

Cáncer colorrectal: estrategia en su detección

Dr. Jorge Valenzuela

Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago - Chile

El cáncer colorrectal es causa de elevada mortalidad representando aproximadamente el 10% de todas las muertes por cáncer en los países industrializados. Su frecuencia en la población chilena está aumentando y esta tendencia es particularmente notoria en la población de pacientes que consultan en Clínica Las Condes. La historia natural lentamente progresiva del cáncer colorrectal (en más del 95% de los cánceres el proceso evoluciona a partir de pólipos adenomatosos), lo hace especialmente susceptible de un enfoque preventivo. Se estima que la progresión de pólipos adenomatosos a cáncer es de 2,5/1000 por año. El fundamento entonces de la prevención es la pesquisa y eliminación de los adenomas o cánceres en etapa precoz.

Para orientar eficazmente las medidas preventivas es importante definir los factores de riesgo de la población y en seguida elegir los métodos que se deben usar según los rendimientos en cuanto a invasividad, sensibilidad, equipamiento y técnica, disponibilidad y costo. Dos excelentes revisiones del tema se han publicado recientemente: *Amer J Gastroenterol* 2000; 95: 868 y *Gastroenterology* 2000; 119: 837.

Factores de riesgo

Edad. En general y en forma similar a lo observado con otros tumores las personas mayores de 50 años tienen un riesgo relativamente mayor de desarrollar la enfermedad. Aproximadamente 50% de los hombres y 30% de las mujeres desarrollan pólipos adenomatosos a los 50 años de edad. Aparte de la edad avanzada hay condiciones patológicas específicas que se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer colorectal.

Factores de alto riesgo

a) **Síndromes hereditarios:** Síndromes como la poliposis adenomatosa familiar y el cáncer colorrectal hereditario no-polipoideo.

La poliposis familiar adenomatosa es un síndrome hereditario de transmisión autosómica dominante, poco frecuente, que se caracteriza por una mutación del gen APC. Los pacientes afectados desarrollan un gran número de pólipos (a veces cientos a miles). El cáncer del colon, en estos enfermos, ocurre habitualmente en la tercera década de la vida y si no se trata la muerte ocurre alrededor de los 40 años de edad. También pueden presentar pólipos en otras partes del tubo digestivo, por ejemplo en el estómago y duodeno. En este último órgano son de alta malignidad. Los pacientes pueden presentar manifestaciones extra intestinales como son los quistes epidermoideos, fibromas, tumores desmoideos, osteomas e hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (se le conoce también como síndrome de Gardner). Familiares de primer grado de pacientes con síndrome de poliposis

adenomatosa familiar deben ser examinados con colonoscopia, análisis genético por mutaciones del gen APC y examen oftalmológico a partir de los 20 años de edad.

El cáncer colorrectal hereditario no-polipoideo también poco frecuente se trasmite en forma autosómica dominante y el riesgo de desarrollar cáncer colónico es del 80% con un promedio de aparición a los 44 años. El análisis genético examina mutación de los genes MMR (por “*mismatch repair*”). Tienen además riesgo de presentar cáncer endometrial, ovárico, del tracto urinario, pancreático y gástrico.

Más raros y con menor tendencia a la malignidad son los síndromes con pólipos de tipo hamartoma como es el síndrome de Peutz-Jeghers, la poliposis juvenil y el síndrome de Cowden.

b) Colitis ulcerosa y antecedentes familiares: Si bien en el contexto global los cánceres que ocurren en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente colitis ulcerosa, no representan más del 1% del total, el hecho que estos pacientes tengan un riesgo mayor de desarrollar cáncer colorrectal hace necesaria una política de prevención en ellos. Los dos factores que determinan una pesquisa más agresiva son la extensión de la colitis y la duración de la enfermedad. El riesgo de cáncer es mayor, incluso en menores de 50 años, cuando hay una larga historia (más de 10 años) de colitis ulcerosa, compromiso de todo el colon o pancolitis y cuando se asocia a colangitis esclerosante primaria. El riesgo de desarrollar cáncer colónico es menor en la enfermedad de Crohn aunque es mayor que en la población general.

c) Historia familiar positiva: pacientes con varios parientes de primer grado con historia de cáncer de colon o un pariente de primer grado con el diagnóstico de cáncer colorrectal a una edad menor de 50 años.

Factor de riesgo moderado

Pacientes con parientes de primer grado en quienes se diagnosticó cáncer colorrectal a la edad de 60 años o más.

En los pacientes de alto riesgo, las recomendaciones son de iniciar la pesquisa a los 40 años y si los hallazgos son negativos repetir los exámenes cada 3 años. En pacientes con riesgo moderado, se recomienda iniciar la pesquisa a los 50 años y repetirla cada 3 ó 5 años según los hallazgos (Tabla 1).

TABLA 1 PESQUISA DE CÁNCER COLORRECTAL BASADO EN HISTORIA FAMILIAR DE CÁNCER COLORRECTAL	
Riesgo	Método de Pesquisa
Promedio	Pesquisa de rutina: Desde los 50 años sangre oculta en deposiciones anual y recto sigmoidoscopia/ colonoscopia cada 5-10 años.
Un pariente (+) de 1er grado >50 años	Colonoscopia cada 5 años desde los 40 años.
Dos parientes (+) 1er grado o uno <50 años	Colonoscopia cada 5 años desde los 40 años.
Pariente 2° grado con Ca colon	Pesquisa de rutina desde los 40 años.
Pariente 1 er grado con polipo adenomatoso	Pesquisa de rutina desde los 40 años.
Poliposis adenomatosa	Sigmoidoscopia dos veces al año desde los 10-12

familiar	años.
Cáncer colorrectal hereditario sin poliposis	Colonoscopia cada 2-3 años desde los 25 años.

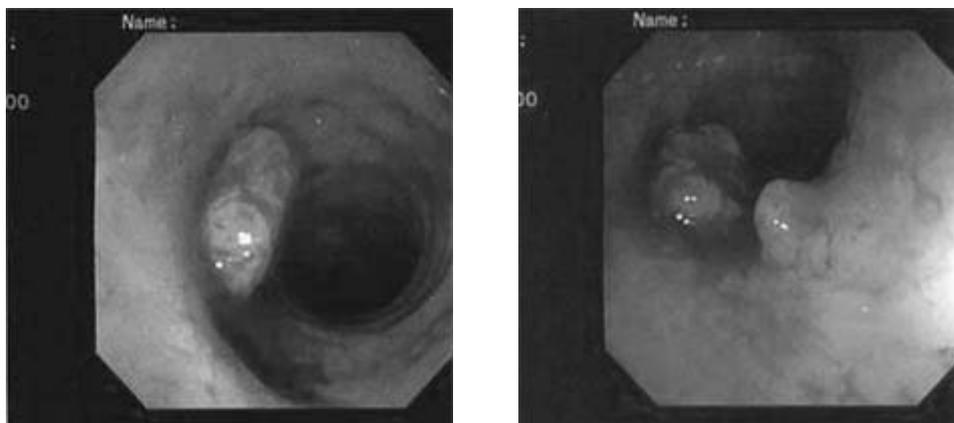


Figura 1.
a) Pólipo adenomatoso del sigmoides. b) Dos pólipos adenomatosos del colon descendente.

Modalidades de pesquisa

La metodología más adecuada está determinada por la frecuencia con que se presenta el cáncer colorrectal en una población determinada, por los recursos diagnósticos disponibles, el rendimiento y los riesgos que acarrea realizar estos procedimientos.

- 1) *Sangre oculta en las deposiciones*: Rutinariamente se recomienda realizar un examen de sangre oculta en las deposiciones anualmente después de los 50 años. Este método es simple, barato y disminuye la mortalidad por cáncer colorrectal aproximadamente en un 33% cuando la prueba se hace hidratando la muestra (aumenta la sensibilidad). Este porcentaje es menor, 15%-18%, cuando la muestra no se hidrata. Aquellos pacientes que resultan positivos en la prueba de la sangre oculta deben ser sometidos a colonoscopia para precisar el origen del sangramiento. Hay que admitir, sin embargo, que un número variable de cánceres tempranos y adenomas no sangran, que no son detectados por esta prueba, lo que resulta en falsos negativos. Por otra parte, hay otras causas de sangramiento rectal, que son falsamente positivos y pueden conducir a practicar colonoscopias innecesarias. El bajo porcentaje de sensibilidad de esta prueba impide que se le pueda usar como único criterio de pesquisa. Hay que agregar métodos más precisos (*N Eng J Med* 2000; 343: 1603).
- 2) *Colonoscopia*: Si bien este examen es invasivo y caro, es la prueba diagnóstica más útil en la prevención del cáncer colónico. Reduce la mortalidad por cáncer en un 60-70%. Cuando se encuentra un adenoma y se hace polipectomía los pacientes tienen una reducción en la incidencia de cáncer colorrectal entre el 75% y el 90%. (Figura 1).

La colonoscopia es más efectiva que la rectosigmoidoscopia, que examina solamente hasta el colon descendente y, por lo tanto, no explora el colon derecho. El porcentaje de pólipos (falsos negativos) no diagnosticados por la colonoscopia es menor (puede llegar hasta el 20%) y en buena medida depende de la experiencia del operador (*N Eng J Med* 2000; 342: 1766).

La colonoscopia es un procedimiento elaborado, requiere experiencia del operador, tiene un costo más elevado, consume tiempo y presenta, como posibles complicaciones, la perforación del colon y hemorragia después de la polipectomía.

Una vez realizada la colonoscopia inicial, y si ésta es negativa, la frecuencia de colonoscopias de seguimiento se recomienda sea cada 10 años, ya que el crecimiento de los pólipos de novo es lento. En estos casos se ha observado que la detección de cáncer a los 5 años es de 0% y de adenomas, 1% (*Gastroenterology* 1996; 111: 1178). Si se encuentra un adenoma, y se extirpa, la recomendación es repetir la endoscopia entre 3 y 5 años después, especialmente si se ha encontrado un adenoma tubular. El largo espacio de tiempo que se puede tomar para la colonoscopia de seguimiento hace disminuir la consideración del costo de la colonoscopia en la pesquisa a largo plazo del cáncer colorectal.

- 3) *Sigmoidoscopia flexible*: Una estrategia menos costosa e invasiva es realizar rectosigmoidoscopia flexible cada 5 años y complementarla con la prueba de sangre oculta en las deposiciones anualmente. Esta modalidad combinada es recomendable cuando no hay recursos para realizar la colonoscopia. La sigmoidoscopia, es un procedimiento más sencillo, requiere menos preparación, se practica habitualmente sin sedación, toma menos tiempo, requiere menos entrenamiento del operador y por lo tanto es más barato. Si, por otra parte, durante la sigmoidoscopia flexible se encuentra un adenoma en el colon distal, hay indicación de practicar la colonoscopia para examinar el resto del colon (*Endoscopy* 1999; 31: 227).
- 4) *Enema baritado*: Este examen es de menor sensibilidad en la detección de pólipos, incluso cuando se usa el método de doble contraste. Además como este examen se realiza sin sedación, la aceptación de los pacientes es menor. Se ha observado que el enema baritado puede fallar en la detección de hasta el 26% de adenomas >1 cm y el 25% de cánceres del rectosigmoideos con examen positivo de sangre en las deposiciones. En casos de pólipos <1 cm el enema baritado con doble contraste puede fallar hasta en el 67% de los casos (*Abdom Imaging* 1998; 23: 138). Además que cualquier lesión sospechosa detectada en el enema baritado debe ser examinada por colonoscopia con biopsia o polipectomía.
- 5) *Colonografía por tomografía computada bidimensional y colonografía con resonancia magnética virtuales*: La tomografía axial computada convencional tiene un bajo rendimiento en la pesquisa del cáncer de colon. En cambio las nuevas técnicas virtuales tienen la ventaja de que no son invasivas y su sensibilidad parece ser comparable con la colonoscopia según estudios preliminares (*Gastroenterology* 2000; 119: 300). Sin embargo, es necesario adquirir más experiencia y disminuir los costos para definir mejor su papel en la pesquisa masiva del cáncer colorrectal.
- 6) *Detección de DNA alterado en las deposiciones*: Este método no invasivo pesquisa por PCR las alteraciones del DNA (por ejemplo, K-ras, APC, gen p53, Bat-26, un marcador de inestabilidad micro satélite y DNA largo) que se pueden observar en las heces de casos de cáncer de colon. La divulgación y mayor accesibilidad de las técnicas de biología molecular y su menor costo pueden brindarnos un excelente método de pesquisa, menos invasivo que ayude a definir los pacientes que precisan colonoscopia (*Gastroenterology* 2000; 119: 1219).

Prevención del desarrollo de cáncer colorectal.

Aparte de la extirpación de los pólipos, hay evidencias que es posible utilizar terapias que inhiben el desarrollo de los tumores colónicos. Se ha observado que en cánceres

colónicos hay sobre activación de la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2), un producto intermediario en la expresión génica de factores del crecimiento, de promotores tumorales y citoquinas. (*Cáncer Res* 1995; 55: 2556). Esta observación fue apoyada por experiencias clínicas que demostraron que el sulindaco, un inhibidor inespecífico de la COX-2, disminuye la aparición de adenomas y la progresión de los adenomas a cáncer colorrectal (*Gastroenterology* 1995; 109: 994). Desafortunadamente el sulindaco, como otros anti-inflamatorios de tipo no-esteroidal (AINEs) también inhiben la COX-1 que es constitutiva y que forma parte del mecanismo protector de la mucosa gástrica y de la función renal.

Recientemente han aparecido drogas que tienen una acción inhibitoria más específica sobre la COX-2 como son el celecoxib y el rofecoxib y que tienen una significativa menor acción sobre la COX-1 lo que ha redundado en menores efectos colaterales digestivos. Estudios experimentales han apoyado el efecto beneficioso del celecoxib en adenomas y estamos iniciando un protocolo multinacional, prospectivo, randomizado en pacientes en quienes se detecta un pólipo adenomatoso en el colon. En este estudio analizaremos la eficacia del celecoxib en la prevención en el desarrollo de nuevos adenomas colónicos en pacientes a los cuales se les ha encontrado un adenoma.

En resumen, el cáncer colorrectal es un tumor cuya frecuencia está aumentando y que es susceptible de prevención usando los métodos de diagnóstico disponibles. Eventualmente puede haber mejores métodos y menos invasivos de diagnóstico y fármacos que detengan la progresión adenoma-cáncer.