

Actualización: La problemática del cáncer colorrectal y su rastreo (primera entrega)

The problem of colorectal cancer and its screening (first part)

Valeria Vietto

Resumen

En este artículo se describen los aspectos epidemiológicos y etiopatológicos del cáncer colorrectal que justifican su rastreo como una práctica preventiva eficaz, efectiva y costoefectiva; se define la población en quien existe consenso de recomendar su tamizaje y se resumen las estrategias basadas en la detección de sangre oculta en materia fecal.

Abstract

In this article, the author provides a description of epidemiology and etiopathology of colorectal cancer which warrant his screening as an efficient, effective and costeffective preventive practice; in addition, the population who should be screened is defined, and the faecal occult blood detection based strategies are summarized.

Palabras clave: cáncer colorrectal, rastreo, sangre oculta en materia fecal. **Key words:** cancer, screening, faecal occult blood.

Vietto V. La problemática del cáncer colorrectal y su rastreo (primera entrega). Evid Act Pract Ambul. Oct-Dic 2012;15(4): 152-154.

Epidemiología del cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer en frecuencia tanto en hombres como en mujeres y constituye la cuarta causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos¹. Si bien en Argentina existe poca bibliografía sobre el tema, la tasa de mortalidad por CCR se estima en alrededor de 14,9/100.000 en hombres y de 9,3/100.000 en mujeres según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)². Estos valores son muy similares a los observados en Estados Unidos y Canadá, aunque a diferencia de estos países donde la tendencia de mortalidad viene descendiendo en las últimas tres décadas, la evolución en Argentina es menos favorable, y luego de haberse observado una leve disminución entre 1970 y 1980, las tasas de mortalidad por esta enfermedad se mantuvieron estables e incluso mostraron un leve ascenso, al igual que en otros países de Latinoamérica².

Según datos recientes, en nuestro país el CCR constituye la segunda causa de muerte por cáncer, sólo superada por el cáncer de pulmón, y representa el 3% de las muertes totales por cualquier causa, dando cuenta de unas 6.500 muertes anuales³.

Las tasas de incidencia de CCR varían significativamente en los diferentes países del mundo, observándose que los registros de mayor incidencia se reportan en Europa, Norteamérica y Oceanía, mientras que las tasas más bajas se registran en Asia, África y Sudamérica⁴. En Estados Unidos, la tasa de incidencia anual de CCR es del 59 y 43,6 por cada 100.000 habitantes para hombres y mujeres respectivamente según datos más recientes¹. En Argentina se ubicaría en el segundo lugar de incidencia tanto en hombres como mujeres (luego del cáncer de próstata y de mama respectivamente), con más de 10.000 casos nuevos por año^{5,6}.

La incidencia estimada a lo largo de la vida de CCR en la población general es de aproximadamente el 5%, presentándose el 90% de los casos luego de los 50 años de edad. Un tercio de los pacientes con diagnóstico de CCR muere a causa de esta enfermedad, mientras que la tasa de supervivencia es casi del 90% a los cinco años para las formas localizadas⁷.

Etiología del cáncer colorrectal

Hasta el 25% de los pacientes con CCR tiene factores hereditarios que incrementan su riesgo de desarrollar la enfermedad. Algunos de ellos están en relación a síndromes bien definidos como la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Gardner, el síndrome de Turcot, el CCR hereditario sin poliposis y la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, la

mayoría de los individuos que desarrollan CCR (alrededor de un 75%) no tiene factores de riesgo específicos⁸.

El desarrollo del CCR está gatillado por una secuencia de alteraciones genéticas que forman las bases de la hipótesis de la secuencia adenoma-carcinoma y justifican el rastreo del CCR. En el caso de individuos sin factores de riesgo específico, se ha observado que aproximadamente el 90% de los CCR surge de pólipos adenomatosos. Los que tienen mayor riesgo de degeneración neoplásica son aquellos de gran tamaño (mayores a 20 milímetros), histología de tipo vellosa y morfología sénil. Aunque menos de 1% de pólipos adenomatosos menores a 10 mm se convierten en cáncer, aproximadamente el 10% de los mayores a 10 mm llegan a malignizarse en diez años, y cerca del 25%, después de los 20 años. Se considera que la progresión de lesión precursora a carcinoma es un proceso que se desarrolla en un período de 10 a 15 años^{8,9}.

Según la revisión sistemática de Heitman y col.¹⁰, la prevalencia de pólipos adenomatosos se estima en 30% a los 50 años. El riesgo de adenomas colónicos se incrementa con la edad, como lo demuestran estudios basados en autopsias que describen tasas de prevalencia de 4% a los 30 y de 50% a los 70 años de edad, respectivamente^{11,12}.

De acuerdo a todos estos factores, la población debería estratificarse según su riesgo individual de desarrollar CCR en: población de riesgo promedio (edad mayor a 50 años, sin factores de riesgo personales ni historia familiar de CCR), riesgo intermedio (familiar de primer grado con historia de adenoma o carcinoma, o antecedente personal de adenoma grande o carcinoma) y alto riesgo (enfermedad inflamatoria intestinal o historia familiar de síndrome de CCR hereditario)⁸.

Justificación del rastreo de cáncer colorrectal

El Cáncer Colorrectal (CCR) cumple con los criterios universales de Frame y Carlson que justifican su rastreo, ya que esta patología es una causa común de morbimortalidad, detectable y tratable en etapa presintomática. Además, los métodos para diagnosticarla son efectivos y eficaces, el tratamiento temprano es mejor que el tratamiento en la etapa sintomática o de diagnóstico habitual, y el daño potencial de la intervención es menor que el del tratamiento no precoz¹³.

Existe evidencia convincente de que el rastreo de CCR es una práctica preventiva efectiva capaz de disminuir la mortalidad por esta enfermedad a través de la detección y remoción tanto de neoplasias premalignas (adenomas) como de cáncer loca-

* Servicio de Medicina Familiar del Hospital Italiano de Buenos Aires y Departamento de Salud Pública de Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. valeria.vietto@hospitalitaliano.org.ar

lizado^{14,15}.

Además, está demostrado que el rastreo de CCR es más costo-efectivo que la no realización del mismo en adultos mayores de 50 años. El costo por año de vida ganado para el rastreo de CCR (estimado en US\$ 10.000 a 25.000 en Estados Unidos) es comparable al de otras intervenciones preventivas como la mamografía en mujeres mayores de 50 años o el tratamiento de la hipertensión arterial moderada¹⁶.

Con qué se debería rastrear

Varias estrategias de rastreo han demostrado un desempeño similar y son recomendadas por las guías de práctica clínica actuales. Estas guías sugieren que más importante que el método individual elegido, es la maximización del número de individuos sometidos a alguno de ellos.

Se acepta que los programas de rastreo de CCR basados en detección de sangre oculta en materia fecal (SOMF) anual, sigmoidoscopia cada cinco años combinada con SOMF cada tres años, o colonoscopia cada diez años, tienen similar eficacia en la reducción de la mortalidad, asumiendo una adherencia del 100% al método elegido durante el dicho período.

Existen además otras estrategias de rastreo como la colonoscopia por tomografía computada y el colon por enema, que deberían repetirse cada cinco años pero con menor fuerza de evidencia que avale su eficacia, y las pruebas de detección de ADN en materia fecal, cuyo intervalo de seguimiento aún no ha sido establecido^{17,18}.

A quiénes se debería rastrear

Todos los grupos de trabajo coinciden en que la población más beneficiada con el rastreo son los adultos asintomáticos de riesgo promedio a partir de los 50 años de edad. Queda menos claro a qué edad debería dejar de realizarse el rastreo, aunque las guías más recientes no recomiendan su implementación más allá de los 75 años y se manifiestan en contra del mismo en mayores de 85 ya que existe moderada certeza de que los beneficios no superan los riesgos en ese grupo etéreo. La ecuación beneficio-riesgo tiene en cuenta la relación entre los años de vida ganados (beneficios) versus los riesgos de la colonoscopia y de los eventuales tratamientos quirúrgicos (riesgos).

Cabe destacar en este punto que la colonoscopia es un método que debe estar disponible en todo programa de rastreo que aspire a reducir la mortalidad por CCR ya que es el único método diagnóstico que a través de la visualización directa de la mucosa colónica permite, además, la obtención de biopsias y la resección de lesiones^{15,17,18}.

Estudios en países desarrollados cuyas guías de práctica clínica sugieren el rastreo de CCR en forma masiva describen una tasa de rastreo anual que se viene incrementando durante las últimas dos décadas y que actualmente ronda el 60% en los adultos mayores de 50 años¹⁹. El aumento en la tasa de rastreo se debe a un incremento del uso de la colonoscopia, mientras que la pesquisa con SOMF u otros métodos como la sigmoidoscopia y el colon por enema parecerían ser cada vez menos empleados^{20,21}.

Aunque la aplicación de métodos de rastreo de CCR está aún

muy por debajo de lo deseado, también existen importantes problemas derivados de su sobreuso y del mal uso de los mismos, así como de la baja cantidad y calidad de discusiones entre pacientes y profesionales de la salud sobre este tema²². A pesar de que las guías recomiendan el ofrecimiento al paciente de todas las opciones de rastreo disponibles considerando su desempeño y potenciales riesgos para una decisión informada, estas discusiones son poco realizadas en la práctica y frecuentemente los médicos recomiendan la colonoscopia sin mencionar la existencia de otros métodos^{23, 24}.

Las estrategias basadas en el rastreo con SOMF

La eficacia del rastreo con técnicas en materia fecal se basa en la detección de sangrado de los adenomas o carcinomas. La realización de SOMF anual o bianualmente es una de las estrategias que ha demostrado ser capaz de reducir la mortalidad por CCR entre un 15 y un 33% a lo largo de 8 a 13 años de seguimiento en ensayos clínicos controlados^{25,26}. Además puede disminuir un 20% la incidencia de CCR a través de la detección de pólipos grandes y su resección endoscópica²⁷.

Se debe tener en cuenta que estos resultados^{25,26,27} provienen de ensayos clínicos, en los cuales aproximadamente el 80% de los pacientes cuya prueba de SOMF había sido positiva accedieron a una evaluación diagnóstica completa del colon, es decir la aplicación de un método de diagnóstico por imágenes (idealmente colonoscopia) para la evaluación de la mucosa colónica en toda su extensión a los fines de detectar lesiones macroscópicas. Sin embargo, las tasas de adherencia a la evaluación colónica completa luego de una SOMF positiva en la práctica clínica real son más bajas, y se estiman entre el 39 y el 59% en Estados Unidos según una revisión de 11 publicaciones sobre el tema²⁸.

Como los pólipos adenomatosos pequeños (menores a 10 mm) no tienden a sangrar y el sangrado de los carcinomas o pólipos grandes puede ser intermitente o, simplemente, no siempre detectable en una única muestra de materia fecal, el uso apropiado de la estrategia de rastreo a través de SOMF requiere la repetición anual de la toma de varias muestras (habitualmente dos o tres) de deposiciones consecutivas¹⁵.

Existen varios tipos de pruebas para la detección de SOMF, que podemos clasificar en dos grandes grupos según el método empleado: método de guayaco y método inmunológico. En ambos casos, una prueba positiva requiere una evaluación colónica completa a través de colonoscopia para descartar o confirmar la presencia de una lesión neoplásica¹⁵.

La SOMF con el método de guayaco es la prueba más comúnmente empleada para rastreo de CCR y es la única cuya eficacia es avalada por numerosos ensayos clínicos controlados. Las pruebas basadas en guayaco detectan sangre en la materia fecal a través de la actividad pseudoperoxidasa del grupo hemo de la hemoglobina, mientras que las pruebas inmunológicas reaccionan a la hemoglobina humana mediante anticuerpos monoclonales^{15,29}.

La detección a través del método de guayaco requiere que el paciente realice una preparación previa a la recolección de las muestras consistente en evitar la ingesta de aspirina u otros analgésicos no esteroideos (AINE), vitamina C, carne roja, aves, pescado y algunos vegetales crudos que pueden incrementar el riesgo de resultados falsos positivos y falsos negativos³⁰. En cambio, no existen restricciones alimentarias para el



uso del método inmunológico ya que, por la especificidad de la reacción antígeno-anticuerpo, no presenta falsos positivos con hemoglobina no humana u otras moléculas con actividad peroxidasa³⁰.

La experiencia de rastreo de cáncer colorrectal en la región

A pesar de existir escasa bibliografía regional, un estudio prospectivo abierto realizado en Uruguay en el marco de un plan nacional de detección temprana de CCR que logró convocar a 11.734 voluntarios, reportó una tasa de respuesta de los participantes a la pesquisa con SOMF de alrededor de 90%. De los 10.573 que entregaron la muestra de materia fecal, el 11% tuvo SOMF positiva, y el 75% de los participantes con prueba positiva fue evaluado a través de colonoscopia. Se diagnosticaron 330 casos de enfermedad neoplásica: 54 de ellos cáncer avanzado, 47 cáncer temprano, 131 adenomas de alto riesgo y 98 adenomas de bajo riesgo³¹.

En Argentina, un estudio piloto realizado en tres centros de atención primaria con 332 pacientes de riesgo promedio observó que el 85% de los mismos realizó la prueba indicada, y aproximadamente el 5,4% tuvo SOMF con resultados positivos (18 pacientes), 78% de los cuales accedieron a realizar evaluación colónica completa, detectándose un caso de cáncer de colon y cuatro adenomas³².

Cabe destacar que en ambos estudios llevados a cabo en la región^{31,32} se empleó el método inmunológico, que podría tener mayor aceptación por los pacientes que el método de guayaco debido a que no requiere restricciones alimentarias³³.

En el Hospital Italiano de Buenos Aires, institución privada universitaria que asiste a una población de pacientes predominante

urbana y de clase media, en su mayoría a través de un sistema prepago de salud, existe un programa continuo de mejora de calidad de atención de los médicos de atención primaria, el cual ha documentado, desde su implementación en 2005, un incremento en la tasa de rastreo de CCR a través de SOMF o videocolonoscopia en pacientes mayores de 50 años de edad desde un 7% hasta un 29% en 2007³⁴. Datos más recientes aún no publicados indicarían una tendencia creciente en la tasa de rastreo, que según los registros de este programa de calidad fue cercana al 56% en el año 2009, mientras que sólo el 53% de los pacientes cuya prueba de SOMF resultó positiva fue sometido posteriormente a algún estudio de evaluación de la mucosa colónica.

Conclusiones

Como ya hemos mencionado, existe contundente evidencia que avala la eficacia y efectividad del rastreo de esta enfermedad, lo que contribuye a que exista consenso en la comunidad científica mundial en recomendar el rastreo masivo de CCR en la población de riesgo promedio. Las tasas de rastreo en la actualidad parecen ser de magnitud insuficiente como para producir un impacto en la reducción de la mortalidad que ha sido demostrada en ensayos clínicos. Sin embargo, es creciente la preocupación de que los sistemas de salud tienen una capacidad limitada para absorber los costos que generan las recomendaciones basadas en la evidencia. Por otra parte, aún cuando la costo-efectividad del rastreo de CCR fue demostrada en países de Norteamérica y Europa, estos resultados no son extrapolables a la Argentina, y no se han realizado evaluaciones económicas de esta práctica preventiva a nivel local, las cuales permitirían desarrollar políticas de salud pública para un uso racional y eficiente de los recursos disponibles.

Recibido el 22/11/12 y aceptado el 30/12/12.

Referencias

- Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300
- Bosetti C, Malvezzi M, Chatenoud L, et al. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2000. *Ann. Oncol.* 2005;16(3):489-511
- Consenso-Prevención-CCR-2010.pdf [Internet]. [cited 2012 Abr 26]; Available from: <http://www.aaed.org.ar/docs/Consenso-Prevencion-CCR-2010.pdf>
- Center MM, Jemal A, Smith RA, et al. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(6):366-378
- Registro del Cáncer de la Provincia de Buenos Aires [Internet]. [cited 2012 Oct 7]; Available from: <http://www.fundonar.com.ar/registro.htm>
- Gualdrini UA, Sambuelli A, Barugel M, et al. Prevention of colorectal cancer. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 2005;35(2):104-140
- Cancer of the Colon and Rectum - SEER Stat Fact Sheets [Internet]. [cited 2012 Oct 7]; Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
- Neri E, Faggioni L, Cini L, et al. Colonic polyps: inheritance, susceptibility, risk evaluation, and diagnostic management. *Cancer Manag Res.* 2010;3:17-24
- Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, et al. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology.* 1987;93(5):1009-1013
- Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, et al. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;7(12):1272-1278
- Pendergrass CJ, Edelstein DL, Hyland LM, et al. Occurrence of colorectal adenomas in younger adults: an epidemiologic necropsy study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;6(9):1011-1015
- Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool. *Gut.* 1982;23(10):835-842
- Rubinstein AL, Terrasa S. Medicina familiar y práctica ambulatoria. 2006. 2da Ed. Editorial Médica Panamericana, S.A.
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N. Engl. J. Med.* 1993;329(27):1977-1981
- Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1570-1595.
- 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(2):96-104
- Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2008;149(9):627-637
- Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2008;149(9):638-658
- Vital signs: colorectal cancer screening among adults aged 50-75 years - United States, 2008. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2010;59(26):808-812
- Use of colorectal cancer tests—United States, 2002, 2004, and 2006. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2008;57(10):253-258
- Meissner HI, Breen N, Klabunde CN, et al. Patterns of colorectal cancer screening uptake among men and women in the United States. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006;15(2):389-394
- Holden DJ, Jonas DE, Porterfield DS, et al. Systematic review: enhancing the use and quality of colorectal cancer screening. *Ann. Intern. Med.* 2010;152(10):668-676
- McQueen A, Bartholomew LK, Greisinger AJ, et al. Behind closed doors: physician-patient discussions about colorectal cancer screening. *J Gen Intern Med.* 2009;24(11):1228-1235
- Klabunde CN, Lanier D, Nadel MR, et al. Colorectal cancer screening by primary care physicians: recommendations and practices, 2006-2007. *Am J Prev Med.* 2009;37(1):8-16
- Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N. Engl. J. Med.* 1993;328(19):1365-1371.
- Hardcastle J, Chamberlain J, Robinson M, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *The Lancet.* 1996;348(9040):1472-1477.
- 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 Nov 30;343(22):1603-1607.
- Jimbo M, Myers RE, Meyer B, et al. Reasons patients with a positive fecal occult blood test result do not undergo complete diagnostic evaluation. *Ann Fam Med.* 2009;7(1):11-16.
- Levin B, Brooks D, Smith RA, et al. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. *CA Cancer J Clin.* 2003;53(1):44-55.