may be preferred for neoadjuvant therapy in rectal cancer.⁵⁶

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Author contribution(s)

María José Domper-Arnal: Conceptualization; Methodology; Supervision; Writing – review & editing.

Gonzalo Hijos-Mallada: Conceptualization; Investigation; Methodology; Writing – original draft.

Ángel Lanás: Conceptualization; Formal analysis; Methodology; Supervision; Writing – review & editing.

Acknowledgements

None.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.


Competing interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Availability of data and materials

Not applicable.

ORCID iDs

María José Domper-Arnal  <https://orcid.org/0000-0002-2584-6614>

Gonzalo Hijos-Mallada  <https://orcid.org/0000-0003-2743-9593>

References

1. 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: 209–249.
2. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, *et al.* Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467–1480.
3. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017; 66: 683–691.
4. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, *et al.* Strategies for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2020; 158: 418–432.
5. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, *et al.* Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1106–1114.
6. Lindholm E, Brevinge H and Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg* 2008; 95: 1029–1036.
7. Ran T, Cheng CY, Misselwitz B, *et al.* Cost-effectiveness of colorectal cancer screening strategies: a systematic review. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1969–1981.e1915.
8. Vart G, Banzi R and Minozzi S. Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2012; 55: 87–92.
9. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, *et al.* Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2015; 64: 784–790.
10. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, *et al.* Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: an update. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3632–3642.
11. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720.
12. Thornton J. COVID-19: how coronavirus will change the face of general practice forever. *BMJ* 2020; 368: m1279.
13. Dekker E, Chiu HM and Lansdorp-Vogelaar I. Colorectal cancer screening in the novel coronavirus disease-2019 era. *Gastroenterology* 2020; 159: 1998–2003.
14. Kopel J, Ristic B, Brower GL, *et al.* Global impact of COVID-19 on colorectal cancer screening: current insights and future directions. *Medicina* 2022; 58: 100.
15. Alkatout I, Biebl M, Momenimovahed Z, *et al.* Has COVID-19 affected cancer screening programs? A systematic review. *Front Oncol* 2021; 11: 675038.
16. Mazidimoradi A, Hadavandsiri F, Momenimovahed Z, *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on colorectal cancer diagnosis and treatment: a systematic review. *J Gastrointest Cancer*. Epub ahead of print 29 November 2021. DOI: 10.1007/s12029-021-00752-5.
17. Lee YC, Fann JC, Chiang TH, *et al.* Time to colonoscopy and risk of colorectal cancer in patients with positive results from fecal immunochemical tests. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1332–1340.e1333.

18. D'Ovidio V, Lucidi C, Bruno G, *et al.* Impact of COVID-19 pandemic on colorectal cancer screening program. *Clin Colorectal Cancer* 2021; 20: e5–e11.
19. Kortlever TL, de Jonge L, Wisse PHA, *et al.* The national FIT-based colorectal cancer screening program in the Netherlands during the COVID-19 pandemic. *Prev Med* 2021; 151: 106643.
20. de Jonge L, Worthington J, van Wifferen F, *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening programmes in Australia, Canada, and the Netherlands: a comparative modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 304–314.
21. Jidkova S, Hoeck S, Kellen E, *et al.* Flemish population-based cancer screening programs: impact of COVID-19 related shutdown on short-term key performance indicators. *BMC Cancer* 2022; 22: 183.
22. Vives N, Binefa G, Vidal C, *et al.* Short-term impact of the COVID-19 pandemic on a population-based screening program for colorectal cancer in Catalonia (Spain). *Prev Med* 2022; 155: 106929.
23. Cheng SY, Chen CF, He HC, *et al.* Impact of COVID-19 pandemic on fecal immunochemical test screening uptake and compliance to diagnostic colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 1614–1619.
24. London JW, Fazio-Eynullayeva E, Palchuk MB, *et al.* Effects of the COVID-19 pandemic on cancer-related patient encounters. *JCO Clin Cancer Inform* 2020; 4: 657–665.
25. Hinterberger A, Jiricka L, Waldmann EA, *et al.* Impact of restrictions due to COVID-19 on a quality-assured screening colonoscopy program. *Endosc Int Open* 2021; 9: e1315–e1320.
26. Gralnek IM, Hassan C, Ebigbo A, *et al.* ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and COVID-19: Updated guidance for the era of vaccines and viral variants. *Endoscopy* 2022; 54: 211–216.
27. Tan X, Guo J, Chen Z, *et al.* Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of COVID-19 patients undergoing gastrointestinal endoscopy. *Ther Adv Gastroenterol* 2021; 14: 17562848211042185.
28. Vanella G, Capurso G, Boškoski I, *et al.* How to get away with COVID-19: endoscopy during post-peak pandemic. A perspective review. *Ther Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284820965070.
29. Dubé C. Re-FIT-ting colorectal cancer screening during and beyond COVID. *Gastroenterology* 2021; 161: 418–420.
30. Kelkar AH, Zhao J, Wang S, *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on colorectal and prostate cancer screening in a large U.S. health system. *Healthcare* 2022; 10: 264.
31. Toes-Zoutendijk E, Vink G, Nagtegaal ID, *et al.* Impact of COVID-19 and suspension of colorectal cancer screening on incidence and stage distribution of colorectal cancers in the Netherlands. *Eur J Cancer* 2022; 161: 38–43.
32. Aznar-Gimeno R, Carrera-Lasfuentes P, Del-Hoyo-Alonso R, *et al.* Evidence-based selection on the appropriate FIT cut-off point in CRC screening programs in the COVID pandemic. *Front Med* 2021; 8: 712040.
33. Sulbaran M, Bustamante-Lopez L, Bernardo W, *et al.* Systematic review and meta-analysis of colon capsule endoscopy accuracy for colorectal cancer screening. An alternative during the COVID-19 pandemic? *J Med Screen.* Epub ahead of print 24 January 2022. DOI: 10.1177/09691413221074803.
34. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, *et al.* ACG clinical guidelines: colorectal cancer screening 2021. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 458–479.
35. Shaukat A and Levin TR. Current and future colorectal cancer screening strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 521–531.
36. Moreno CC, Yee J, Ahmed FS, *et al.* CT colonography's role in the COVID-19 pandemic: a safe(r), socially distanced total colon examination. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46: 486–490.
37. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Suspected cancer: recognition and referral (NG12), <http://www.nice.org.uk/guidance/ng12> (2015, accessed 15 March 2022).
38. Morris EJA, Goldacre R, Spata E, *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on the detection and management of colorectal cancer in England: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 199–208.
39. Navarro M, Hijos G, Sostres C, *et al.* Reducing the cut-off value of the fecal immunochemical test for symptomatic patients does not improve diagnostic performance. *Front Med* 2020; 7: 410.
40. Loveday C, Sud A, Jones ME, *et al.* Prioritisation by FIT to mitigate the impact of delays in the 2-week wait colorectal cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic: a UK modelling study. *Gut* 2021; 70: 1053–1060.

41. Arasaradnam RP, Bhala N, Evans C, *et al.* Faecal immunochemical testing in the COVID-19 era: balancing risk and costs. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 717–719.
42. Navarro M, Hijos G, Ramirez T, *et al.* Fecal Hemoglobin concentration, a good predictor of risk of advanced colorectal neoplasia in symptomatic and asymptomatic patients. *Front Med* 2019; 6: 91.
43. Saw KS, Liu C, Xu W, *et al.* Faecal immunochemical test to triage patients with possible colorectal cancer symptoms: meta-analysis. *Br J Surg* 2022; 109: 182–190.
44. McKenna DB, Dudzik CM, Kumar S, *et al.* COVID-19 disruptions to endoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Cancer Prev Res (Phila)* 2021; 14: 521–526.
45. Monahan KJ, Lincoln A, East JE, *et al.* Management strategies for the colonoscopic surveillance of people with Lynch syndrome during the COVID-19 pandemic. *Gut* 2021; 70: 624–626.
46. Ruiz-Medina S, Gil S, Jimenez B, *et al.* Significant decrease in annual cancer diagnoses in Spain during the Covid-19 pandemic: a real-data study. *Cancers* 2021; 13: 3215.
47. Kempf E, Lamé G, Layese R, *et al.* New cancer cases at the time of SARS-Cov2 pandemic and related public health policies: A persistent and concerning decrease long after the end of the national lockdown. *Eur J Cancer* 2021; 150: 260–267.
48. Mizuno R, Ganeko R, Takeuchi G, *et al.* The number of obstructive colorectal cancers in Japan has increased during the COVID-19 pandemic: a retrospective single-center cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* 2020; 60: 675–679.
49. Suárez J, Mata E, Guerra A, *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic during Spain's state of emergency on the diagnosis of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2021; 123: 32–36.
50. Shinkwin M, Silva L, Vogel I, *et al.* COVID-19 and the emergency presentation of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2021; 23: 2014–2019.
51. Horita N. Impact of the COVID-19 pandemic on cancer diagnosis and resection in a COVID-19 low-burden country: nationwide registration study in Japan. *Eur J Cancer* 2022; 165: 113–115.
52. Kuzuu K, Misawa N, Ashikari K, *et al.* Gastrointestinal cancer stage at diagnosis before and during the COVID-19 pandemic in Japan. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2126334.
53. McPhail S, Elliss-Brookes L, Shelton J, *et al.* Emergency presentation of cancer and short-term mortality. *Br J Cancer* 2013; 109: 2027–2034.
54. O'Leary MP, Choong KC, Thornblade LW, *et al.* Management considerations for the surgical treatment of colorectal cancer during the global COVID-19 pandemic. *Ann Surg* 2020; 272: e98–e105.
55. Vecchione L, Stintzing S, Pentheroudakis G, *et al.* ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: colorectal cancer. *ESMO Open* 2020; 5: e000826.
56. Marijnen CAM, Peters FP, Rödel C, *et al.* International expert consensus statement regarding radiotherapy treatment options for rectal cancer during the COVID 19 pandemic. *Radiother Oncol* 2020; 148: 213–215.
57. Choi JY, Park IJ, Lee HG, *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on surgical treatment patterns for colorectal cancer in a tertiary medical facility in Korea. *Cancers* 2021; 13: 2221.
58. Allaix ME, Lo Secco G, Velluti F, *et al.* Colorectal surgery during the COVID-19 outbreak: do we need to change? *Updates Surg* 2021; 73: 173–177.
59. Smith HG, Jensen KK, Jørgensen LN, *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on the management of colorectal cancer in Denmark. *BJS Open* 2021; 5: zrab108.
60. Santoro GA, Grossi U, Murad-Regadas S, *et al.* DELAYED COLORECTAL cancer care during COVID-19 pandemic (DECOR-19): global perspective from an international survey. *Surgery* 2021; 169: 796–807.
61. Collings AT, Jeyarajah DR, Hanna NM, *et al.* SAGES 2022 guidelines regarding the use of laparoscopy in the era of COVID-19. *Surg Endosc* 2022; 36: 2723–2733.
62. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, *et al.* Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31: 1291–1305.
63. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, *et al.* ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386–1422.
64. Cavic M, Krivokuca A, Boljevic I, *et al.* Exploring the real-world effect of the SARS-CoV-2 pandemic on the molecular diagnostics for cancer patients and high-risk individuals. *Expert review of molecular diagnostics* 2021; 21: 101–107.

65. Lee YH, Kung PT, Wang YH, *et al.* Effect of length of time from diagnosis to treatment on colorectal cancer survival: a population-based study. *PLoS One* 2019; 14: e0210465.
66. Whittaker TM, Abdelrazek MEG, Fitzpatrick AJ, *et al.* Delay to elective colorectal cancer surgery and implications for survival: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2021; 23: 1699–1711.
67. Hershman D, Hall MJ, Wang X, *et al.* Timing of adjuvant chemotherapy initiation after surgery for stage III colon cancer. *Cancer* 2006; 107: 2581–2588.
68. Rottoli M, Pellino G, Spinelli A, *et al.* Impact of COVID-19 on the oncological outcomes of colorectal cancer surgery in northern Italy in 2019 and 2020: multicentre comparative cohort study. *BJS Open* 2022; 6: zrab139.
69. Yong JH, Mainprize JG, Yaffe MJ, *et al.* The impact of episodic screening interruption: COVID-19 and population-based cancer screening in Canada. *J Med Screen* 2021; 28: 100–107.
70. Tie J, Cohen JD, Wang Y, *et al.* Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1710–1717.
71. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, *et al.* Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 2261–2272.
72. Merk C, Martling A, Lindberg J, *et al.* Circulating tumor DNA (ctDNA) in adjuvant therapy of early stage colon cancer: current status and future perspectives. *Acta Oncol* 2022; 61: 523–530.
73. Schraa SJ, van Rooijen KL, Koopman M, *et al.* Cell-free circulating (tumor) DNA before surgery as a prognostic factor in non-metastatic colorectal cancer: a systematic review. *Cancers* 2022; 14: 2218.
74. Hamfjord J, Guren TK, Dajani O, *et al.* Total circulating cell-free DNA as a prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer before first-line oxaliplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2019; 30: 1088–1095.
75. Thierry AR, Pastor B, Pisareva E, *et al.* Association of COVID-19 lockdown with the tumor burden in patients with newly diagnosed metastatic colorectal cancer. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2124483.
76. Lesi OK, Igho-Osagie E and Walton SJ. The impact of COVID-19 pandemic on colorectal cancer patients at an NHS Foundation Trust hospital: a retrospective cohort study. *Ann Med Surg* 2022; 73: 103182.
77. Sud A, Jones ME, Broggio J, *et al.* Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. *Ann Oncol* 2020; 31: 1065–1074.
78. Ricciardiello L, Ferrari C, Cameletti M, *et al.* Impact of SARS-CoV-2 pandemic on colorectal cancer screening delay: effect on stage shift and increased mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 1410–1417.e1419.
79. Sud A, Torr B, Jones ME, *et al.* Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1035–1044.
80. Maringe C, Spicer J, Morris M, *et al.* The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1023–1034.
81. Kempf E, Priou S, Lamé G, *et al.* Impact of two waves of Sars-Cov2 outbreak on the number, clinical presentation, care trajectories and survival of patients newly referred for a colorectal cancer: a French multicentric cohort study from a large group of university hospitals. *Int J Cancer* 2022; 150: 1609–1618.
82. Villain P, Carvalho AL, Lucas E, *et al.* Cross-sectional survey of the impact of the COVID-19 pandemic on cancer screening programs in selected low- and middle-income countries: study from the IARC COVID-19 impact study group. *Int J Cancer* 2021; 149: 97–107.

Visit SAGE journals online
journals.sagepub.com/
home/tag

 SAGE journals

Bibliografía Capítulos

1. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterología y hepatología*. 2018;41(9):585-96.
2. Monahan KJ, Davies MM, Abulafi M, Banerjee A, Nicholson BD, Arasaradnam R, et al. Faecal immunochemical testing (FIT) in patients with signs or symptoms of suspected colorectal cancer (CRC): a joint guideline from the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI) and the British Society of Gastroenterology (BSG). *Gut*. 2022;71(10):1939-62.
3. Navarro M, Hijos G, Sostres C, Lué A, Puente-Lanzarote JJ, Carrera-Lasfuentes P, et al. Reducing the Cut-Off Value of the Fecal Immunochemical Test for Symptomatic Patients Does Not Improve Diagnostic Performance. *Frontiers in medicine*. 2020;7:410.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Faecal calprotectin diagnostic test for inflammatory diseases of the bowel. Diagnostic guidance (DG11) October 2013 [Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/dg11>].
5. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandão C, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2013;45(10):842-51.
6. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreira-Iglesias R, Gisbert JP, Domènech E, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterología y hepatología*. 2018;41(8):514-29.
7. Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK, Nelson SA, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;1(1):Cd011450.
8. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004;60(4):505-12.
9. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-63.

Discusión general y conclusiones

Capítulo 1: Combinación de sangre oculta en heces y calprotectina fecal en pacientes sintomáticos. Análisis del rendimiento diagnóstico y económico.

Como se ha mencionado en la *Introducción*, un importante área de mejora en las unidades de endoscopias digestivas es minimizar las colonoscopias normales realizadas para estudio de síntomas gastrointestinales, actualmente excesivas (1-4). Pese a que SOHi y CF parecen herramientas útiles en este sentido, la evidencia disponible respecto al rendimiento diagnóstico de combinar ambos marcadores no es suficiente.

Los resultados de nuestro estudio confirman este exceso de colonoscopias normales en pacientes sintomáticos. En un 78,4% las de colonoscopias no se detectó patología relevante. En un 3,6% se detectó CCR. Nuestros datos son similares a los del estudio NICE-FIT, mencionado en *Introducción – 1.2*, que, aunque únicamente incluyó pacientes con síntomas de alto riesgo, detectó una prevalencia de CCR de 3,3% y de patología relevante del 11,9% (5). A la hora de comparar nuestros resultados con otros estudios, se debe tener en cuenta que nuestra población ha sido seleccionada incluyendo pacientes sintomáticos independientemente del servicio peticionario de la colonoscopia (la mayoría fueron solicitadas desde atención primaria). En otros estudios se han incluido únicamente pacientes con unos determinados síntomas, referidos desde atención primaria o especializada (6). Pensamos que nuestro diseño refleja mejor la práctica real, aunque la población sea más heterogénea que en estudios similares.

Como se ha descrito en el apartado previo (*Capítulo 1 – 1.2 Resultados*) en nuestra cohorte la SOHi fue un marcador con una mayor especificidad general (89,6% para patología colorrectal significativa, 87,1% para neoplasia avanzada) y con una buena sensibilidad para diagnóstico de CCR (87,5%), obteniendo un rendimiento diagnóstico muy similar al reportado en el metaanálisis de 2022 de Saw et al mencionado en la *Introducción – Tabla 3* (especificidad para neoplasia avanzada 87,9% / sensibilidad para CCR 83,6% con el punto de corte de 20 $\mu\text{gr}/\text{gr}$) (7). El VPN para CCR fue superior al 99% con este punto de corte, confirmando la validada utilidad de SOHi para descartar CCR en pacientes sintomáticos.

Se debe mencionar que el punto de corte elegido no fue el recomendado por las guías de práctica clínica vigentes en la actualidad (10 $\mu\text{gr}/\text{gr}$), lo que justificamos en base a los resultados obtenidos en un estudio realizado por nuestro grupo, como se ha mencionado en el apartado *1.1 – Metodología del Capítulo 1* (8). El VPN para CCR fue > 99% con este punto de corte, similar al de los estudios que usan 10 $\mu\text{gr}/\text{gr}$. De los dos casos de CCR no detectados por la SOHi (14/16 detectados– sensibilidad 87,5%) uno de ellos tuvo un resultado indetectable (no se habría detectado ajustando el punto de corte) y el otro de 18,64 $\mu\text{gr}/\text{gr}$ (sí se hubiera detectado, pero también con la estrategia de combinar CF, que en este paciente fue de 247 $\mu\text{gr}/\text{gr}$).

Por otra parte, la CF confirmó ser un marcador más sensible (78,2% para patología relevante, 69,1% para neoplasia avanzada). Los resultados de nuestro estudio fueron valorados en un metaanálisis previamente mencionado en *Introducción – 2.2 (Figuras 2 y 3)*, contribuyendo a la evidencia disponible acerca del papel de la CF como marcador de adenoma o CCR. En estas figuras se aprecia que en nuestro estudio fue en el que mayor sensibilidad para adenoma avanzado se ha reportado (9). Se puede observar también que existe una gran variabilidad entre estudios, lo que pone de manifiesto que más evidencia y de mayor calidad es necesaria para conocer el papel que la CF podría tener en esta indicación.

Figura 1. Rendimiento diagnóstico de CF para detección de adenoma y adenoma avanzado

Table 3 Sensitivity and specificity data for faecal calprotectin in adenomas and advanced adenomas

Author	Year	n			Cut-off	Standard-ised cut-off	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)
		Total	Adenoma (%)	AA (%)						
<i>Adenomas</i>										
Kronborg	2000	814	203 (24.9)	–	10 mg/l	50	43.0	–	–	–
Tibble	2001	233	29 (12.4)	–	10 mg/l	50	55.0	85.2*	45.7*	89.3*
Kristinsson	2001	237	73 (30.8)	17 (7.2)	10 mg/l	50	56.2	47.4	40.6*	62.8*
					15 mg/l	75	45.2	59.6	41.8*	63.0*
					20 mg/l	100	31.5	71.1	41.1*	61.8*
Damms	2008	140	29 (20.7)	–	50 µg/g	50	55.0	79.0	57.0	77.0
Kalimutho	2011	192	69 (35.9)	34 (17.7)	45.8 ng/ml		28.0	25.0*	21.0*	34.0*
Widlak	2016	430	42 (9.8)	–	50 µg/g	50	43.0	56.0	10.0*	90.0*
Rutka	2016	95	36 (37.9)	20 (21.1)			–	–	–	–
<i>Advanced adenomas</i>										
Hoff	2004	2321	–	195 (8.4)	50 µg/g	50	26.7*	76.1*	12.5*	89.0*
Mowat	2015	755	–	41 (5.4)	50 µg/g	50	58.5	37.8	5.3	93.8
					200 µg/g	200	19.5	73.7	4.3	93.8
Lue	2020	404	41 (10.1)	39 (10)	50 µg/g	50	66.6	48.8	12.2	93.2
Parente	2012	280	–	85 (30.4)			–	–	–	–
Turvill	2016	654	–	33 (5.0)			–	–	–	–

Modificado de Ross et al (9).

Figura 2. Rendimiento diagnóstico de CF para detección de CCR.

Table 4 Sensitivity and specificity data for faecal calprotectin in colorectal cancer

Author	Year	n		Cut-off	Standard-ised cut-off	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)
		Total	CRC (%)						
Kronborg	2000	814	23 (2.8)	10 mg/l	50	74.0	–	–	–
Tibble	2001	233	62 (26.6)	10 mg/l	50	90.0	–	–	–
Hoff	2004	2321	16 (0.7)	50 µg/g	50	72.7*	76.1*	4.2*	99.5*
Damms	2008	140	8 (5.7)	50 µg/g	50	100	79.0	40.0	100
Meucci	2010	870	34 (3.9)	50 mg/dl		85.0	58.0	6.0	99.0
Kalimutho	2011	192	28 (14.6)	45.8 ng/ml		72.0	75.0	43.0*	91.0*
				50 µg/g	50	85.7	39.7	22.2	93.3
Parente	2012	280	47 (16.8)	416 µg/g	416	43.2	88.8	44.2	88.4
				75.8 µg/g	75.8	80.0	84.0	–	–
Khoshbaten	2014	150	50 (33.3)	75.8 µg/g	75.8	80.0	84.0	–	–
Mowat	2015	755	28 (3.7)	50 µg/g	50	82.1	38.8	5.1	98.2
				200 µg/g	200	46.4	74.9	6.9	97.2
Rutka	2016	95	19 (20.0)	128.5 µg/g	128.5	77.8	70.0	53.8	87.5
Turvill	2016	654	39 (6.0)	50 µg/g	50	92.7	35.2	8.7	98.6
Widlak	2016	430	24 (5.6)	50 µg/g	50	68.0	84.0	21.0*	98.0*
Hogberg	2017	373	8 (2.1)	20 µg/g	20	100	51.5	4.3	100
				50 µg/g	50	87.5	72.1	6.4	99.6
				100 µg/g	100	50.0	85.2	6.9	98.7
Turvill	2018	515	27 (5.2)	10 µg/g	10	74.1	66.3	10.9	97.9
Lue	2020	404	16 (4)	50 µg/g	50	75	48.2	5.6	97.9

*Calculated value, CRC colorectal cancer, PPV positive predictive value, NPV negative predictive value

Modificado de Ross et al (9).

En nuestra cohorte, la combinación de SOHi + CF mostró un rendimiento diagnóstico significativamente superior al de cada marcador aislado, valorado mediante sus ABC. Combinar ambos marcadores fue la única estrategia que mostró un ABC > 0,8 para el diagnóstico de patología significativa, siendo estos valores de 0,741 para SOHi, 0,735 para CF y 0,815 para su combinación. Nuestros resultados no coinciden con los de otros estudios de diseño similar, en los que la SOHi parecía un marcador superior a la CF, y la combinación de ambos no mejoraba el rendimiento de la SOHi aislada (10-12). Estas diferencias pueden estar asociadas con sutiles diferencias en la población a estudio, con los kits comerciales utilizados (especialmente relevante en CF) (13), o con diferentes definiciones de patología colorrectal significativa utilizadas en los estudios. Por el contrario, nuestros resultados sí son muy similares a los de otro estudio que reportó valores de ABC de 0,797 para SOHi, 0,722 para CF y 0,832 para la combinación de ambos. Este estudio debe interpretarse con cautela por su pequeño tamaño muestral (201 pacientes) y población muy heterogénea incluyendo pacientes asintomáticos, con SOHi positiva previa o vigilancia de pacientes con EII conocida (14).

En nuestro estudio, combinar SOHi y CF obtuvo una sensibilidad de 88,5% para el diagnóstico de patología colorrectal relevante y de 85,5% para neoplasia avanzada. Estos valores son más altos que los reportados para la SOHi con punto de corte de cualquier hemoglobina detectable (sensibilidad para patología significativa 67,7% en el metaanálisis de Saw et al) (7), lo cual es un dato a favor de esta combinación frente a los autores que abogan por utilizar puntos de corte bajos de SOHi para lograr la mayor sensibilidad en estos pacientes.

En resumen, con esta estrategia, en nuestra población se podrían haber evitado un 41,8% de las colonoscopias realizadas (SOHi y CF negativas) con un VPN para cualquier patología relevante de 94.1% y perdiendo únicamente un 11.5% de estos casos (sensibilidad 88,5% - 77/87). Estos 10 falsos negativos se enumeran en la versión original del artículo (*Table 6*), siendo la mayoría adenomas avanzados que podrían haberse detectado aplicando estrategias como repetir estos marcadores en caso de persistencia de los síntomas. El VPN de la combinación fue mayor en mujeres (95,2%) y en pacientes menores de 50 años (96,9%).

Una limitación a la hora de comparar nuestros resultados con otros estudios es que la definición de adenoma avanzado o incluso de patología relevante no es la misma en todos los estudios. En el estudio NICE-FIT se definió la patología relevante como CCR + adenoma avanzado + EII. La SOHi obtuvo un VPN de 95,6% con un punto de corte de cualquier valor detectable y de 94,5% utilizando 10 µgr/gr, con valores de sensibilidad de 77,1% y 62,6% respectivamente (*Introducción – Tabla 4*). En nuestra cohorte, aunque no hemos definido patología relevante igual que en el estudio NICE-FIT, sí hemos realizado un subanálisis de CCR + adenoma avanzado + EII (78/404 pacientes, *Table 3 manuscrito original*). La combinación de SOHi y CF mostró un VPN similar a la SOHi con punto de corte detectable del estudio NICE-FIT (95,3% vs 95,6%) con una mejor sensibilidad (89,7% vs 77,1%) (5).

Otro punto de debate es la indicación de realizar un test de SOHi en pacientes que consultan por rectorragia. Parece lógico pensar que quizá en estos pacientes, con un sangrado objetivado, realizar test que se basan en detectar sangrados microscópicos no tiene mucho sentido. De forma similar al resto de pacientes sintomáticos, el porcentaje de pacientes con rectorragia que presentan únicamente hallazgos benignos o colonoscopias normales (sin llegar a identificar una potencial causa del sangrado) es también elevado (15, 16). Estos pacientes suponen un porcentaje muy importante de nuestra cohorte (41,2% - 166/404). Se debe señalar que la SOHi fue negativa en el 78,3% (130/166) de estos pacientes, con un VPN de 88,5% para patología significativa (*Table 4 manuscrito original*), cifra más alta que para la cohorte general (86,9%). Por

tanto, nuestros datos sugieren que realizar SOHi sí tiene una gran utilidad clínica en pacientes que consultan por rectorragia. De hecho, un subanálisis del estudio NICE-FIT posterior a nuestro estudio, que analizó el rendimiento diagnóstico de la SOHi en pacientes con rectorragia, confirmó nuestras conclusiones. En este estudio, un 32% de los pacientes incluidos presentaban rectorragia (3143/9822). De estos, en un 56% la SOHi fue indetectable y en un 73,1% fue negativa con un punto de corte de 10 $\mu\text{gr}/\text{gr}$. Con este punto de corte, los VPN fueron de 99,8% para CCR y de 94,1% para patología significativa (definida en *Introducción – Tabla 4*) (17).

Como otra posible limitación se debe señalar que actualmente se recomienda repetir la determinación de CF cuando esta presenta valores elevados, e incluso se recomienda un punto de corte de 100 $\mu\text{gr}/\text{gr}$ en la evaluación inicial de pacientes sintomáticos – ver *Introducción – Figura 1* (3, 18). En nuestra cohorte se realizó una única determinación de CF con punto de corte de 50 $\mu\text{gr}/\text{gr}$ (recomendado en el momento de diseñar el estudio), y la mayoría de los pacientes con valores de CF 50 – 100 $\mu\text{gr}/\text{gr}$ no presentaron patología significativa (*Figure 5 manuscrito original*). Posiblemente repetir la CF o utilizar un punto de corte mayor hubiera mejorado el rendimiento diagnóstico de las estrategias basadas en CF (CF aislada o SOHi + CF), así como su coste-efectividad.

Por último, los datos de la evaluación económica también sugieren que la combinación de ambos marcadores es la estrategia más coste-efectiva, valorando tanto los costes directos (ahorro de 254€ por cada paciente con patología correctamente detectado) como los costes directos + indirectos (ahorro de 458€ por cada paciente con patología correctamente detectado). Se debe señalar que los costes derivados de la realización de los marcadores no invasivos supusieron una proporción baja (máximo de 2% en el escenario en el que todos los pacientes se analizarían con SOHi + CF previamente a la endoscopia) en comparación con los gastos derivados de la realización de endoscopias digestivas y potenciales complicaciones de estas.

A modo de conclusión, este estudio sugiere que la combinación de SOHi y CF en pacientes sintomáticos podría ser una estrategia eficaz para seleccionar pacientes con bajo riesgo de patología significativa, reduciendo por tanto el número de colonoscopias innecesarias por esta indicación. En nuestra población se evitarían en torno al 40% de las endoscopias con un VPN del 94,1%. Así mismo, esta estrategia parece tener un rendimiento diagnóstico superior al de cada uno de los marcadores por separado siendo también la estrategia más coste-efectiva.

Capítulo 2: Combinación de sangre oculta en heces, calprotectina fecal y un test rápido que detecta 4 marcadores fecales en población de cribado de cáncer colorrectal.

En esta cohorte de pacientes de cribado de CCR, la prevalencia de adenoma avanzado y CCR han sido similares a las reportadas por otros programas de cribado a nivel mundial (31,8% y 6,5% en nuestro estudio - 25,3% y 5,1% en el metaanálisis de Mohan et al que analizó más de 6 millones de participantes en programas de cribado) (19). La frecuencia algo superior de estas lesiones en nuestra cohorte probablemente se deba a que en nuestra Comunidad Autónoma el cribado de CCR se inició en el grupo de edad de 60-70 años, como refleja mediana de edad (64 años) de los pacientes incluidos en nuestro estudio. En cualquier caso, en un 45,5% de nuestras colonoscopias no se detectó ningún adenoma (52,2% en Mohan et al) (19), datos que refuerzan nuestra intención de buscar nuevas estrategias que permitan seleccionar mejor en qué pacientes de riesgo medio se debe realizar cribado endoscópico y en cuales podría evitarse.

La principal conclusión de este estudio es que la SOHi es el marcador con el mejor rendimiento diagnóstico en esta población, medida tanto con un test cuantitativo (ABC 0,725 para neoplasia avanzada / 0,850 para CCR) como con la SOHi cualitativa del test rápido (ABC 0,70 para neoplasia avanzada / 0,783 para CCR). Ninguna de las combinaciones exploradas logró mejorar el ABC de la SOHi aislada: la CF cuantitativa mostró una nula utilidad en esta población, y la combinación de los 4 marcadores del test rápido (incluyendo SOHi) no mejoró el rendimiento diagnóstico de la SOH aislada (ABC 0,681 para neoplasia avanzada / ABC 0,863 para CCR). Por tanto, no hemos sido capaces de diseñar una estrategia combinando marcadores fecales que potencialmente pudiera mejorar el rendimiento diagnóstico de la SOHi en los programas de cribado de CCR.

Sin embargo, un resultado que debemos destacar es el alto porcentaje de pacientes con un resultado de SOHi negativo, siendo que todos partían de una SOH positiva previa reciente con punto de corte de 20 µgr/gr: 78,3% con el mismo punto de corte, 56,8% < 10 µgr/gr, 18,2% indetectable. Incluso entre los 22 pacientes con CCR, 1/22 tuvo un resultado de SOHi indetectable y 6/22 < 20 µgr/gr (sensibilidad 72,7% - similar al 75% reportado en un metaanálisis del rendimiento diagnóstico de SOHi en programas de cribado con este punto de corte) (20). Estos valores son todavía mayores en pacientes con neoplasia avanzada (*Table 1*, manuscrito original). Aunque sean cifras que llaman la atención, un estudio publicado en 2011 que analizó los resultados de más de 1800 participantes a los que se realizó cribado con 2 test de SOHi recogidos en dos días consecutivos, ya observó una discrepancia entre los resultados de las dos determinaciones de hasta el 42% en adenomas avanzados y el 25% en CCR (21).

La TF fue el único marcador con un rendimiento diagnóstico comparable a la SOHi, con una menor sensibilidad, pero mayor especificidad que la SOHi del test rápido para diagnóstico tanto de adenoma avanzado como de CCR. No se detectaron diferencias significativas entre las ABC de la SOHi del test rápido y TF para diagnóstico de CCR (0,783 vs 0,764, *Figure 2c*), pero la SOHi cuantitativa mostró mejor ABC que ambas (ABC 0,850). Además, el ABC para el diagnóstico de neoplasia avanzada fue significativamente mayor en los test de SOHi, sin diferencias significativas entre las dos SOHi (0,725 y 0,700 de SOHi vs 0,625 de TF). Las mismas conclusiones habían sido alcanzadas en un estudio previo con un diseño similar (22).

Un resultado a destacar es el mal rendimiento diagnóstico de la CF para detectar adenoma avanzado y CCR: sensibilidad 50,38%, especificidad 41,06%, ABC 0,477, sin diferencias significativas en sus valores entre pacientes con CCR y otros diagnósticos. Con estos datos, podemos afirmar que la CF parece un marcador sin ninguna utilidad para detectar lesiones neoplásicas en esta población. Estos resultados no coinciden con los obtenidos con el mismo marcador en el *Capítulo 1* ni con los datos del metaanálisis de Ross et al publicado en 2022 que concluyó que la concentración de CF en pacientes con CCR es significativamente más alta (9).

Entre las causas que justifiquen que la CF no haya demostrado utilidad en esta indicación podrían estar que el test utilizado fue de una casa comercial distinta al empleado en el *Capítulo 1* (los resultados no son comparables entre test, como se ha señalado en *Introducción -2.3*) (13). La disparidad de resultados entre distintos test sin duda ha influido en este resultado. De hecho, la CF del test rápido, con el mismo punto de corte, aunque tampoco tuvo un buen rendimiento diagnóstico (ABC 0,532), mostró resultados diferentes especialmente en la sensibilidad para detectar CCR (95,45% frente a 63,63% de la CF cuantitativa). En un estudio publicado en 2022, con un diseño idéntico a nuestro *Capítulo 2*, los resultados fueron muy similares a los de la CF rápida de nuestro estudio, siendo la CF un marcador sensible pero poco específico de CCR (*Tabla 1*). Esto sugiere que la CF cuantitativa utilizada en nuestro estudio tiene un peor rendimiento diagnóstico que otros test de CF y que la CF de nuestro test rápido en esta población.

Tabla 1. Rendimiento diagnóstico de CF en pacientes de cribado de CCR (SOHi positiva previa)

Patología	Test de CF	Positividad	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
CCR	CF cuantitativa	55,7%	63,63%	44,9%	7,48%	94,63%
	CF rápida	64,3%	95,45%	37,9%	9,72%	99,16%
	Ross et al (23)	59,7%	92,8%	41,7%	6,2%	99,3%
Neoplasia avanzada	CF cuantitativa	55,7%	50,38%	41,06%	34,75%	57,04%
	CF rápida	64,3%	68,22%	38,16%	40,74%	65,83%
	Ross et al (23)	59,7%	58,3%	39,9%	23,23%	75,6%

Datos comparativos de la cohorte del *Capítulo 2* con datos de un estudio con diseño idéntico publicado en 2022 (23).

Pero, otra posibilidad más interesante que ha podido influir en este “mal” resultado es que la CF se eleve especialmente en casos de CCR con un componente inflamatorio más intenso y un comportamiento más agresivo. En un estudio publicado en 2014, realizado en únicamente 80 pacientes con CCR, los valores de CF fueron significativamente más altos en casos T3-T4 que T1-T2 (24). Podría ocurrir que, en población de cribado, donde los casos de CCR suelen diagnosticarse en estadios más iniciales (2) y por definición no condicionan síntomas, la CF no aporte tanto valor como en pacientes con clínica establecida. Esto en realidad, más que un resultado negativo, podría interpretarse como una puerta a nuevas hipótesis de investigación: quizá los casos de CCR que elevan CF tienen un microambiente tumoral distinto, con una progresión más rápida que condiciona síntomas más rápidamente, o incluso son más subsidiarios a tratamientos que actúan por las vías de la inflamación y el sistema inmune. De hecho, un estudio publicado en 2022 que analizó el rendimiento diagnóstico de SOHi y CF en pacientes sintomáticos y asintomáticos, concluyó de forma similar a los *Capítulos 1 y 2* de esta tesis que el rendimiento diagnóstico de ambos marcadores es similar en población sintomática (ABC 0,817 de CF vs ABC 0,854 de SOHi), pero en pacientes asintomáticos la SOHi tiene una capacidad diagnóstica superior (ABC 0,694 de CF vs ABC 0,769 de SOHi) (14). Los resultados de nuestros capítulos no son tan comparables ya que hemos utilizado distintos test y el rendimiento diagnóstico de CF en este capítulo ha resultado ser prácticamente nulo, pero están en la misma línea. Con unos resultados similares, la LF tampoco parece un marcador útil en esta indicación.

Una limitación que se debe tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de los *Capítulos 1 y 2* es que la definición de adenoma avanzado se ha basado en los criterios de la guía de la sociedad europea de endoscopia digestiva de 2013 (≥ 3 adenomas, adenoma ≥ 10 mm, con componente vellosa o displasia de alto grado, o lesión serrada ≥ 10 mm o con displasia) (25). Estos criterios son los que seguimos empleando actualmente en nuestro medio, de acuerdo con las guías y documentos de consenso españolas de 2018 vigentes (26, 27). Sin embargo, la guía europea de 2020 propuso una nueva clasificación de adenoma que precisa seguimiento endoscópico, cambiando el número de adenomas que justifican realizarlo a ≥ 5 , y sin tener ya en cuenta el componente vellosa (28). Aplicando esta nueva clasificación, la frecuencia de adenoma avanzado en los resultados de nuestros *Capítulos 1 y 2* sería algo menor de la presentada, y puede que el rendimiento diagnóstico de los marcadores analizados se viera ligeramente afectado. Estas guías no estaban vigentes en el momento de redacción de estos artículos así que estos datos no se han analizado y no se presentan en esta tesis.

La gran limitación de este capítulo es que todos los pacientes incluidos tenían una SOHi previa con punto de corte de 20 μ gr/gr, por lo que no podemos extrapolar nuestros resultados a la población de riesgo medio.

Capítulo 3: Validación de un test rápido que detecta 4 marcadores fecales en pacientes con EII conocida.

Como se ha mencionado en los apartados *Introducción* y *Objetivos* de esta tesis doctoral, en pacientes con EII es necesario disponer de marcadores no invasivos fiables que permitan predecir que pacientes van a presentar actividad inflamatoria objetiva. De esta forma, se conseguiría una monitorización precisa y lo más cómoda posible para el paciente, evitando realizar excesivas colonoscopias. Aunque la CF es un marcador de demostrada utilidad en esta indicación, disponer de test rápidos fiables que puedan ser realizados incluso en el domicilio del paciente podría ser una alternativa más cómoda si demostraran tener un rendimiento diagnóstico similar a la CF.

La pandemia por COVID-19 ha dificultado todavía más el seguimiento de estos pacientes. Especialmente en la primera ola, se suspendieron muchas visitas presenciales y endoscopias programadas ante la preocupación de que estos pacientes (muchos bajo tratamiento inmunosupresor) pudieran desarrollar cuadros más graves, además de la minimización de todas las intervenciones no urgentes y visitas médicas no imprescindibles dado el contexto de confinamiento poblacional y colapso del sistema sanitario (29). Disponer de herramientas de seguimiento, como el test que analizamos, que permitan evaluar la actividad de la enfermedad de forma fiable sin precisar desplazamiento a medio hospitalario, todavía se hizo más relevante. Aunque con la evolución de la pandemia este escenario ha cambiado y se han podido retomar las visitas presenciales necesarias, probablemente la telemedicina ha llegado para quedarse y en muchos pacientes con EII podemos realizar seguimiento sin necesidad de desplazamiento al medio hospitalario. La telemedicina, además de minimizar visitas hospitalarias y riesgo de contagio en contexto de la pandemia, se asocia a una mayor participación y conocimiento de su enfermedad por parte de los pacientes, con capacidad potencial de mejorar su calidad de vida, además de contribuir a aliviar la carga asistencial habitual (30, 31).

En esta cohorte heterogénea de pacientes con EII (incluyendo pacientes con EC y CU, con o sin actividad clínica o cirugías previas), el test rápido capaz de detectar 4 marcadores fecales mostró una buena capacidad diagnóstica para la detección de actividad inflamatoria endoscópica (ABC 0,845). Este valor es comparable a la mayoría de los resultados reportados para los test cuantitativos de CF en pacientes con EII, marcador con validez contrastada en esta población (32-34), sugiriendo que quizá nuestro test rápido podría alcanzar un papel similar, con una mayor comodidad para el paciente y aportando resultados inmediatos. El rendimiento diagnóstico del test rápido fue significativamente superior al de cualquiera de los 4 marcadores que lo conforman.

Puede llamar la atención que la CF del test rápido mostrara un valor de ABC de únicamente 0,660. Aunque es un valor llamativamente más bajo que la mayoría de las ABC reportadas en la literatura para este marcador (la mayoría en torno a 0,8 - 0,9) (32-34) se debe recordar que la mayoría de estos estudios de rendimiento diagnóstico se realizaron con test de CF cuantitativos, con múltiples puntos de corte elegibles, cada uno con diferentes valores de sensibilidad y especificidad, que justifican un ABC superior. El punto de corte de la CF del test rápido analizada en nuestro estudio es de 50 $\mu\text{gr}/\text{gr}$, menor del recomendado para valorar actividad endoscópica en pacientes con EII (32). Otros estudios basados en test rápidos también reportaron ABC algo inferiores. Un estudio que evaluó el rendimiento diagnóstico de un test rápido de CF con 3 posibles resultados ($< 50 \mu\text{gr}/\text{gr}$, $50 - 200 \mu\text{gr}/\text{gr}$ y $> 200 \mu\text{gr}/\text{gr}$) detectó un ABC de este marcador para diagnóstico de actividad endoscópica de 0,75 (35).

La CF fue el marcador con mayor sensibilidad para diagnóstico de actividad inflamatoria entre los 4 marcadores analizados (97,6%). Los otros 3 marcadores mostraron una peor sensibilidad (<60%) pero con una considerablemente mejor especificidad que la CF (> 87% frente al 34,4% de la CF – *Table 2* del manuscrito original). El marcador más específico fue la LF (92,2%). En un estudio realizado en 77 pacientes con EC en 2008, la CF mostró valores de sensibilidad y especificidad de 91% y 44%, siendo estos valores para LF de 66% y 92% (36), resultados similares con los mismos puntos de corte que los del test rápido utilizado en nuestro estudio. De forma análoga, otro estudio realizado en 2016 valoró el rendimiento diagnóstico de dos test rápidos de CF y LF en 72 pacientes con EII, con hallazgo de valores de sensibilidad y especificidad de 93%-34% para CF, y 67%-86% para LF (35). Parece pues que con estos puntos de corte la CF es un marcador con buena sensibilidad y la LF con buena especificidad para el diagnóstico de actividad endoscópica en pacientes con EII. Esta combinación de un marcador sensible (CF) con otros más específicos (LF, SOHi y TF) probablemente sea responsable del buen rendimiento diagnóstico demostrado por el test rápido.

El rendimiento diagnóstico de cada marcador fue similar en pacientes con CU y EC (manuscrito original – *Table 3*). Como excepción, la LF mostró un rendimiento diagnóstico aparentemente superior en CU (sensibilidad 66,7%; especificidad 97,4%) que en EC (sensibilidad 48,1%; especificidad 84%). Esto ya había sido sugerido por un metaanálisis publicado en 2020, que analizando sus resultados en más de 700 pacientes con EII reportó una sensibilidad y especificidad combinadas de 81% y 82% para CU, frente a 82% y 71% para EC, concluyendo que la LF parece un marcador más fiable en pacientes con CU (37). Esta menor especificidad para la detección de actividad endoscópica en pacientes con EC comparados con CU también se ha sugerido para la CF (especificidad 79% en CU, 67% en EC en un metaanálisis de 2015) (33).

Sin embargo, más allá del rendimiento diagnóstico de cada marcador aislado (que en estos test cualitativos siempre será inferior a los de test cuantitativos secundariamente a la pérdida de información que supone dicotomizar una variable cuantitativa), consideramos más interesante la capacidad diagnóstica del test rápido en su conjunto. Como ya hemos mencionado, el ABC del test rápido fue de 0,845. El rendimiento para la detección de actividad endoscópica fue óptimo en los resultados extremos: 19 pacientes (17,9%) tuvieron un resultado negativo en los 4 marcadores, con una sensibilidad y VPN del 100%. Por el contrario, 13 pacientes (12,3%) obtuvieron resultados positivos en los 4 marcadores, con especificidad y VPP del 100%. Estos resultados extremos están presentes en un 30,2% de la cohorte, lo que se traduce en que el test rápido podría potencialmente facilitar el seguimiento y manejo de hasta un tercio de los pacientes con EII. En el 17,9% de pacientes con 0 marcadores positivos la colonoscopia podría evitarse. En pacientes con 4 positivos, esta también podría evitarse dada la alta seguridad de que se va a detectar inflamación. Si se considerara necesario evaluar en detalle el grado de actividad previamente a realizar modificaciones terapéuticas, se podrían priorizar estas endoscopias dada la seguridad de que se va a detectar inflamación objetiva. No hemos podido demostrar una relación significativa entre el número de marcadores positivos y la gravedad de la actividad endoscópica, probablemente por el escaso número total de pacientes activos.

Resultados intermedios (≥ 2 test positivos, ≥ 3 test positivos) obtuvieron valores crecientes de especificidad y decrecientes de sensibilidad. Distintos puntos de corte podrían utilizarse en la práctica en función de la situación clínica de cada paciente y la disponibilidad de recursos endoscópicos. El punto de corte que mostró un mejor rendimiento diagnóstico global (valorado mediante el índice de Youden) fue el de ≥ 2 test positivos: sensibilidad 73,8%; especificidad 78,1%; VPP 68,9%; VPN 82%.

Se debe señalar, respecto a la definición de actividad endoscópica, que en pacientes con CU diferentes estudios la han definido como valores del score Mayo ≥ 1 . Datos de un metaanálisis reciente refuerzan nuestro diseño más estricto de considerar únicamente aquellos pacientes Mayo 0 en curación mucosa. Esta puntuación se asoció con un menor riesgo de brote, de hasta el 67% al año, comparados con pacientes con actividad Mayo 1 (38). Es posible que el rendimiento diagnóstico del test rápido fuera todavía mejor si hubiéramos considerado a pacientes con actividad Mayo 1 en remisión.

Una de las principales limitaciones de este estudio fue que no disponemos de datos de la actividad clínica u otros marcadores no invasivos de inflamación en el momento de realizar los test fecales y colonoscopia. Nuestra intención fue realizar una validación de este test en una cohorte representativa de las colonoscopias que realizamos habitualmente en pacientes con EII, algunos con actividad clínica y otros en remisión. Por otra parte, se debe señalar como principal limitación el pequeño número de pacientes con actividad endoscópica (15 pacientes con CU, 27 con EC), por lo que los resultados presentados, aunque son una primera aproximación de la potencial utilidad de este test, deben interpretarse con cautela.

Otra limitación es que no hemos analizado test cuantitativos de SOHi o CF en esta cohorte de pacientes. La razón de haber estudiado únicamente el test rápido es que en población con EII la CF especialmente, pero también otros marcadores como la SOHi o la LF, han demostrado un buen rendimiento diagnóstico, y no consideramos que pudiéramos aportar nueva información repitiendo este análisis. En cambio, nos parecía un objetivo interesante estudiar si con la combinación de 4 marcadores este test rápido lograba un rendimiento comparable a estos marcadores ampliamente validados, pero con una mayor comodidad para el paciente.

En conclusión, este test rápido podría ser una herramienta útil para monitorizar la actividad inflamatoria en pacientes con EII, con un alto rendimiento diagnóstico especialmente cuando los 4 marcadores son negativos o positivos. Al ser un test que puede ser realizado por los propios pacientes en su domicilio, además de su buen rendimiento diagnóstico, aporta comodidad para los pacientes, reduciendo el número de visitas a centros sanitarios y pudiendo formar parte de estrategias de telemedicina para el seguimiento de pacientes con EII, con posibilidades potenciales de mejorar su calidad de vida.

Capítulo 4: Efectos de la pandemia por COVID-19 en los pacientes con CCR. Papel de marcadores fecales no invasivos en contrarrestar sus consecuencias negativas.

Finalmente, en el último capítulo de esta tesis, presentamos una revisión de la evidencia disponible acerca de cómo la pandemia por COVID-19 ha afectado el diagnóstico y manejo de los pacientes con CCR. Los estudios en los que se basan los Capítulos 1-3 de esta tesis fueron diseñados y llevados a cabo previamente al inicio de la pandemia, con la intención de diseñar estrategias no invasivas para reducir la excesiva demanda de colonoscopias ya existente en ese momento, reduciendo en la medida de lo posible aquellas colonoscopias que no detectaban patología o justificaban un cambio en el manejo terapéutico de nuestros pacientes. La llegada de la pandemia por COVID-19 supuso un empeoramiento en esta sobrecarga de las unidades de endoscopias digestivas, con un cese temporal de su actividad que se tradujo en aumento posterior de las listas de espera, además de una paralización de los programas de cribado de CCR. Estas estrategias basadas en marcadores no invasivos para priorizar adecuadamente las indicaciones de colonoscopias cobran todavía más relevancia en este contexto.

Se ha estimado que para compensar el retraso acumulado en las colonoscopias de cribado durante el tiempo que los programas de cribado poblacional de CCR han estado interrumpidos durante la pandemia, se debería aumentar el volumen de colonoscopias hasta un 150% (39). Esto no es posible en todos los sistemas sanitarios, por lo que se han sugerido otras estrategias como modificar el punto de corte de la SOHi de cribado o ajustarlo en función de factores de riesgo, como sexo y edad (40). Otro factor primordial para asegurar el éxito del cribado es mantener una buena participación tras la pandemia, ya que muchos pacientes asintomáticos pueden ser reticentes a acudir a centros sanitarios. Un descenso en la participación implicaría un aumento en la incidencia y mortalidad por CCR, aunque se recuperara el volumen de colonoscopias (39). Así mismo, se ha observado que el primer año tras la pandemia ha habido un importante descenso en el número de pacientes sintomáticos con sospecha de CCR remitidos para estudio endoscópico, junto con un retraso en la evaluación de los mismos (41). El uso sistemático de la SOHi para evaluar pacientes sintomáticos (incluso de alto riesgo) se ha recomendado en este escenario, estimando que podría asociarse a un descenso en la mortalidad por CCR atribuida a retrasos secundarios a la pandemia y a una disminución de la presión sobre las unidades de endoscopias (42). También se ha recomendado este marcador para seguimiento no invasivo de pacientes de alto riesgo de CCR durante la pandemia (43).

Se ha reportado un descenso en la incidencia de CCR de hasta el 20-40% en el primer año tras la pandemia de forma consistente en múltiples estudios realizados en países con distintos sistemas sanitarios (44). Este descenso de incidencia representa en realidad casos sin diagnosticar. En consecuencia, si no se logra compensar estos atrasos diagnósticos, el pronóstico a largo plazo de esta enfermedad puede verse afectado. La proporción de pacientes diagnosticados por presentar clínica digestiva o incluso con complicaciones graves que precisaron de cirugía urgente también se ha visto aumentada tras la pandemia (45).

En cuanto al tratamiento del CCR durante la pandemia, en la mayoría de los sistemas sanitarios se ha producido un descenso en la frecuencia de cirugías laparoscópicas, debido a la creencia de que esta técnica podría asociarse a un mayor riesgo de creación de aerosoles con un incremento en el riesgo de transmisión (46). Sin embargo, no hay evidencia firme que sustente esta afirmación, y las sociedades de expertos recomiendan basar la decisión de la técnica quirúrgica en los mismos factores clínicos que se valoraban previamente a la pandemia (47). Otras recomendaciones a tener en cuenta es que la cirugía programada no debería demorarse más de 4-6 semanas y la quimioterapia adyuvante no más de 6 semanas. Los ciclos cortos de radioterapia preoperatoria se recomiendan frente a la quimioradioterapia convencional en tumores de localización rectal en los que esté indicada neoadyuvancia.

Por último, se debe mencionar que la influencia que estos cambios en el manejo de los pacientes con CCR puedan tener en el pronóstico a largo plazo de esta enfermedad y en las cifras de mortalidad global es algo que está todavía por determinar, y que dependerá de cómo cada sistema sanitario es capaz de reiniciar la actividad en las unidades de endoscopias y de priorizar a los pacientes en lista de espera. Varios estudios han estimado que se producirá un aumento en la incidencia y mortalidad por CCR en los próximos años, variable en función de la participación en programas de cribado y el tiempo que tarde en retomarse la actividad endoscópica al volumen que había previamente a la pandemia, con potenciales aumentos de entre el 1-15% en exceso de mortalidad por CCR en las próximas 2-3 décadas (39, 48). Los escasos datos reales (con seguimiento a un año) no sugieren que haya un aumento en la mortalidad en los pacientes diagnosticados de CCR tras la pandemia (49), pero su impacto a largo plazo en la presentación y pronóstico global de esta enfermedad está aún por determinar.

Bibliografía Discusión

1. Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, Katelaris PH, Irwig L. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. *BMC gastroenterology*. 2011;11:65.
2. Navarro M, Hijos G, Ramirez T, Omella I, Carrera-Lasfuentes P, Lanás Á. Fecal Hemoglobin Concentration, a Good Predictor of Risk of Advanced Colorectal Neoplasia in Symptomatic and Asymptomatic Patients. *Frontiers in medicine*. 2019;6:91.
3. Turvill J, Turnock D. Audit of the impact of the York faecal calprotectin care pathway on colonoscopy activity. *Frontline gastroenterology*. 2020;11(4):285-9.
4. Ismail MS, Aoko O, Sihag S, Connolly E, Omorogbe J, Semenov S, et al. Lower gastrointestinal symptoms and symptoms-based triaging systems are poor predictors of clinical significant disease on colonoscopy. *BMJ open gastroenterology*. 2020;7(1):e000221.
5. D'Souza N, Georgiou Delisle T, Chen M, Benton S, Abulafi M. Faecal immunochemical test is superior to symptoms in predicting pathology in patients with suspected colorectal cancer symptoms referred on a 2WW pathway: a diagnostic accuracy study. *Gut*. 2021;70(6):1130-8.
6. Booth R, Carten R, D'Souza N, Westwood M, Kleijnen J, Abulafi M. Role of the faecal immunochemical test in patients with risk-stratified suspected colorectal cancer symptoms: A systematic review and meta-analysis to inform the ACPGIB/BSG guidelines. *The Lancet regional health Europe*. 2022;23:100518.
7. Saw KS, Liu C, Xu W, Varghese C, Parry S, Bissett I. Faecal immunochemical test to triage patients with possible colorectal cancer symptoms: meta-analysis. *The British journal of surgery*. 2022;109(2):182-90.
8. Navarro M, Hijos G, Sostres C, Lué A, Puente-Lanzarote JJ, Carrera-Lasfuentes P, et al. Reducing the Cut-Off Value of the Fecal Immunochemical Test for Symptomatic Patients Does Not Improve Diagnostic Performance. *Frontiers in medicine*. 2020;7:410.
9. Ross FA, Park JH, Mansouri D, Combet E, Horgan PG, McMillan DC, et al. The role of faecal calprotectin in diagnosis and staging of colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BMC gastroenterology*. 2022;22(1):176.
10. Widlak MM, Thomas CL, Thomas MG, Tomkins C, Smith S, O'Connell N, et al. Diagnostic accuracy of faecal biomarkers in detecting colorectal cancer and adenoma in symptomatic patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(2):354-63.
11. Mowat C, Digby J, Strachan JA, Wilson R, Carey FA, Fraser CG, et al. Faecal haemoglobin and faecal calprotectin as indicators of bowel disease in patients presenting to primary care with bowel symptoms. *Gut*. 2016;65(9):1463-9.
12. Turvill J, Mellen S, Jeffery L, Bevan S, Keding A, Turnock D. Diagnostic accuracy of one or two faecal haemoglobin and calprotectin measurements in patients with suspected colorectal cancer. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2018;53(12):1526-34.
13. D'Amico F, Rubin DT, Kotze PG, Magro F, Siegmund B, Kobayashi T, et al. International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases. *United European gastroenterology journal*. 2021;9(4):451-60.
14. Zhu M, Fan L, Han M, Zhu S, Zhang S, Shi H. The usefulness of fecal hemoglobin and calprotectin tests in diagnosing significant bowel diseases: a prospective study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2022:1-7.
15. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, Oakland K, Manes G, Radaelli F, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2021;53(8):850-68.
16. Oakland K, Guy R, Uberoi R, Hogg R, Mortensen N, Murphy MF, et al. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit. *Gut*. 2018;67(4):654-62.

17. Hicks G, D'Souza N, Georgiou Delisle T, Chen M, Benton SC, Abulafi M. Using the faecal immunochemical test in patients with rectal bleeding: evidence from the NICE FIT study. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2021;23(7):1630-8.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Faecal calprotectin diagnostic test for inflammatory diseases of the bowel. Diagnostic guidance (DG11) October 2013 [Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/dg11>].
19. Mohan BP, Khan SR, Daugherty E, Chandan S, Ponnada S, Facciorusso A, et al. Pooled rates of adenoma detection by colonoscopy in asymptomatic average-risk individuals with positive fecal immunochemical test: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2022;96(2):208-22.e14.
20. Imperiale TF, Gruber RN, Stump TE, Emmett TW, Monahan PO. Performance Characteristics of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer and Advanced Adenomatous Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2019;170(5):319-29.
21. van Roon AH, Wilschut JA, Hol L, van Ballegooijen M, Reijerink JC, t Mannetje H, et al. Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(4):333-9.
22. Gies A, Cuk K, Schrotz-King P, Brenner H. Fecal immunochemical test for hemoglobin in combination with fecal transferrin in colorectal cancer screening. *United European gastroenterology journal*. 2018;6(8):1223-31.
23. Ross FA, Park JH, Mansouri D, Little C, Di Rollo DG, Combet E, et al. The role of faecal calprotectin in the identification of colorectal neoplasia in patients attending for screening colonoscopy. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2022;24(2):188-96.
24. Lehmann FS, Trapani F, Fueglistaler I, Terracciano LM, von Flüe M, Cathomas G, et al. Clinical and histopathological correlations of fecal calprotectin release in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4994-9.
25. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandão C, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2013;45(10):842-51.
26. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2018;41(9):585-96.
27. Mangas-Sanjuan C, Jover R, Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Balaguer F, Bessa X, et al. Endoscopic surveillance after colonic polyps and colorrectal cancer resection. 2018 update. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2019;42(3):188-201.
28. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020;52(8):687-700.
29. Danese S, Cecconi M, Spinelli A. Management of IBD during the COVID-19 outbreak: resetting clinical priorities. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2020;17(5):253-5.
30. Del Hoyo J, Millán M, Garrido-Marín A, Nos P, Barreiro-de Acosta M, Bujanda L, et al. Changes in the management of IBD patients since the onset of COVID-19 pandemic. A path toward the implementation of telemedicine in Spain? *Gastroenterologia y hepatologia*. 2022;45(9):697-705.
31. Pang L, Liu H, Liu Z, Tan J, Zhou LY, Qiu Y, et al. Role of Telemedicine in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of medical Internet research*. 2022;24(3):e28978.
32. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreiro-Iglesias R, Gisbert JP, Domènech E, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis

(GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2018;41(8):514-29.

33. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(6):802-19; quiz 20.

34. Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: a diagnostic accuracy meta-analysis. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2018;27(3):299-306.

35. Puolanne AM, Kolho KL, Alfthan H, Ristimäki A, Mustonen H, Färkkilä M. Rapid faecal tests for detecting disease activity in colonic inflammatory bowel disease. *European journal of clinical investigation*. 2016;46(10):825-32.

36. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(1):40-6.

37. Dai C, Jiang M, Sun MJ, Cao Q. Fecal Lactoferrin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2020;54(6):545-53.

38. Viscido A, Valvano M, Stefanelli G, Capannolo A, Castellini C, Onori E, et al. Systematic review and meta-analysis: the advantage of endoscopic Mayo score 0 over 1 in patients with ulcerative colitis. *BMC gastroenterology*. 2022;22(1):92.

39. de Jonge L, Worthington J, van Wifferen F, Irigorri N, Peterse EFP, Lew JB, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening programmes in Australia, Canada, and the Netherlands: a comparative modelling study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2021;6(4):304-14.

40. Aznar-Gimeno R, Carrera-Lasfuentes P, Del-Hoyo-Alonso R, Doblaré M, Lanás Á. Evidence-Based Selection on the Appropriate FIT Cut-Off Point in CRC Screening Programs in the COVID Pandemic. *Frontiers in medicine*. 2021;8:712040.

41. Morris EJA, Goldacre R, Spata E, Mafham M, Finan PJ, Shelton J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the detection and management of colorectal cancer in England: a population-based study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2021;6(3):199-208.

42. Loveday C, Sud A, Jones ME, Broggio J, Scott S, Gronthound F, et al. Prioritisation by FIT to mitigate the impact of delays in the 2-week wait colorectal cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic: a UK modelling study. *Gut*. 2021;70(6):1053-60.

43. Monahan KJ, Lincoln A, East JE, Benton S, Burn J, DeSouza B, et al. Management strategies for the colonoscopic surveillance of people with Lynch syndrome during the COVID-19 pandemic. *Gut*. 2021;70(3):624-6.

44. Ruiz-Medina S, Gil S, Jimenez B, Rodriguez-Brazzarola P, Diaz-Redondo T, Cazorla M, et al. Significant Decrease in Annual Cancer Diagnoses in Spain during the COVID-19 Pandemic: A Real-Data Study. *Cancers*. 2021;13(13).

45. Shinkwin M, Silva L, Vogel I, Reeves N, Cornish J, Horwood J, et al. COVID-19 and the emergency presentation of colorectal cancer. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2021;23(8):2014-9.

46. Santoro GA, Grossi U, Murad-Regadas S, Nunoo-Mensah JW, Mellgren A, Di Tanna GL, et al. DELayed COLORectal cancer care during COVID-19 Pandemic (DECOR-19): Global perspective from an international survey. *Surgery*. 2021;169(4):796-807.

47. Collings AT, Jeyarajah DR, Hanna NM, Dort J, Tsuda S, Nepal P, et al. SAGES 2022 guidelines regarding the use of laparoscopy in the era of COVID-19. *Surgical endoscopy*. 2022:1-11.

48. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(8):1023-34.

49. Kempf E, Priou S, Lamé G, Daniel C, Bellamine A, Sommacale D, et al. Impact of two waves of Sars-Cov2 outbreak on the number, clinical presentation, care trajectories and survival of patients newly referred for a colorectal cancer: A French multicentric cohort study from a large group of university hospitals. *International journal of cancer*. 2022.

Perspectivas Futuras

Tras el término de esta tesis doctoral por compendio de publicaciones acerca del papel diagnóstico de marcadores fecales no invasivos de patología colorrectal, el doctorando y sus directores y tutor de tesis van a continuar en los próximos años explorando distintas líneas de investigación en este campo.

Una de las afirmaciones más repetidas en esta tesis doctoral es que el porcentaje de colonoscopias normales entre las realizadas para estudiar pacientes con síntomas gastrointestinales es excesivamente alto. Los datos del *Capítulo 1* sugieren que combinar SOHi y CF podría ser una estrategia útil, con mejor rendimiento que utilizar estos marcadores de forma aislada, siendo además una estrategia coste-efectiva. Sin embargo, otros estudios con un diseño prácticamente idéntico obtuvieron resultados distintos (1-3). Aunque como se ha mencionado en la discusión del *Capítulo 1* esto puede ser debido a varios factores como los distintos kits de CF o las sutiles diferencias en la población a estudio, los datos de nuestro estudio son insuficientes para resolver de forma definitiva esta pregunta científica. Son necesarios estudios con un mayor tamaño muestral y un diseño más sólido y homogéneo para resolver de forma más definitiva este dilema. Para dar respuesta a esta pregunta científica, se planteó el estudio multicéntrico “*ADVANTAGE - A model evaluation study for selection of symptomatic patients with colonoscopy referral from general practice using immunological fecal occult blood test (FIT) and calprotectin*”, puesto en marcha desde la Asociación Española de Gastroenterología. Con la participación de más de 10 centros nacionales, se ha conseguido un tamaño muestral suficiente (más de 1200 pacientes) para aportar al fin evidencia sólida acerca del papel que esta combinación podría tener en la valoración de pacientes sintomáticos. Actualmente el estudio está pendiente de publicación de los resultados definitivos. El doctorando participó de forma activa en este grupo, colaborando en el reclutamiento de pacientes en el Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza.

Otro aspecto interesante respecto a la evaluación de pacientes sintomáticos es que quizá el test rápido que hemos estudiado en población de cribado e EII en los *Capítulos 2 y 3* podría tener una gran utilidad en esta población. Los síntomas gastrointestinales son un motivo de consulta muy frecuente en atención primaria y disponer de este test, que permite obtener resultados rápidamente en la propia consulta, podría ser una herramienta muy útil en caso de que también demuestre un alto VPN para patología colorrectal significativa. Con esta hipótesis, hemos planteado un estudio con diseño idéntico al del *Capítulo 1* analizando el rendimiento diagnóstico del test rápido en esta población. El doctorando, junto con los directores y tutor de esta tesis, ha dirigido su diseño, puesta en marcha y análisis preliminares realizados hasta la fecha. Sus resultados provisionales han sido presentados en congresos nacionales e internacionales de aparato digestivo y sugieren que el test rápido podría tener una doble función muy interesante en esta población. En pacientes con los 4 marcadores negativos (aproximadamente el 40%) el VPN para patología colorrectal significativa fue del 94,8% (100% para CCR o EII), permitiendo seleccionar pacientes en los que se podría evitar la colonoscopia. En pacientes con los 4 marcadores positivos (aproximadamente el 6%), se detectó CCR o EII en más del 70% - ver *Figura 1*. Este estudio está pendiente de análisis definitivo tras haber completado recientemente la inclusión de pacientes, y de redacción del manuscrito final y envío para su publicación.

Figura 1. Rendimiento diagnóstico del test rápido evaluado en los *Capítulos 2 y 3* en una cohorte de pacientes sintomáticos

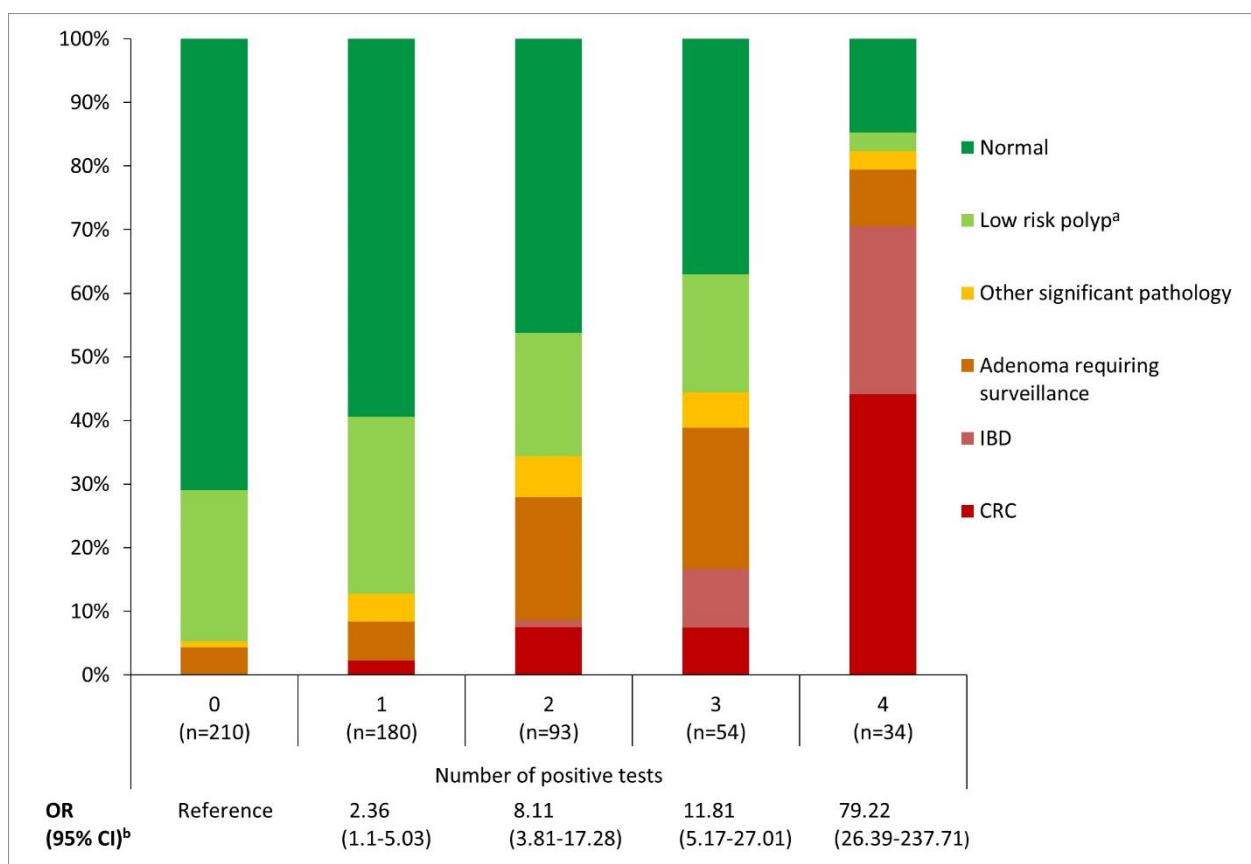
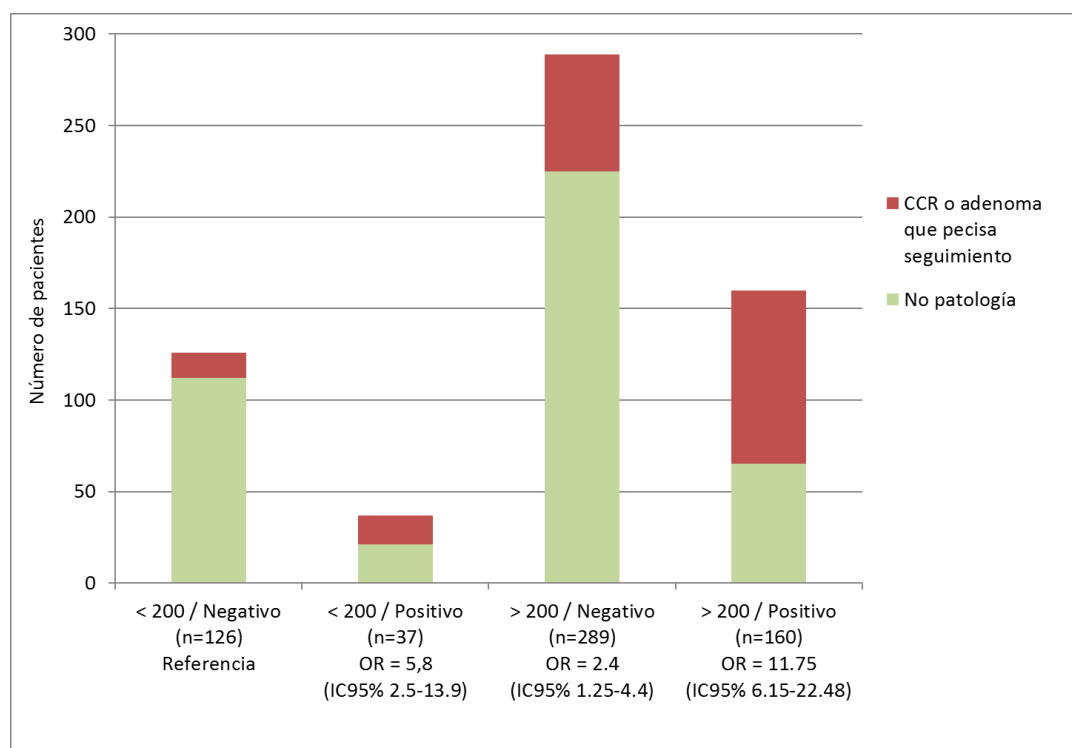


Gráfico elaborado por el doctorando para su presentación en *Digestive Disease Week 2020, Chicago*. Datos provisionales, pendientes de publicación.

Respecto a las colonoscopias de cribado de CCR, como hemos mencionado en *la Discusión – Capítulo 2*, un dato inesperado de nuestro estudio fue el alto porcentaje de pacientes con SOHi negativa siendo que todos tenían un resultado positivo reciente. Esto nos hizo diseñar un estudio basado en repetir la SOHi en pacientes de cribado a los que se iba a realizar colonoscopia, con el mismo test con el que realizamos el cribado en la Comunidad Autónoma de Aragón. Los objetivos son confirmar este hallazgo del *Capítulo 2* e intentar diseñar un algoritmo basado en 2 muestras de SOHi que permita evitar colonoscopias de cribado innecesarias. Los datos preliminares analizados hasta la fecha, tras la inclusión de 612 pacientes, confirman estos hallazgos: un 67,8% de los pacientes negativizan la segunda SOHi (punto de corte de 20 $\mu\text{gr}/\text{gr}$), cifra que asciende a 77,3% en aquellos pacientes en las que la primera SOHi fue menor de 34,2 $\mu\text{gr}/\text{gr}$ (200 ng/ml del test empleado – SENTiFIT 270 FOB Gold®) → estos pacientes con primer resultado positivo débil y segundo negativo suponen más del 20% de la población de cribado y tienen un 79% menor riesgo de neoplasia avanzada (OR: 0,21 IC95% 0,12- 0,39) – Figura 2.

Figura 2. Hallazgos de colonoscopias según los resultados de repetir la SOHi en pacientes de cribado de CCR (con un resultado positivo previo).



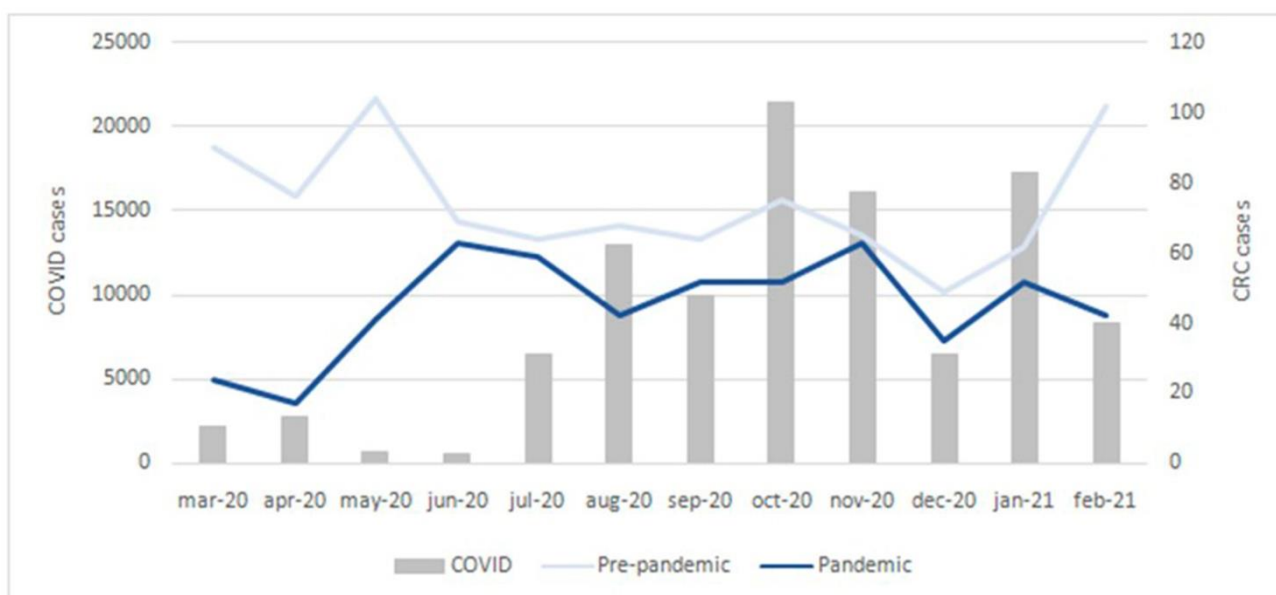
Gráfica elaborada por el doctorando para *Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología 2022, Madrid*. Datos provisionales, pendientes de publicación.

Con esta estrategia se podrían evitar el 20,6% de las colonoscopias de cribado, con un valor predictivo negativo del 90% y una sensibilidad del 92,6% para neoplasia avanzada (ambos valores del 100% para CCR), siendo mejor estrategia para evitar colonoscopias que subir el punto de corte de una única determinación a 34,2 $\mu\text{gr/g}$ (permitiría evitar el 26,6% de las colonoscopias, pero perdiendo más casos de neoplasia avanzada y CCR – sensibilidad 84,3%, VPN 84,6%). Los datos de este estudio han sido presentados en congresos nacionales e internacionales, estando pendiente de completar la inclusión de pacientes, análisis estadístico definitivo y redacción del artículo.

En este sentido, debemos mencionar que ya se han comparado programas de cribado basados en 1 vs 2 determinaciones de SOHi. En un estudio realizado en Países Bajos, tras cuatro rondas comparando ambas alternativas, incluyendo más de 10.000 participantes, concluyeron que realizar una única determinación es la estrategia de elección: se asocia a menos colonoscopias necesarias con una similar tasa de detección de neoplasia avanzada y sin aumentar el riesgo de CCR de intervalo (4). Sin embargo, nuestro diseño, aunque parece similar, es completamente distinto. En este análisis de Países Bajos el brazo de cribado basado en 2 muestras realizaba 2 determinaciones de SOHi en todos los casos, remitiendo a los pacientes a colonoscopia en caso de que uno de ellos fuera positivo (4). Nosotros nos planteamos repetir la SOHi únicamente a pacientes con un primer resultado de SOHi positivo, con intención de realizar menos colonoscopias que en la estrategia vigente basada en una única determinación de SOHi, perdiendo el mínimo número de casos de neoplasia avanzada. Además, esta estrategia permitiría priorizar aquellos pacientes de cribado con un mayor riesgo de neoplasia avanzada, que serían aquellos con resultado positivo en dos SOH. Esto implica un riesgo sustancialmente mayor que una determinación aislada con valores altos, como ya han sugerido otros autores (5).

El impacto de la pandemia COVID-19 en los pacientes con CCR es el objetivo del *Capítulo 4* de esta tesis. En este sentido, el doctorando está participando en un estudio multicéntrico a nivel de Aragón que pretende evaluar los datos reales de este impacto. En los datos analizados hasta ahora, comparando datos de todos los pacientes diagnosticados de CCR en hospitales públicos de Aragón el año posterior a la declaración del estado de alarma con el mismo periodo antes de la pandemia, se ha detectado un descenso en el número de casos de CCR detectados (especialmente en los meses más duros de la primera ola – *Figura 3*). Los CCR diagnosticados tras el inicio de la pandemia se detectaron en su mayoría por presencia de síntomas y la presencia de complicaciones graves al diagnóstico fue también significativamente más frecuente. No hubo diferencias significativas en el estadio al diagnóstico, aunque sí hubo una tendencia no significativa a un aumento de casos detectados en fase metastásica. Este análisis preliminar está completado y pendiente de publicación. Se realizarán análisis a largo plazo para tratar de estimar el impacto de la pandemia en el pronóstico de esta enfermedad.

Figura 3. Casos de CCR diagnosticados mensualmente en relación con el número de casos de COVID-19 confirmados en el periodo pandémico (Aragón)



Gráfica elaborada por el doctorando. Datos provisionales, pendientes de publicación.

Todavía queda un largo camino por recorrer y preguntas sin resolver acerca del diagnóstico no invasivo de patología colorrectal, en el que sin duda las nuevas tecnologías tendrán mucho que decir. Existe evidencia creciente de que combinar marcadores basados en microbiota fecal con marcadores validados como la SOHi podrían incrementar su rendimiento diagnóstico (6, 7), aunque por el momento estos marcadores están lejos de ser accesibles para uso sistemático. Por otra parte, algoritmos basados en inteligencia artificial probablemente contribuirán a esta adecuada selección de pacientes (8). En este sentido, el doctorando forma parte del equipo investigador del *proyecto internacional "AI4HealthyAging"*, en el que entre otras aplicaciones se estudiarán estrategias basadas en inteligencia artificial para optimización de estrategias de cribado de CCR. Estos y otros retos futuros marcarán el futuro de la investigación en esta línea, y probablemente nos dirijan progresivamente a un contexto en el que seamos capaces de seleccionar adecuadamente a qué pacientes realizar endoscopias, centrando nuestros esfuerzos en realizar maniobras terapéuticas evitando exploraciones innecesarias.

Bibliografía Perspectivas Futuras

1. Mowat C, Digby J, Strachan JA, Wilson R, Carey FA, Fraser CG, et al. Faecal haemoglobin and faecal calprotectin as indicators of bowel disease in patients presenting to primary care with bowel symptoms. *Gut*. 2016;65(9):1463-9.
2. Widlak MM, Thomas CL, Thomas MG, Tomkins C, Smith S, O'Connell N, et al. Diagnostic accuracy of faecal biomarkers in detecting colorectal cancer and adenoma in symptomatic patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(2):354-63.
3. Turvill J, Mellen S, Jeffery L, Bevan S, Keding A, Turnock D. Diagnostic accuracy of one or two faecal haemoglobin and calprotectin measurements in patients with suspected colorectal cancer. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2018;53(12):1526-34.
4. Schreuders EH, Grobbee EJ, Nieuwenburg SAV, Kapidzic A, van Roon AHC, van Vuuren AJ, et al. Multiple rounds of one sample versus two sample faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening: a population-based study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2019;4(8):622-31.
5. Toyoshima O, Yamaji Y, Nishizawa T, Yoshida S, Yamada T, Kurokawa K, et al. Priority stratification for colonoscopy based on two-sample faecal immunochemical test screening: results from a cross-sectional study at an endoscopy clinic in Japan. *BMJ open*. 2021;11(5):e046055.
6. Wong SH, Kwong TNY, Chow TC, Luk AKC, Dai RZW, Nakatsu G, et al. Quantitation of faecal *Fusobacterium* improves faecal immunochemical test in detecting advanced colorectal neoplasia. *Gut*. 2017;66(8):1441-8.
7. Malagón M, Ramió-Pujol S, Serrano M, Serra-Pagès M, Amoedo J, Oliver L, et al. Reduction of faecal immunochemical test false-positive results using a signature based on faecal bacterial markers. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2019;49(11):1410-20.
8. Mitsala A, Tsalikidis C, Pitiakoudis M, Simopoulos C, Tsaroucha AK. Artificial Intelligence in Colorectal Cancer Screening, Diagnosis and Treatment. A New Era. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2021;28(3):1581-607.

Agradecimientos

Hubiera sido imposible llevar a cabo estos proyectos sin la ayuda y guía de tantas personas que escribir estas líneas ha sido uno de los momentos más complicados en la redacción de esta tesis.

En primer lugar, quiero expresar mi gratitud al Profesor Ángel Lanás. Desde que hace ya unos cuantos años, siendo estudiante en la Facultad, empecé a mostrar interés por las enfermedades del aparato digestivo y por la investigación, Ángel apareció como una referencia que tuve la fortuna de poder seguir, ayudándome poco a poco a dar mis primeros pasos en este complejo mundo. Posteriormente, tuve el privilegio de seguir trabajando junto a él, como jefe de servicio y como tutor de tesis. Las enseñanzas que me llevo del Profesor Lanás, su forma de trabajar y de entender la Medicina me acompañarán toda mi vida.

Las otras dos personas que es preciso mencionar, pues esta tesis nació de ellos, son mis directores Carlos Sostres y Alberto Lué. No encuentro las palabras para explicar lo agradecido que estoy con ellos, por invitarme a formar parte de estos proyectos cuando apenas era un recién llegado al hospital, por guiarme en cada paso, por ser las dos personas que más han marcado mi formación como médico y como investigador. Más allá de lo científico, gracias por ser dos grandes amigos y compañeros. Ha sido un auténtico honor ser tu Río Hortega, Carlos.

No me puedo olvidar de mis compañeros de trabajo en el servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico y en el Grupo de Investigación. Nombrar a todos los que han estado a mi lado sería imposible, pero creo que sabéis quien sois. Debo mencionar a Fernando Gomollón y a Miguel Ángel Simón por ser personas inspiradoras, en lo profesional y en lo humano. Me considero tremendamente afortunado por poder aprender de ellos. Gracias también a Samantha, Eduardo, Pilar Roncales y Marta Sánchez, sin vuestro incansable trabajo hubiera sido imposible realizar estos y tantos otros proyectos. La investigación necesita gente como vosotros.

Hay un sitio especial también para mis compañeros en la residencia, en especial a Dani Abad, que más que un compañero ha sido un hermano. El grupo humano que coincidimos esos cuatro años ha sido una de las mayores suertes de mi carrera profesional (y de mi vida). También a mis compañeros de beca, Guillermo, María José y Sandra, que tanto me han ayudado a lograr este objetivo. Especialmente a Sandra, por iluminar con su sonrisa los días más grises de este año 2022 y por enseñarme a disfrutar de este camino hasta cuando parecía que nunca llegaría al final. La defensa de esta tesis cierra un importante capítulo en mi carrera profesional, pero poco sentido tendría si no hubiera sido feliz durante el camino. Todos vosotros sois en gran parte responsables de esto.

Gracias también a Alba, Carlos, Marta y Raúl. Siendo estudiantes de la Facultad de Medicina, vuestra motivación e interés en nuestros proyectos nos ayudó a sacarlos adelante. Hubiera sido mucho más difícil sin vosotros. Espero que volvamos a trabajar juntos.

Por último, y como no podía ser de otra manera, tengo que mencionar a mis amigos y a mi familia. Es una pena que tampoco puedo mencionar a todos, sois demasiados. María, Cristian, Aitor y Jorge me han demostrado de forma incesante durante los últimos 25 años el valor de la amistad, estando a mi lado hasta cuando yo no estaba. Marta y Armando, mis padres, son obviamente las personas que más han influido en quién soy ahora y no puedo estar más agradecido por ello. Vuestros valores, vuestro amor, vuestra forma de afrontar las adversidades han sido los mejores ejemplos que podía tener. Quiero cerrar estas líneas con un recuerdo a mi primo Carlos, que nos dejó demasiado pronto este pasado año, pero que en realidad nunca se irá del todo, intentaré llevar tu sonrisa y tu alegría eternas allá donde vaya.