

PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL: DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA A LA SALUD PÚBLICA

José María Sanguinetti
Médico Especialista en Gastroenterología – Universidad de Buenos Aires
Profesor Adjunto Cátedra de Fisiopatología
Jefe del Servicio de Gastroenterología Hospital Militar Salta

RESUMEN

El Cáncer Colorrectal (CCR) es el segundo tumor más frecuente en nuestro país. Las recomendaciones para su detección temprana existen desde hace tiempo.

A las observaciones epidemiológicas, anatómicas e histológicas se le sumaron diversos hallazgos que la biología molecular aportó que permiten explicar mejor los procesos patológicos y fue modificándose en los últimos años a la luz de nuevos descubrimientos.

El CCR es “resultado de una progresión y acumulación de diversas alteraciones genéticas” donde la inflamación crónica juega también un rol. La mayoría de los CCR son esporádicos y los restantes se relacionan con antecedentes familiares, Síndromes polipósicos, no polipósicos y Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Cuando hacemos referencia a la prevención nos referimos a la detección temprana. Ninguna de las pruebas disponibles tiene un período de realización mayor a diez años, esto es por el tiempo que puede demorar la acumulación de alteraciones (entre cinco y quince años).

La Prevención del CCR es un ejemplo de la integración de las diferentes áreas del conocimiento que llega hasta los programas de Salud Pública mejorando la calidad de vida de la población.

Palabras clave: Cancer de Colon, Prevención, Fisiopatología.

ABSTRACT

Colorectal Cancer (CCR) is the second tumor in frequency in our country. Since almost fifteen years we have recommendations for the early detection of this tumor.

To epidemiological, anatomical and pathological observations there were a few discoveries that molecular biology made that became into a better understand of the pathophysiology of CCR. Today we know that CCR is the result of a progression and accumulation of different genetic alterations where chronic inflammation also plays a role.

The vast majority of CCR are sporadic, the rest of them are related to familiar predisposal, poliposis and “non poliposis” syndromes and with Inflammatory Bowel Disease.

When we talk about prevention we refer to secondary prevention (early detection). None of the tests proposed for the early detection has an interval less than ten years; this is because the time that the adenoma-carcinoma sequence can develop is between five and fifteen years.

The CCR prevention is an example of what can achieve the integration of the different levels of investigation to improve the quality of life of population.

Key words: Colorectal cancer, Prevention, Pathophysiology.

Los tumores son una de las causas más frecuentes de muerte a nivel mundial. En el año 2011 los tumores con estrategias de tamizaje o screening (Próstata, Colon, Mama y Útero) representaron el 6,1% de las muertes en nuestro país.¹ En 2009 fueron la causa de muerte en el 18,6% de las defunciones en Salta; correspondiendo el 5,5% correspondió al Cáncer Colorrectal (CCR), Próstata, Mama y Útero.² El promedio anual de casos de CCR en nuestro país es superior a los trece mil casos.³

EPIDEMIOLOGÍA

El (CCR) es la tercera causa de muerte a nivel mundial por cáncer y en EEUU es la segunda. La Argentina es un país con alta prevalencia de CCR, siendo segundo en distribución y en mortalidad. La tendencia de la mortalidad por CCR se mantiene estable en los últimos treinta años siendo algo más favorables para las mujeres.⁴ En Estados Unidos y Europa esta tendencia ha disminuido en los últimos años probablemente por la incorporación de la polipectomía endoscópica como método preventivo; de todas maneras en el contexto de una población envejecida es esperable un aumento del número de casos en las próximas décadas.⁵

Las medidas de detección temprana de algunos tumores (entre ellos el CCR) existen desde hace tiempo avaladas por diferentes Sociedades Científicas, y Organismos Oficiales.^{6 7 8 9 10 11}

Las actuales guías de prevención del CCR son un claro ejemplo de lo que la integración de los diferentes tipos de investigación (experimental, básica, epidemiológica, tecnológica y económica) logra actuando en conjunto.

LA SECUENCIA ADENOMA – CARCINOMA

Las observaciones histológicas condujeron a la conclusión de que el CCR surge de la displasia de la mucosa colónica normal. Fearon y Vogelstein a comienzos de los noventa en el siglo pasado propusieron una vía genética para esta “secuencia adenoma-carcinoma” que fue modificándose en los últimos años a la luz de nuevos descubrimientos.¹²

Existe un aumento con la edad de la prevalencia de adenomas y carcinomas con un pico de adenomas cinco años antes del de carcinoma. Epidemiológicamente las regiones con mayor incidencia de adenomas coinciden con la de carcinoma.¹³

Las evidencias histológicas mostraron una asociación entre las dos patologías y numerosos adenomas presentan focos carcinomatosos.¹⁴

A estas observaciones se le suman los hallazgos que la biología molecular aportó y que no sólo apoyan el modelo adenoma-carcinoma sino que permiten explicar mejor los procesos patológicos subyacentes.¹⁵

Continuando el modelo propuesto de la progresión escalonada se ha evolucionado mucho en el entendimiento molecular de la carcinogénesis del CCR.

El CCR es “resultado de una progresión y acumulación de diversas alteraciones genéticas”¹⁶ que abarcan oncogenes, genes supresores tumorales y de reparación de ADN. Es hoy una enfermedad heterogénea donde se identificaron cuatro vías moleculares que resultan en la transformación maligna:¹⁷

- La Inestabilidad Cromosómica (CIN)
- El fenotipo Mutador (CIMP)
- La Inestabilidad Microsatelital
- La del Pólipo Aserrado

La identificación de estas alteraciones permite determinar diferentes características patológicas y pronósticas.

La inflamación crónica juega también un rol en el desarrollo del CCR. La asociación con la Enfermedad Inflamatoria Intestinal está basada en alteraciones moleculares relacionadas con la COX2 y con el Factor de Necrosis Tumoral Alfa entre otros.¹⁸

La relación clínico patológica así como el pronóstico de cada “línea” patogénica todavía se encuentran en estudio si bien se han observado mutaciones y/o alteraciones relacionadas con el comportamiento menos agresivo (Inestabilidad Microsatélite),¹⁹ con menor supervivencia (niveles de COX2)²⁰ y con respuesta terapéutica (mutación KRAS).²¹

TIPOS DE CCR

La mayoría de los CCR (65-85%) son esporádicos en tanto que los restantes se relacionan con antecedentes familiares (15 a 20%), Síndromes polipósicos, no polipósicos y Enfermedad Inflamatoria Intestinal. En los casos esporádicos el antecedente familiar incrementa el riesgo de padecerlo por lo también en estos casos existe una predisposición genética.

La historia natural del CCR es un proceso que parte de la mucosa colónica normal hasta el Cáncer demorando entre 5 y 15 años y que incluye una serie de modificaciones genéticas, celulares e histológicas. Por ejemplo el Síndrome de Poliposis Adenomatosa Familiar o el Síndrome de Lynch presentan alteraciones Autosómicas dominantes o recesivas.²² El Síndrome de Lynch (Cáncer Colorrectal no polipósico hereditario) es consecuencia de mutaciones en genes reparadores del ADN con un desarrollo muy rápido y asociación con tumores en otros órganos (endometrio, estómago, ovario y tracto urinario por ejemplo). Existen diferencias entre el riesgo de desarrollo de la enfermedad de acuerdo al gen afectado y al sexo; estos hallazgos llevaron a la modificación de los tiempos para realizar colonoscopías e incluyeron dentro de los protocolos diagnóstico el testeo genético en casos seleccionados.

PREVENCIÓN

Cuando hacemos referencia a la prevención del CCR en realidad nos referimos a la detección temprana del mismo. Si bien existen datos que relacionan factores dietarios (fibra por ejemplo) o medicamentosos (AINEs) como potenciales medidas de prevención primaria, la realidad es que las campañas de salud pública se han enfocado en la prevención secundaria a través de la detección temprana de lesiones (pólipos) potencialmente malignas y de determinar las poblaciones con riesgo promedio y elevado de CCR.

Las estrategias de prevención del CCR se orientan fundamentalmente hacia dos puntos centrales:

- *El primero determinar el riesgo del individuo.*
- *El segundo detectar la lesión lo antes posible en el proceso de acumulación escalonada de aberraciones genéticas.*

Hace casi veinte años se publicaban por primera vez en Estados Unidos las Guías relacionadas con la prevención del CCR. En ellas se animaba a los médicos de atención primaria a realizar el screening (tamizaje) del CCR.²³

Con el tiempo estas recomendaciones se han extendido y actualizado; desde 2010 nuestro país cuenta con sus propias guías que separan el riesgo en promedio y aumentado. (Tabla I)

Los diferentes métodos diagnósticos se orientan a la detección de la lesión en una etapa “pre-neoplásica” o incipiente. En función del riesgo de la persona y la sensibilidad y especificidad del estudio a utilizar varía la periodicidad del tipo de estudio. (Tabla II)

Las distintas pruebas resumidas en la Tabla II expresan la variedad de métodos recomendados para la detección temprana del CCR.²⁴ En su mayoría son de imágenes (radiológicas, tomográficas o endoscópicas) pero incluyen estudios indirectos (Sangre Oculta en Materia Fecal) y estudios muy promisorios directos dirigidos a detectar alteraciones moleculares (ADN fecal).^{25,26}

Ninguna de las pruebas mencionadas tiene un período de realización mayor a diez años en la población con riesgo promedio y en el caso de poblaciones con riesgo elevado el intervalo es menor. Estos períodos se relacionan con el tiempo que puede demorar la acumulación de alteraciones genéticas que varía entre cinco y quince años dependiendo el riesgo.

Un aspecto que cada vez ocupa más espacio en la bibliografía son los llamados “cáncer del intervalo”, aquellos tumores que surgen en los períodos entre estudio y estudio.²⁷ Las potenciales explicaciones a estos casos tienen que ver con la Sensibilidad y Especificidad de cada método, las limitaciones técnicas y del operador^{28, 29} pero también con algunas vías patógenas como la del “pólipo aserrado”.³⁰

TABLA I. Poblaciones de riesgo para la detección temprana del CCR

Riesgo Promedio o habitual	Riesgo Moderado	Riesgo Alto
<p>Personas más de 50 años ambos sexos asintomáticos y sin factores de riesgo o con un familiar de 2do o 3er grado.</p> <p>Personas de 40 años o más con antecedentes familiares de adenomas o CCR en un familiar de 1er grado mayor de 60 años o en dos familiares de 2do grado.</p>	<p>Antecedente personal de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CCR tratado con intento curativo • Adenomas <p>Antecedentes familiar de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenomas o CCR en familiar de 1er grado diagnosticado antes de los 60 años o dos familiares de 1er grado a cualquier edad. 	<p>Padecer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad Inflamatoria Intestinal. <p>Síndromes Hereditarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poliposis Adenomatosa Familiar • Síndrome de Lynch • Otros

TABLA II.- Diferentes pruebas para la detección temprana del CCR.

Prueba	Sensibilidad	Utilidad	Recomendación	Observaciones
Sangre Oculta en Materia Fecal.	Sensibilidad 50-60% (aumenta al 90% si se usa cada 1 a 2 años)	Riesgo promedio	Anual	Falsos positivos. Diferentes métodos.
ADN fecal	Sensibilidad 42% Especificidad 86%	Riesgo promedio	Todavía no especificado	En etapa experimental
Sigmoidoscopia Flexible	Sensibilidad varía 35 al 70% Especificidad alta	Riesgo promedio	Cada 5 años	No estudia todo el colon
Enema baritado con Doble contraste	Sensibilidad 48%	Riesgo promedio	Cada 5 años	Falsos negativos. Varía mucho con la técnica.
Colonoscopia Virtual	Sensibilidad cercana al 90% Especificidad superior al 80%	Riesgo promedio	Todavía no existe recomendación	Dificultad para lesiones planas. Accesibilidad. Radiación.
Colonoscopia	Superior al 90% para detección de pólipos.	Todas las poblaciones	Dependiendo del riesgo. Riesgo promedio cada 10 años.	Permite tomar biopsias y extraer pólipos. Requiere sedación y tiene mayores riesgos.

CONCLUSIONES

Las intervenciones del equipo de salud para prevenir el CCR están directamente relacionadas con la información que aporta continuamente la investigación básica. El conocimiento de las alteraciones moleculares, sus tiempos y su pronóstico permite mejorar continuamente las técnicas de tamizaje

(como el ADN fecal) y optimizar el uso de los diversos estudios de imágenes disponibles.

El aporte del desarrollo tecnológico mejorando la calidad de los endoscopios y equipos radiológicos ha incrementado la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos.

El conocimiento de los aspectos económicos de las diferentes campañas de prevención permitió desarrollar diferentes tipos de análisis que han demostrado su utilidad.^{31 32 33 34}

Las diferencias en el acceso a la tecnología en las distintas regiones del mundo (o de un país o una provincia como la nuestra) deben tenerse en cuenta en el momento de desarrollar programas destinados a la prevención de enfermedades que incluyan estudios diagnósticos como es el caso del CCR.

La Organización Mundial de Gastroenterología en 2007 propone en sus recomendaciones aplicar el “método de cascadas” donde en función de la accesibilidad a recursos tecnológicos y a las características epidemiológicas de la población desarrolla seis modalidades de tamizaje del CCR.³⁵

Hoy la Prevención del CCR es un ejemplo de la integración de las diferentes áreas del conocimiento relacionadas con la salud que desde la investigación básica llegan hasta los programas de Salud Pública mejorando la calidad de vida de la población.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.indec.gov.ar/principal.asp?id_tema=66
2. <http://www.deis.gov.ar/publicaciones/archivos/Boletin131.pdf> tabla tumores
3. <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>
4. <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>
5. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/cancer_colorectal_tamizaje_screening_y_vigilancia.pdf
6. http://www.socargcancer.org.ar/consensos/2010_preencion_cancer_colorectal.pdf
7. <http://www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino/pdf/info-equipos-salud/Guia-programatica-abreviada.pdf>
8. <http://www.lalcec.org.ar/infocancerprostata.html>
9. <http://aaoc.org.ar/pagina/-caincer-de-prasstata>
10. <http://aaoc.org.ar/pagina/-caincer-de-seno>
11. <http://msal.gov.ar/ent/SRV/Guias/PDF/Guia%20de%20RCV.pdf>
12. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990 Jun 1;61(5):759e67
13. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RC. The colorectal adenomaecarcinoma sequence. *Br J Surg* 2002;89:845e60.
14. Wei EK, Wolin KY, Colditz GA. Time course of risk factors in cancer etiology and progression. *J Clin Oncol* 2010 Sep 10; 28(26):4052e7.
15. Perea J, Alvaro E, Rodriguez Y, Gravalos C, Sanchez TE, Rivera B, et al. Approach to early onset colorectal cancer: clinicopathological, familial, molecular and immunohistochemical characteristics. *Endoscopy* 2010; 42(Suppl. 2):E186e7.
16. Catalán V, Honorato B, García F y col. Carcinogénesis colónica: proceso de transformación neoplásica. *Rev Med Univ Navarra*. 2003. 47 (1)15-19
17. Harrison S, Benziger H. The molecular biology of colorectal carcinoma and its implications: A review. *The Surgeon*. August 201; 9 (4): 200–210
18. Terzic J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology* 2010 Jun;138(6):2101e14.

19. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005 Jan 20;23(3):609e18.
20. Ogino S, Kirkner GJ, Nosho K, Irahara N, Kure S, Shima K, et al. Cyclooxygenase-2 expression is an independent predictor of poor prognosis in colon cancer. *Clin Cancer Res* 2008 Dec 15;14(24):8221e7.
21. Heinemann V, Stintzing S, Kircher T. Clinical relevance of EGFR and KRAS status in colorectal cancer atients treated with monoclonal antibodies directed against the EGFR. *Cancer Treat Rev* 2008;35:262e71.
22. Al-Tassan, Chmiel NH, Maynard J y col. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet.* 2002 Feb;30(2):227-32. Epub 2002 Jan 30.
23. Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Report of the U.S. Preventive Task Force. Washington D.C: Department of Health and Human Services, 1995.
24. Winawer S, Fletcher R, Rex D y col. Colorectal Cancer Screening and Surveillance: Clinical Guidelines and Rationale – Update Based New Evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-560
25. Imperiale T, Ransohoff D, Itzkowitz D y col. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2014; 370:1287-1297
26. Robertson D, Dominitz J. Stool DNA and Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2014; 370:1350-1351.
27. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TM y col. Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: a population-based study. *Gastroenterology.* 2014 Apr;146(4):950-60.
28. Corley D, Jensen C, Marks A y col. Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death. *N Engl J Med* 2014; 370:1298-1306.
29. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E y col. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med.* 2010 May 13;362(19):1795-803.
30. Patai AV, Molnár B, Tulassay Z y col. Serrated pathway: alternative route to colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013 Feb 7;19(5):607-15.
31. Whyte S, Harnan S. Effectiveness and cost-effectiveness of an awareness campaign for colorectal cancer: a mathematical modeling study. *Cancer Causes Control.* 2014 Mar 29.
32. Ekwueme DU, Howard DH, Gelb CA y col. Analysis of the Benefits and Costs of a National Campaign to Promote Colorectal Cancer Screening: CDC's Screen for Life--National Colorectal Cancer Action Campaign. *Health Promot Pract.* 2014 Feb 6.
33. Pande R, Leung E, McCullough P. Impact of the United kingdom national bowel cancer awareness campaign on colorectal services. *Dis Colon Rectum.* 2014 Jan;57(1):70-5.
34. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/cancer_colorectal_tamizaje_screening_y_vigilancia.pdf