

# Cáncer colorrectal en la Argentina

Organización, cobertura y calidad  
de las acciones de prevención y control

Propuesta del Programa de prevención y detección temprana,  
y acciones para su implementación

Informe final de diciembre de 2011: diagnóstico de situación de la Argentina



**INC**  
INSTITUTO  
NACIONAL  
del CÁNCER



**Ministerio de Salud**  
**Presidencia de la Nación**



# Cáncer colorrectal en la Argentina

Organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control

**Informe final de diciembre de 2011: diagnóstico de situación de la Argentina**

Propuesta del Programa de prevención y detección temprana, y acciones para su implementación

**Dr. Ubaldo Alfredo Gualdrini**

**Lic. Luciana Eva Iummato**

## Autoridades

**PRESIDENTA DE LA NACIÓN**

DRA. CRISTINA FERNÁNDEZ DE KIRCHNER

**MINISTRO DE SALUD DE LA NACIÓN**

DR. JUAN LUIS MANZUR

**DIRECTOR DEL INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER**

DR. ROBERTO PRADIER

**COORDINADORA TÉCNICA DEL INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER**

DRA. MARÍA VINIEGRA

**PROGRAMA DE PREVENCIÓN Y DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER COLORRECTAL**

DR. UBALDO GUALDRINI

LIC. LUCIANA IUMMATO

## Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Roberto Pradier, a la Dra. María Viniegra, al Dr. Javier Osatnik, a la Dra. Silvina Arrosi y a todos los integrantes del Instituto Nacional del Cáncer que apoyaron y colaboraron en la concreción de este proyecto.

A los referentes provinciales del INC, a los médicos especialistas y jefes de servicios de gastroenterología, endoscopia y cirugía de los hospitales encuestados, y a los colegas que colaboraron en la elaboración de los diferentes capítulos, sin cuyos aportes y participación este estudio no hubiera sido posible.

Dr. Ubaldo Alfredo Gualdrini y Lic. Luciana Eva Iummato

Por último, un especial agradecimiento a la Sociedad Americana del Cáncer que, a través de su programa de becas para el apoyo integral a la detección temprana del cáncer en Latinoamérica 2007-2010, me brindó la posibilidad de capacitarme en la organización y gestión de programas de detección temprana del cáncer colorrectal.

Dr. Ubaldo Alfredo Gualdrini

## **Corrección de estilo:**

Lic. Laura González

## **Colaboradores para la elaboración del capítulo: Situación epidemiológica del cáncer colorrectal (CCR)**

Dra. María Graciela Abriata - Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte SIVER.

Registro de tumores de Bahía Blanca.

Registro de tumores de Córdoba.

Registro de tumores de Entre Ríos.

Registro de tumores de Mendoza.

Registro de tumores de La Pampa.

Registro de tumores de Río Negro.

Registro de tumores de Santa Fe.

Registro de tumores de Tierra del Fuego.

## **Colaboradores para la elaboración de los capítulos de revisión de la evidencia científica:**

### **Prevención primaria del cáncer colorrectal. Quimioprofilaxis**

Dra. Silvia Pedreira, Dra. Raquel Analía González, Dr. Guillermo Nicolás Panigadi.

### **Cáncer colorrectal familiar y síndrome de Lynch**

Dra. Lina Núñez, Dra. Marina Antelo.

### **Poliposis adenomatosa familiar y otras poliposis colónicas**

Dr. Alejandro Gutiérrez, Dra. Karina Collia Ávila, Dra. Mariana Coraglio.

### **Enfermedad inflamatoria intestinal**

Dr. Aníbal Gil, Dra. Alicia Sambuelli.

### **Manejo y control de las lesiones polipoideas colorrectales. Garantías de calidad en colonoscopia**

Dr. Daniel Cimmino, Dr. Lisandro Pereyra.

### **Prevención y detección temprana del CCR en la población con riesgo promedio**

Dr. José Mella.

### **Tratamiento del cáncer colorrectal**

Dr. Enrique Roca, Dr. Mario Barugel, Dra. Marcela Carballido, Dra. Cintia Novas.

### **Vigilancia luego de resección del cáncer colorrectal con criterio curativo**

Dr. Enrique Roca, Dr. Mario Barugel, Dra. Marcela Carballido, Dra. Cintia Novas.

### **Guías de anatomía patológica para el CCR**

Dra. Miriam Galich.

## Abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico.  
AC: anticuerpos monoclonales.  
ACR: American College of Radiology.  
ACS: American Cancer Society.  
ADN: ácido desoxirribonucleico.  
AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.  
AVPMD: años de vida perdidos por muerte o discapacidad.  
AVPMP: años de vida perdidos por muerte prematura.  
CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.  
CC: controles de calidad.  
CCR: cáncer colorrectal.  
CDC: Centro para el control y prevención de enfermedades (EE.UU.).  
CEA: antígeno carcinoembrionario.  
CEDC: colon por enema con doble contraste.  
CEP: colangitis esclerosante primaria.  
CEPAL: Comisión Económica para América Latina.  
CTC: colonografía por tomografía computada o colonoscopia virtual.  
CU: colitis ulcerosa.  
DAG: displasia de alto grado.  
DALM: displasia asociada a lesión o masa.  
DBG: displasia de bajo grado.  
DEIS: *Dirección de Estadísticas e Información de Salud*.  
Dx: Diagnóstico.  
EC: Enfermedad de Crohn.  
ECA: estudios controlados aleatorizados.  
EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico.  
EII: enfermedad inflamatoria intestinal.  
FAGE: Federación Argentina de Gastroenterología.  
FPG: familiar de primer grado.  
FSG: familiar de segundo grado.  
GPC: guías de práctica clínica.  
GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation.  
HNPCC: cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis.  
HPFS: Health Professionals Follow-up Study.  
HR: hazard ratio.  
IAEA: International Atomic Energy Agency.  
IARC: Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer.  
IC: intervalo de confianza.  
ICR: inestabilidad cromosómica.  
IHQ: inmunohistoquímica.  
IMS: inestabilidad de microsatélites.  
IMS-H: inestabilidad microsatelital alta.  
IMS-L: inestabilidad microsatelital baja.  
INC: Instituto Nacional del Cáncer.  
IRA: ileorrectoanastomosis.  
LNA: lesiones neoplásicas avanzadas.

LOH: heterocigosidad  
MAP: poliposis adenomatosa asociada a MUTYH.  
MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification.  
MMR: genes reparadores o mismatch repair genes.  
MSS: estabilidad microsatelital.  
MSTF: Multi-society Task Force.  
NEA: Noreste argentino.  
NHS: Nurses' Health Study.  
NOA: Noroeste argentino.  
OMS: Organización Mundial de la Salud.  
ONU: Organización de las Naciones Unidas.  
OR: odds ratio.  
PAF: poliposis adenomatosa familiar.  
PAFA: poliposis adenomatosa familiar atenuada.  
PCR: reacción en cadena de la polimerasa.  
PECA: porcentaje estimado de cambio anual.  
PGD: diagnóstico genético preimplantatorio.  
PH: poliposis hiperplásica.  
PJ: poliposis juvenil.  
PJE: Peutz Jeghers.  
pM: metástasis a distancia.  
pN: ganglios linfáticos regionales.  
pT: tumor primario.  
QA: garantías de calidad.  
QT: quimioterapia.  
RMN: resonancia magnética nuclear.  
RR: riesgo relativo.  
RT: radioterapia.  
Rx: radiografía.  
SF: sigmoideoscopia flexible.  
SG: supervivencia global.  
SL: síndrome de Lynch.  
SLP: supervivencia libre de progresión.  
SOMFg: pruebas de sangre oculta en heces basadas en guayaco.  
SOMFi: pruebas de sangre oculta en heces basadas en test inmunohistoquímicos.  
TAC: tomografía axial computarizada.  
TILs: linfocitos intratumorales.  
TLP: tiempo libre de progresión.  
TME: tasa de mortalidad estandarizada.  
TR: tasas de respuesta.  
TRL: tasa de recaída local.  
TSOMF: test de sangre oculta en materia fecal.  
UDCA: ácido ursodeoxicólico.  
USPSTF: US Preventive Services Task Force.  
VC: videocolonoscopia.  
VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.  
VPP: valor predictivo positivo.  
WHI: Women's Health Initiative.

# Índice

- 10. Introducción**
  
- 12. Capítulo 1. Situación epidemiológica del cáncer colorrectal**
  
- 33. Capítulo 2. Historia natural del cáncer colorrectal y grupos de riesgo**
  - 33. Historia natural del cáncer colorrectal
  - 37. Grupos de riesgo del cáncer colorrectal
  
- 43. Capítulo 3. Prevención primaria del cáncer colorrectal. Quimioprofilaxis**
  - 43. Factores relacionados con la dieta
  - 46. Factores relacionados con el estilo de vida
  - 48. Quimioprevención
  - 48. Terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas
  
- 55. Capítulo 4. Evidencia científica y recomendaciones de prevención secundaria en los grupos de riesgo mayor (moderado y alto) de cáncer colorrectal**
  - 55. Cáncer colorrectal familiar, síndrome de Lynch y otros síndromes hereditarios
  - 75. Poliposis adenomatosa familiar y otras poliposis colónicas
  - 93. Enfermedad inflamatoria intestinal
  - 105. Manejo y control de las lesiones polipoideas colorrectales. Garantías de calidad en colonoscopia
  - 111. Manejo de lesiones colónicas halladas durante la colonoscopia de pesquisa
  - 118. Vigilancia colonoscópica postpolipectomía
  
- 127. Capítulo 5. Prevención y detección temprana del CCR en la población de riesgo promedio**
  - 130. Evidencia científica sobre los métodos de pesquisa del cáncer colorrectal en personas de riesgo promedio
  
- 171. Capítulo 6. Tratamiento del cáncer colorrectal (CCR)**
  - 171. Estadificación del cáncer colorrectal
  - 173. Tratamiento y seguimiento del cáncer de colon
  - 177. Cáncer de recto: tratamiento y seguimiento
  - 179. Cáncer colorrectal metastásico (CCRm)
  
- 189. Capítulo 7. Guías de anatomía patológica para el cáncer colorrectal**
  - 189. Recomendaciones
  - 190. Clasificación de lesiones implicadas en la secuencia adenoma-carcinoma
  - 192. Grado de neoplasia: Clasificación de Viena
  - 196. TNM descripción
  
- 201. Capítulo 8. Estado de situación del diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal. Recursos tecnológicos y humanos de los hospitales públicos de la Argentina**
  - 201. Consideraciones metodológicas
  - 201. Antecedentes de campañas y programas para la prevención del CCR
  - 202. Disponibilidad de recursos para la pesquisa y diagnóstico de CCR
  - 214. Control de calidad
  - 214. Anatomía patológica
  - 215. Tratamiento
  - 219. Monitoreo y evaluación

**220. Capítulo 9. Propuesta del Programa Nacional para la prevención y detección temprana del cáncer colorrectal**

**240. Capítulo 10. Acciones propuestas para la implementación del Programa de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal**

**251. Anexos**

**251. Niveles de recomendaciones**

**252. Encuestas y cobertura del relevamiento según jurisdicción**

# Introducción

En el año 2008 fallecieron en el mundo 57 millones de personas. De estas muertes, 36 millones se debieron a enfermedades no transmisibles y cerca del 80% se produjeron en países en desarrollo. La Asamblea General de las Naciones Unidas (ONU), reunida en septiembre de 2011 en Nueva York, aprobó una declaración política sobre la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles en el mundo reconociendo el problema de enfermedades como el cáncer, la diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias crónicas.

Además, los gobiernos asumieron la responsabilidad de promover, apoyar y reforzar las políticas y planes nacionales de prevención y control de estas enfermedades.

El cáncer fue responsable de 7,6 millones de muertes en 2008, el 21% del total de fallecidos por enfermedades no transmisibles.

El problema del cáncer en el mundo tendrá un impacto creciente en las próximas décadas como producto del envejecimiento de la población debido a la mayor expectativa de vida y a la disminución del índice de natalidad observado.

Este fenómeno alcanzará a Latinoamérica y a la Argentina, en donde se estima para el año 2030 un crecimiento del 49% de las personas de 65 o más años con respecto a 2010.

En este segmento de la población, los tumores malignos junto con las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de muerte, más aún en regiones en desarrollo donde la prevención y tratamientos del cáncer son menos accesibles y/o efectivos.

En 2008, el cáncer colorrectal (CCR) produjo en el mundo alrededor de 1.300.000 nuevos casos y más de 641.000 muertes; el 41% de los casos se produjeron en las regiones menos desarrolladas y se espera que la incidencia aumente casi un 80% en las próximas dos décadas.

El CCR se produce, en la mayoría de los casos, en personas mayores de 50 años, con un pico de incidencia entre 65 y 75 años; por lo tanto, el envejecimiento de la población generará una mayor proporción de personas con edad de padecerlo y este factor debe ser tenido en cuenta en el análisis y la proyección de las políticas de control de la enfermedad.

En la Argentina, según estimaciones de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), se produjeron 11.000 nuevos casos de CCR en 2008, y los datos de mortalidad del Ministerio de Salud de la Nación muestran que en 2009 en nuestro país fallecieron 6.613 personas por esta causa, el 11,5% del total de muertes por tumores malignos.

El estudio de la carga de enfermedades en la Argentina muestra que los años de vida perdidos por muerte prematura (AVPMP) por CCR para ambos sexos fue de 46.151 años en el 2005, representando el 9,4% del total de AVPMP producidos por neoplasias malignas (Borrueal *et al.*, 2010).

En la actualidad, cuando se diagnostica un cáncer colorrectal, en más del 60% de los casos la enfermedad ya se encuentra avanzada a nivel regional o a distancia, y éste es el principal factor que influye en la sobrevida global, que se ubica en alrededor del 60%.

Cuando el diagnóstico se efectúa en etapas tempranas (Estadios I y II), situación que ocurre sólo en el 37% de los casos, la sobrevida global puede superar el 90%.

La historia natural del CCR lo transforma en uno de los tumores más prevenibles, ya que tiene una lesión precursora: el pólipo adenomatoso, de lento crecimiento, cuya detección y resección mediante colonoscopia permite disminuir eficazmente la incidencia.



Además, la lenta progresión del adenoma hacia el cáncer favorece las estrategias de pesquisa y permite un diagnóstico temprano y un tratamiento más efectivo.

Estas acciones demandan la asignación de recursos adicionales a los utilizados en la actualidad, que deberán distribuirse con un adecuado equilibrio entre la prevención, el diagnóstico y la optimización del tratamiento de la enfermedad para asegurar las garantías de calidad en cada uno de los procesos e intervenciones.

En la Argentina no se han implementado acciones sistemáticas tendientes a la prevención y detección temprana del CCR y por este motivo el Instituto Nacional del Cáncer decidió encarar el proceso de elaboración de un programa destinado a tal fin.

En este estudio se llevó a cabo un relevamiento de las características de los programas o campañas provinciales de prevención y detección temprana, del estado de situación del diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal y de los recursos físicos y humanos disponibles en los hospitales públicos en cada jurisdicción de la Argentina.

Además se analizó la situación epidemiológica del CCR en nuestro país, se efectuó la revisión de la evidencia científica con recomendaciones sobre: a) prevención primaria: factores de la dieta y del estilo de vida en el riesgo de cáncer colorrectal, b) detección temprana en grupos de riesgo y en población general, c) sistematización del tratamiento y seguimiento del cáncer colorrectal y d) garantías de calidad en colonoscopia y anatomía patológica.

Finalmente, se completará el presente con la propuesta del Programa de prevención y detección temprana para mejorar el control del cáncer colorrectal en la Argentina.

*Las palabras “pesquisa”, “cribado” y “tamizaje” del cáncer colorrectal se utilizarán de manera indistinta durante todo el documento.*



## Situación epidemiológica del cáncer colorrectal

El cáncer, a nivel mundial, es un serio problema de salud ya que, según datos de la IARC, se produjeron, en 2008, 12,7 millones de nuevos casos y 7,6 millones de muertes en todo el mundo (Ferlay *et al.*, 2010).

Contrariamente a la creencia de que el cáncer sólo es un problema en los países desarrollados, el 56% de los nuevos casos y el 64% de las muertes se produjeron en los países en desarrollo (Jemal *et al.*, 2011; Ferlay *et al.*, 2010).

Existen disparidades en los patrones de incidencia y mortalidad entre los países desarrollados y en desarrollo que reflejan diferencias regionales en la prevalencia, la distribución de los principales factores de riesgo, las prácticas de detección y/o la disponibilidad y accesibilidad de los servicios de tratamiento.

Debido al aumento de la esperanza de vida y a la disminución de la tasa de fecundidad se producirá un envejecimiento de la población mundial que, si bien puede considerarse un éxito de las políticas de salud pública y el desarrollo socioeconómico, también constituirá un reto para la sociedad y la salud pública que deberá adaptarse a ello (Loria *et al.*, 2010).

Entre 2000 y 2050, la población mundial de 60 años o más se multiplicará más de tres veces y la mayor parte de ese aumento se producirá en países en desarrollo, pasando de 400 a 1.700 millones en ese mismo período (U.S. Census Bureau, 2011).

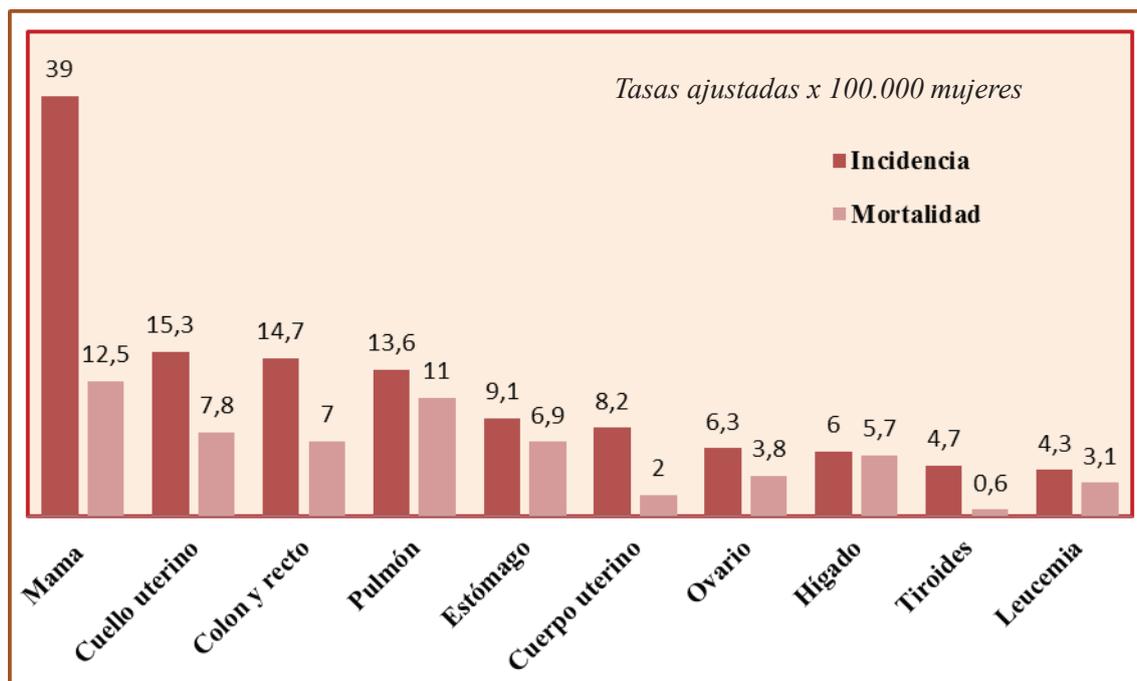
Dentro de Latinoamérica, Cuba y Uruguay lideran el nivel de envejecimiento regional seguidos por Argentina y Chile (Cepal, 2009).

En nuestro país se estima, para el 2030, un total de 6.400.000 personas de 65 o más años, lo que representa un crecimiento del 49% con respecto a 2010.

En el mundo, los cánceres más frecuentes en mujeres son el de mama, en primer término, y, luego, el de cuello uterino, colorrectal, de pulmón y de estómago, y aquellos que provocan la mayor mortalidad son el de mama, de pulmón, de cuello uterino, colorrectal y de estómago, en ese orden (Gráfico 1).



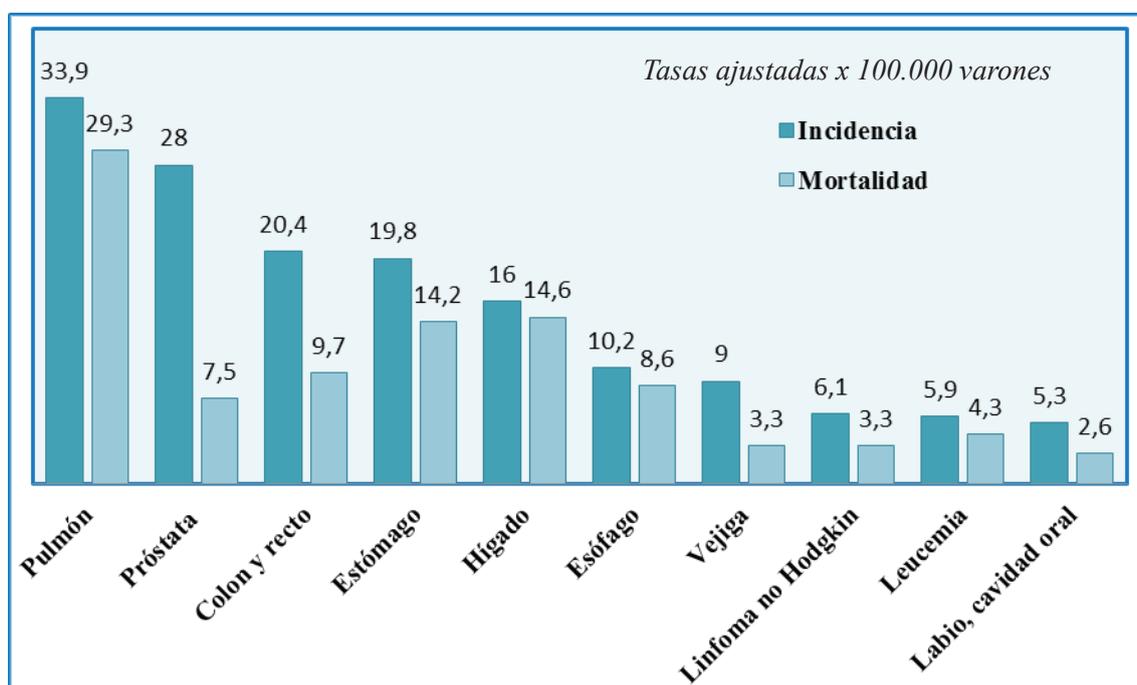
**Gráfico 1. Tasas estimadas por la IARC de incidencia y mortalidad por cáncer para las principales localizaciones en mujeres ajustadas por edad según población mundial. Población mundial, 2008**



Fuente: Globocan, 2008; Ferlay, *et al.*, 2010; Jemal *et al.*, 2011.

En la población masculina, los cinco cánceres de mayor incidencia a nivel mundial son los de pulmón, de próstata, colorrectal, de estómago y de hígado, en ese orden; mientras que los de mayor mortalidad en orden decreciente son los de pulmón, de hígado, de estómago, colorrectal y de esófago (Gráfico 2).

**Gráfico 2. Tasas estimadas por la IARC de incidencia y mortalidad por cáncer para las principales localizaciones en varones ajustadas por edad según población mundial. Población mundial, 2008**



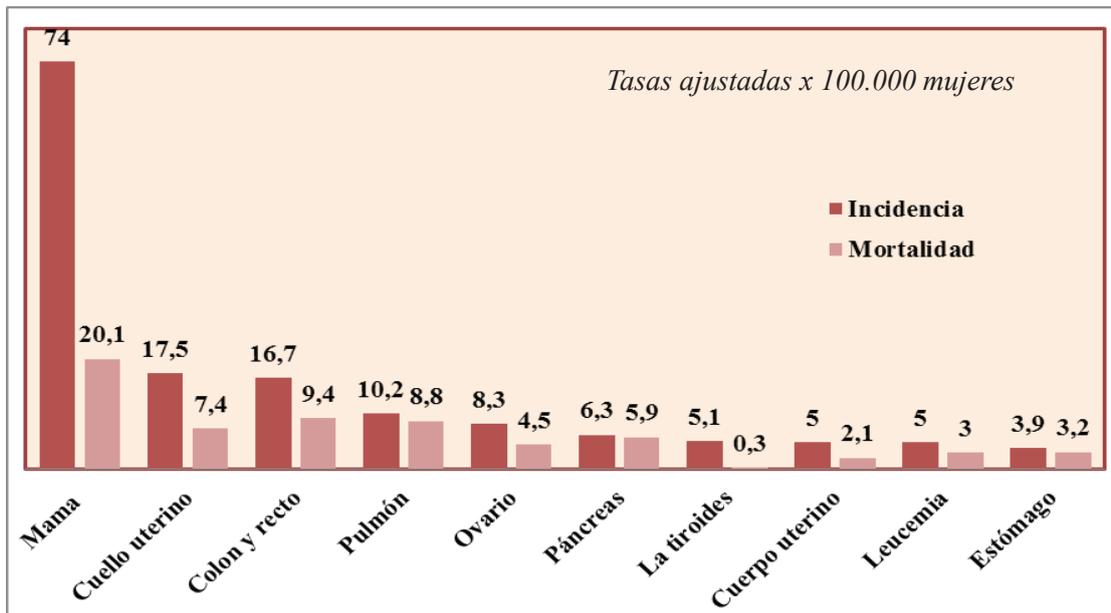
Fuente: Globocan, 2008; Ferlay *et al.*, 2010; Jemal, *et al.*, 2011.



Los datos de incidencia de cáncer en la Argentina, estimados por la IARC, muestran que durante el año 2008 se produjeron 104.859 nuevos casos de tumores malignos (excluyendo aquellos localizados en piel y con histología distinta a la del melanoma), que corresponden a una incidencia de 206 casos nuevos por año cada 100.000 individuos (Ferlay *et al.*, 2010).

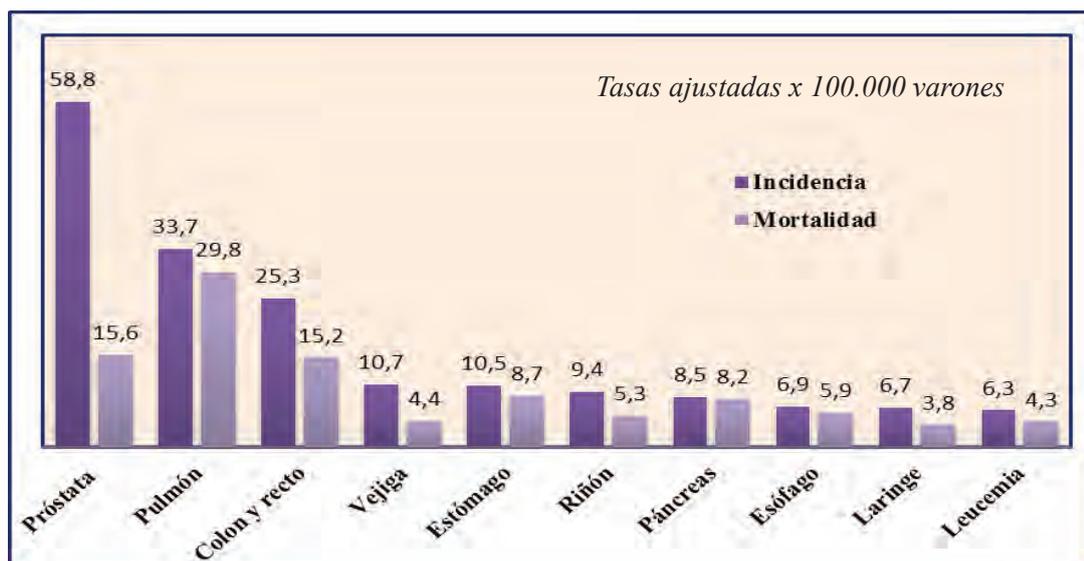
También, según esta publicación, el cáncer de mayor incidencia en mujeres sería el de mama con una tasa de 74 casos por cada 100.000 mujeres, seguido por el de cuello uterino y el colorrectal (Gráfico 3); y en los hombres, el cáncer de próstata (58,4/100.000 hombres), seguido por el de pulmón y colorrectal (Gráfico 4).

**Gráfico 3. Tasas estimadas por la IARC de incidencia y mortalidad por cáncer para las principales localizaciones en mujeres ajustadas por edad según población mundial. Argentina, 2008**



Fuente: Globocan, 2008; Ferlay *et al.*, 2010.

**Gráfico 4. Tasas estimadas por la IARC de incidencia y mortalidad por cáncer para las principales localizaciones en varones ajustadas por edad según población mundial. Argentina, 2008**



Fuente: Globocan, 2008; Ferlay *et al.*, 2010.



Los datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación, muestran que en nuestro país durante el año 2009 fallecieron 57.590 personas cuya causa básica de defunción fue atribuida a tumores malignos, lo que representa el 20,7% del total de defunciones bien definidas que se produjeron ese año (278.357 defunciones). El 53% de estos fallecidos fueron hombres (tasa ajustada de mortalidad de 154,9 cada 100.000) y el 47%, mujeres (tasa de 132,3 cada 100.000) (Tabla 1).

**Tabla 1. Cantidad de muertes, mortalidad proporcional y tasa de mortalidad (cada 100.000 habitantes) de las cinco principales causas de defunción (todas las edades). Argentina, 2009**

Agrupamiento de causas de defunción	Ambos sexos		
	Cantidad de muertes	Mortalidad proporcional %	Tasa de mortalidad c/100.000
Todas las edades			
Todas las causas	304.525		
Todas las causas bien definidas	278.357	100,0	693,6
Enfermedades del corazón	67.985	24,4	169,4
<b>Tumores malignos</b>	<b>57.590</b>	<b>20,7</b>	<b>143,5</b>
Infecciones respiratorias agudas	19.348	7,0	48,2
Enfermedades cerebrovasculares	18.572	6,7	46,3
Insuficiencia respiratoria no clasificada	10.899	3,9	27,2

Fuente: elaboración propia de acuerdo a datos obtenidos de: Estadísticas vitales. Información Básica. Año 2009. Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Serie 5. Número 53. Noviembre de 2010.

Tomando toda la población de nuestro país por grupos decenales de edad, sin discriminar por sexos, los tumores malignos constituyen la principal causa de muerte a partir de los 35 años de edad y hasta los 74 años, y la segunda en el grupo de 75 o más años (Tabla 2). En personas más jóvenes el impacto es menor. En el grupo de personas entre 55 y 64 años se observó la mortalidad proporcional por tumores malignos más alta (32% de las muertes del año 2009) con una tasa de 330 por 100.000.

**Tabla 2. Distribución de las principales causas de muerte en ambos sexos por grupos decenales de edades a partir de 35 años. Argentina, 2009**

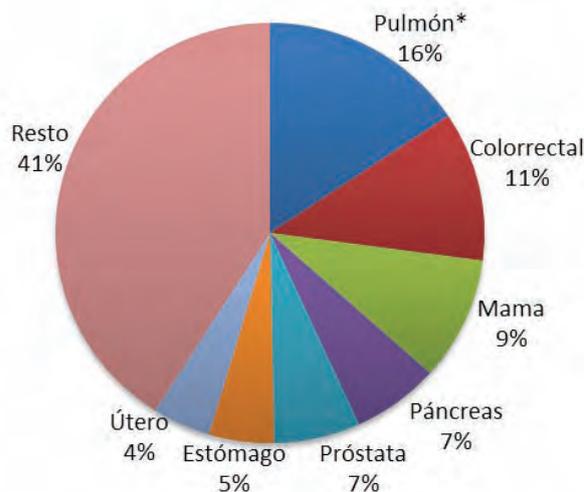
Todas las edades	35-44	45-54	55-64	65-74	75 y más
Cardiovasculares	<b>Tumores malignos</b>	<b>Tumores malignos</b>	<b>Tumores malignos</b>	<b>Tumores malignos</b>	Cardiovasculares
<b>Tumores malignos</b>	Accidentes, inclusive secuelas	Cardiovasculares	Cardiovasculares	Cardiovasculares	<b>Tumores malignos</b>
Respiratorias agudas	Cardiovasculares	Accidentes, inclusive secuelas	Cerebrovasculares	Cerebrovasculares	Respiratorias agudas
Cerebrovasculares	Respiratorias agudas	Cerebrovasculares	Respiratorias agudas	Respiratorias agudas	Cerebrovasculares
Insuficiencia respiratoria (otras causas)	VIH	Respiratorias agudas	Diabetes	Diabetes	Insuficiencia respiratoria (otras causas)

Fuente: elaboración propia de acuerdo a los datos obtenidos de: Estadísticas vitales. Información Básica. Año 2009. Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). Ministerio de Salud de la Nación. Serie 5. Número 53. Noviembre de 2010.



La distribución de las defunciones por tumores malignos en ambos sexos del año 2009 evidencia que el cáncer de pulmón fue responsable del mayor número de muertes con 8.992 defunciones, el 15,6% del total. Luego le siguen el cáncer colorrectal con 6.613 defunciones, el 11,5% del total, y el cáncer de mama con 5.466 muertes (9,5%) (Gráfico 5).

**Gráfico 5. Distribución relativa de defunciones por tumores malignos, ambos sexos. Argentina, 2009 (Número total de muertes por cáncer: 57.590)**



\*Incluye tráquea y bronquios.

Fuente: elaboración propia de acuerdo a los datos obtenidos de: Estadísticas vitales. Información Básica. Año 2009. Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). Ministerio de Salud de la Nación. Serie 5. Número 53. Noviembre de 2010

## Epidemiología del cáncer colorrectal

El CCR es uno de los tumores con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial, con una proyección y preocupación crecientes para las próximas décadas.

Ocupa el tercer lugar en incidencia de tumores malignos detrás del cáncer de pulmón y de mama, con aproximadamente 1.300.000 nuevos casos por año, y el cuarto lugar en mortalidad con más de 641.000 muertes anuales, luego del cáncer de pulmón, de estómago y de hígado (Ferlay *et al.*, 2010).

En las mujeres, el CCR es la segunda neoplasia más frecuente en el mundo luego del cáncer de mama (570.000 casos, el 9,4% del total) y es la tercera causa de muerte por tumores malignos después del cáncer de mama y de pulmón (288.000 defunciones, un 8,6% del total).

Es el tercer cáncer más común en el mundo en los hombres (664.000 casos, 10,0% del total) después del cáncer de pulmón y de próstata, y la cuarta causa más común de muerte por tumores malignos (321.000 muertes, un 7,6% del número total de muertes por cáncer) luego del cáncer de pulmón, de próstata y de estómago.

Las tasas de incidencia de CCR en el mundo son sustancialmente mayores en hombres que en mujeres (1,4:1) y también las tasas de mortalidad por CCR son mayores en hombres, excepto en el Caribe (Karsa *et al.*, 2010).

Dos de cada cinco nuevos casos de CCR (41%) en el mundo, en el año 2008, se produjeron en las regiones menos desarrolladas, y, tomando en cuenta las tendencias demográficas, la incidencia anual se espera que aumente casi un 80%, llegando a 2,1 millones de casos en las próximas dos décadas.

Gran parte de este aumento (62%) ocurrirá en las regiones de menor desarrollo que, generalmente, están menos equipadas para hacer frente a la creciente demanda del tratamiento del cáncer que se produce como resultado del crecimiento de la población y de la mayor esperanza de vida (Karsa *et al.*, 2010).



La carga de la enfermedad varía considerablemente según la región geográfica y el control de la misma debería ser una prioridad en la agenda de salud pública, especialmente en aquellas regiones con alta incidencia y mortalidad (Jemal *et al.*, 2011).

Esto demanda la asignación de recursos adicionales a los utilizados en el tratamiento actual del CCR, que deberán basarse en un adecuado equilibrio entre la prevención, el diagnóstico y la optimización del tratamiento de la enfermedad, con la garantía de calidad de cada uno de los procesos e intervenciones.

También deben destinarse recursos para la investigación epidemiológica del cáncer colorrectal y de las causas de las amplias diferencias regionales en incidencia y mortalidad (Karsa *et al.*, 2010).

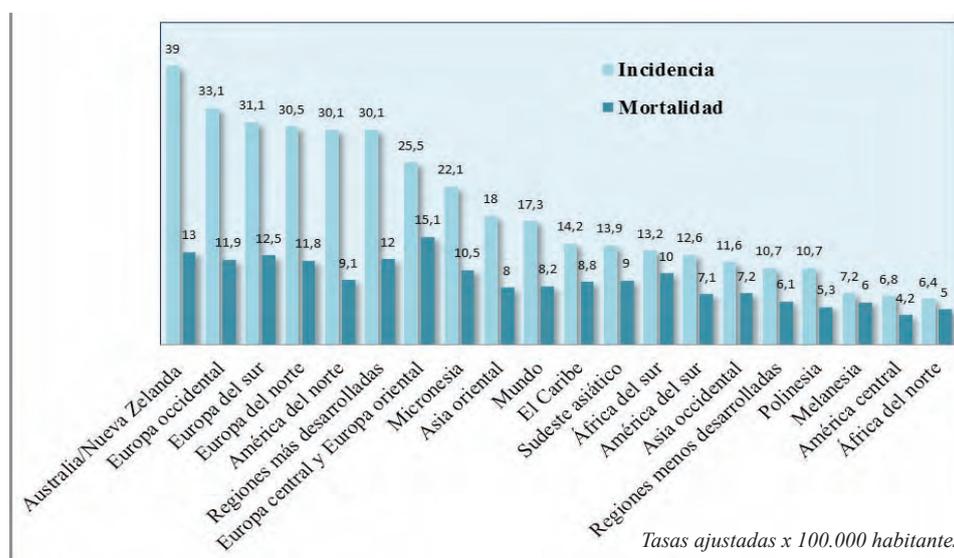
Además, las tendencias actuales indican que la carga de la enfermedad puede ser aún mayor en 2030, en las regiones menos desarrolladas del mundo, si estos países continúan con su tendencia hacia un estilo de vida más occidental, con aumento de la obesidad, con un alto consumo de carnes rojas, un menor consumo de frutas y verduras y menos actividad física (Huxley *et al.*, 2009).

Al igual que muchos otros tipos de cáncer, el CCR se produce en más del 90% de los casos en personas mayores de 50 años, razón por la cual el envejecimiento que se observa en la población representa un factor primordial a tener en cuenta para analizar las estrategias de control de la enfermedad en los próximos años (Curado *et al.*, 2007).

Las tendencias de la mortalidad por CCR, también de acuerdo a los cambios demográficos proyectados en la población mundial en los próximos decenios, se traducirán en un aumento del 80% en el número anual de muertes por CCR en el mundo para el año 2030 (de 600.000 muertes en 2008 a 1,1 millón de muertes en el 2030). El 67% del incremento de las muertes en el mundo se producirá en las regiones menos desarrolladas del planeta (Karsa *et al.*, 2010).

Según las estimaciones de la IARC, las tasas de incidencia tienen variaciones regionales en todo el mundo de hasta 10 veces para ambos sexos (Gráfico 6).

**Gráfico 6. Tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad específica por cáncer colorrectal en las diferentes regiones del mundo. Ambos sexos. 2008**



Fuente: Globocan, 2008; Ferlay *et al.*, 2010.



Alrededor del 60% de los casos ocurren en las regiones desarrolladas y las tasas más altas de incidencia se encuentran en Australia y Nueva Zelanda (45,7 y 33,0 casos por 100.000 hombres y mujeres, respectivamente) y Europa Occidental (41,2 y 26,3 casos por 100.000 hombres y mujeres, respectivamente).

La tasas más bajas se ubican en África Central (4,3 y 3,3 casos por 100.000 hombres y mujeres, respectivamente) y en el Sur y Centro de Asia (4,9 y 3,3 por 100.000, para hombres y mujeres respectivamente) (Ferlay *et al.*, 2010).

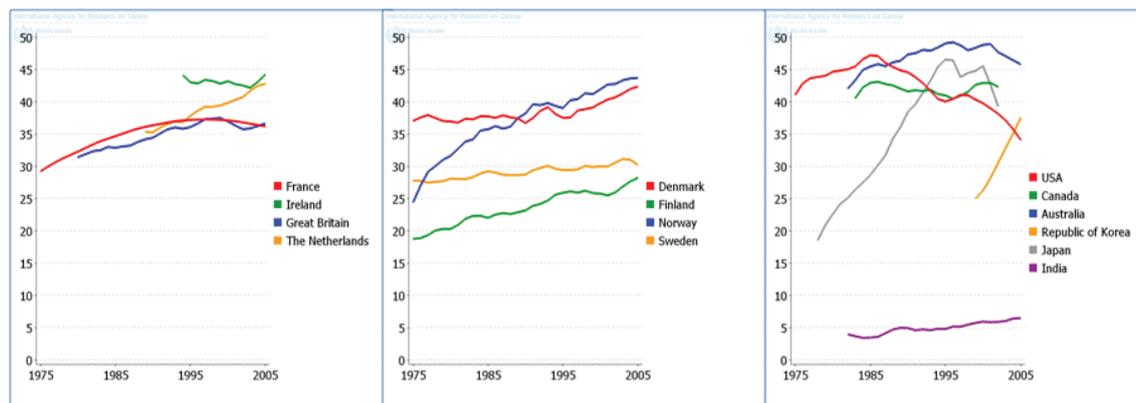
Las tasas de incidencia en América Latina son intermedias: para Centroamérica de 6,8/100.000 habitantes y para Sudamérica de 12,6/100.000 habitantes (Gráfico 6).

Hay menor variabilidad regional en las tasas estandarizadas de mortalidad por CCR en el mundo (6 veces de variación en los hombres, 5 veces en mujeres). Las mayores tasas de mortalidad estimadas en ambos sexos se encuentran en la región de Europa Central y Oriental (15,1 muertes por cada 100.000 habitantes) y la menor en África Central (3,5 hombres y 2,7 mujeres por 100.000) (Ferlay *et al.*, 2010).

En las últimas décadas, en algunos países occidentales altamente desarrollados, las tasas de incidencia de CCR en hombres y mujeres muestran un aumento sólo moderado o se han estabilizado e, incluso, disminuido (Gráficos 7 y 8).

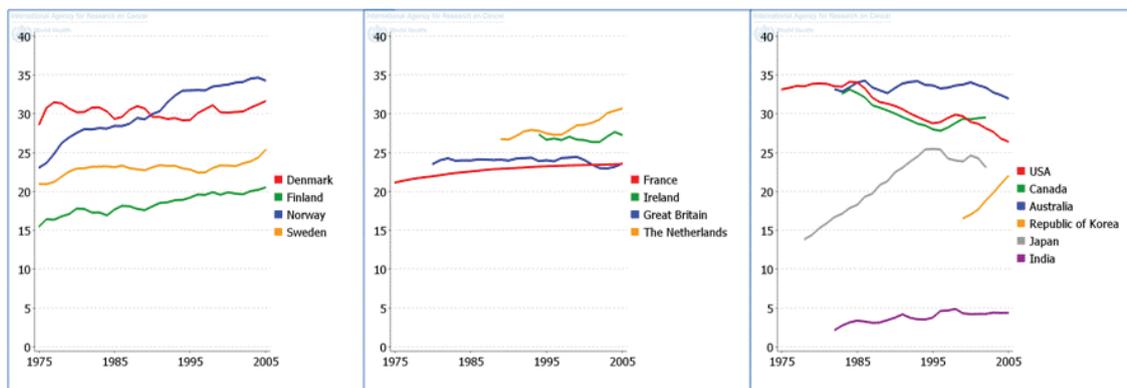
La incidencia de CCR en Japón aumentó sustancialmente casi al doble en varones y mujeres (Karsa *et al.*, 2010). Aumentos similares han sido observados en la incidencia de CCR en la República de Corea, Singapur, Hong Kong y Taiwán (Karsa *et al.*, 2010; Ferlay *et al.*, 2010).

**Gráfico 7. Evolución de las tasas estandarizadas de incidencia de CCR en países seleccionados por cada 100.000 hombres**



Fuente: Globocan, 2008; Karsa *et al.*, 2010.

**Gráfico 8. Evolución de las tasas estandarizadas de incidencia de CCR en países seleccionados por cada 100.000 mujeres**

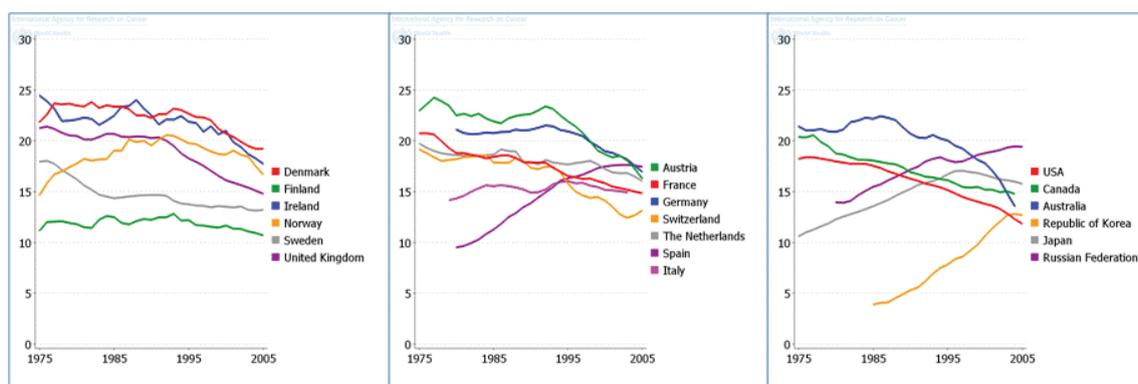


Fuente: Globocan, 2008; Karsa *et al.*, 2010.

Mientras que las tasas estandarizadas por edad de mortalidad específica por CCR en varios países occidentales altamente desarrollados han ido disminuyendo en los últimos años en ambos sexos, en la República de Corea se incrementó aproximadamente tres veces entre 1985 y 2005, observándose una tendencia también en aumento en España (Karsa *et al.*, 2010) (Gráficos 9 y 10).

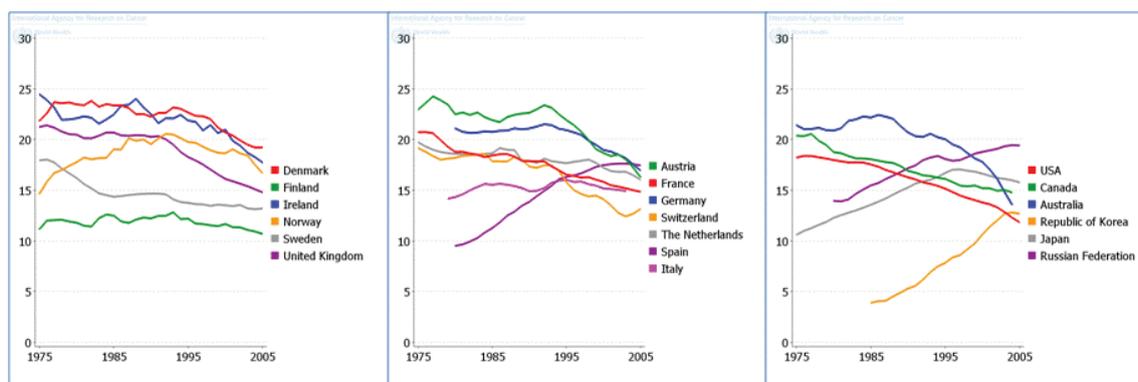
El aumento de la mortalidad en hombres y mujeres en Japón fue menos pronunciado y comenzó aproximadamente 20 años antes que en Corea. El rápido aumento de la mortalidad parece haberse detenido en Japón a mediados de 1990 y posteriormente ha disminuido ligeramente (Karsa *et al.*, 2010) (Gráficos 9 y 10).

**Gráfico 9. Evolución de las tasas estandarizadas de mortalidad por CCR en países seleccionados por cada 100.000 hombres**



Fuente: Globocan, 2008; Karsa *et al.*, 2010.

**Gráfico 10. Evolución de las tasas estandarizadas de mortalidad por CCR en países seleccionados por cada 100.000 mujeres**



Fuente: Globocan, 2008; Karsa *et al.*, 2010.



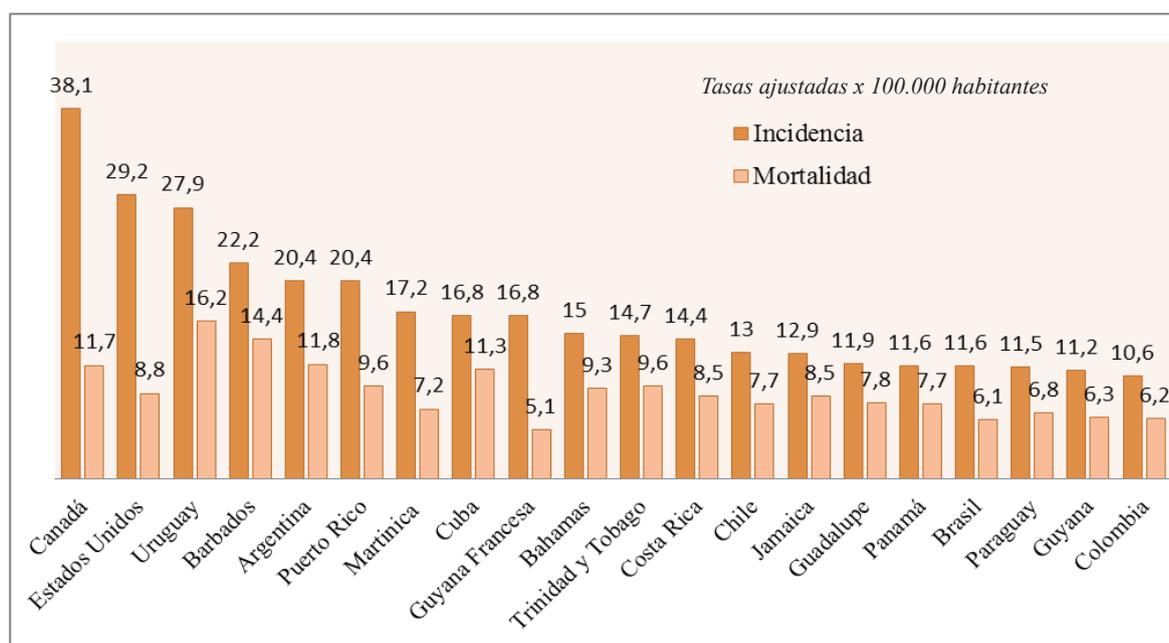
La situación de los países de América con respecto a las tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad por CCR presenta las amplias variaciones que se observan a nivel mundial (Gráfico 11).

En América del Norte se observan las tasas más elevadas (Canadá: 38,1/100.000 y EE.UU. con 29,2/100.000), sumándose en el tercer lugar Uruguay (27,9/100.000).

Los países con las tasas más bajas son: Colombia (10,6/100.000), Guyana (11,2/100.000) y Paraguay (11,5/100.000).

La Argentina se ubica dentro de los países con tasas de incidencia altas (20,4/100.000), compartiendo el quinto lugar con Puerto Rico en todo el continente.

**Gráfico 11. Tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad específica por cáncer colorrectal en países de América. Ambos sexos. 2008**



Fuente: Globocan, 2008; Ferlay *et al.*, 2010.

Según estimaciones de la IARC, en la Argentina se produjeron 11.000 nuevos casos del CCR en 2008, de los cuales 5.800 fueron en hombres y 5.200 en mujeres, con una tasa ajustada de 20,4/100.000 habitantes (ambos sexos) y un riesgo acumulativo de 2,32 (0 a 75 años). La tasa ajustada de incidencia en mujeres se ubica en el 16,7/100.000 habitantes y en hombres en 25,3/100.000 habitantes (Ferlay *et al.*, 2010).

También con base en datos de Globocan, 2008, en la distribución absoluta y relativa de los cánceres más frecuentes, tomando ambos sexos (Tabla 3), ubica al CCR en tercer lugar, con el 10,5% del total de los cánceres, detrás del cáncer de mama y de próstata (Ferlay *et al.*, 2010).



**Tabla 3. Incidencia por cáncer en ambos sexos. Distribución absoluta y relativa de las principales localizaciones. Argentina, 2008**

Localización	Incidencia	
	Casos Nuevos	Porcentaje
Mama	18.712	17,8
Próstata	13.771	13,1
<b>Colon-recto</b>	<b>11.043</b>	<b>10,5</b>
Pulmón	10.296	9,8
T. Hematológicos	5.522	5,3
Páncreas	4.102	3,9
Cuello de útero	3.996	3,8
Estómago	3.619	3,5
Esófago	2.401	2,3
Sistema Nervioso Central*	1.442	1,4
Resto de Tumores	29.955	28,6
<b>TOTAL</b>	<b>104.859</b>	<b>100,0</b>

\* Incluye tumores benignos y malignos del Sistema Nervioso Central.

Fuente: Elaborado por Loria, D. y Abriata, M. G. con base en los datos de Globocan, 2008.

No hay un registro nacional de tumores, aunque existen datos de incidencia que, para este documento, fueron suministrados por los registros provinciales de Córdoba (Capital), Mendoza, Santa Fe, Bahía Blanca, Entre Ríos, la Pampa, Río Negro y Tierra del Fuego (Tabla 4).

Los registros de Mendoza y Santa Fe enviaron datos separados para las localizaciones de colon y recto que no permiten su comparación con los datos del resto de los registros y con las estimaciones de la IARC.

Debemos señalar que los registros provinciales se encuentran en diferentes procesos de formación y de control de calidad de los datos recolectados, por lo cual debemos tomar los mismos como referenciales y con la salvedad de que pueden sufrir variaciones de importancia con el ajuste de la metodología.

Tal cual se observa en los datos incidencia de otras regiones del mundo, existe una mayor tasa de incidencia de CCR en hombres que en mujeres en todos los registros.

Según los datos de la IARC, la tasa ajustada de incidencia de CCR en mujeres se ubica en el 16,7/100.000 y en hombres, en 25,3/100.000 (Ferlay *et al.*, 2010).

El registro de La Pampa muestra tasas ajustadas de incidencia de cáncer colorrectal marcadamente superiores a las estimadas por la IARC para el total del país, tanto en hombres (43,5/100.000) como en mujeres (31,1/100.000) (Tabla 5). Esta provincia, como veremos luego, tiene tasas ajustadas de mortalidad por CCR para los hombres también por encima de la media nacional.

Las tasas ajustadas de incidencia de CCR que muestra el registro de Entre Ríos tienen una tendencia similar a las de La Pampa, con valores superiores a los estimados para todo el país, tanto en hombres como en mujeres, aunque en este caso la diferencia es menor. La tasa ajustada para hombres es de 30,0/100.000 habitantes y, para mujeres, de 20,9/100.000 habitantes.

En el caso de los datos del registro de Bahía Blanca vemos que la tasa ajustada de incidencia del CCR en hombres (33,9/100.000) es significativamente mayor a la tasa estimada por la IARC, algo



que no ocurre en el caso de las mujeres, pues se registran valores similares a las estimaciones de la IARC (18,9/100.000).

Los datos de los registros de Córdoba Capital, Río Negro y Tierra del Fuego muestran las tasas ajustadas de incidencia de CCR más cercanas a las cifras estimadas por la IARC.

**Tabla 4. Número de casos y tasas ajustadas de incidencia del cáncer colorrectal en varones y mujeres de algunos registros poblacionales de la Argentina según período**

Registro poblacional	Período	Sitio	Nº DE CASOS		TASA BRUTA		TASA AJUSTADA	
			Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
Córdoba*	2004 - 2007	Colorrectal	709	638	28,4	23,4	28	16,3
Mendoza	2003 - 2007	Colon	798	769	19,9	18,3	17,4	13,5
Mendoza	2003 - 2007	Recto	312	233	7,8	5,5	7,0	4,1
Santa Fe	2003 - 2006	Colon	1.146	1.052	18,5	16,2	15,2	10,1
Santa Fe	2003 - 2006	Recto	305	224	4,9	3,4	4,2	2,5
Bahía Blanca	2003 - 2007	Colorrectal	311	260	44,6	34,4	33,9	18,9
Entre Ríos	2001 - 2007	Colorrectal	1.331	1.228	32,2	28,9	30	20,9
La Pampa	2003 - 2007	Colorrectal	363	290	45,8	21,1	43,5	31,1
Río Negro	2001 - 2005	Colorrectal	366	306	25,2	21,1	23,5	-
Tierra del Fuego	2003 - 2007	Colorrectal	49	30	16,6	10,6	26	14,6
<b>Argentina GLOBOCAN</b>	2008	Colorrectal					25,3	16,7

\*Córdoba sólo Capital.

Fuente: elaboración propia de acuerdo a los datos suministrados por los respectivos registros provinciales.

De acuerdo con los datos de Estadísticas Vitales publicados por la DEIS, el cáncer colorrectal causó en la Argentina 6.613 muertes en el año 2009, el 11,5% del total de muertes por tumores malignos, de las cuales 3.545 (53%) fueron de hombres.

Se ubica en el segundo lugar dentro de las principales causas de muerte por cáncer en el año 2009, luego del cáncer de pulmón con 8.992 muertes (15,6%) y precediendo al cáncer de mama, que produjo 5.466 defunciones (9,5%) (Tabla 5).

La tasa de mortalidad específica por cáncer de colon y recto en ambos sexos, estandarizada con población mundial por 100.000 habitantes, para toda la Argentina para el quinquenio 2005-2009, fue de 11,56 (IC 95%: 11,26-11,86). La tasa ajustada en hombres se registró en 14,98 (IC 95%: 14,46-15,49) y en mujeres 9,05 (IC 95%: 8,69-9,40) (Tabla 6).

Tabla 5. Distribución de las 10 principales localizaciones tumorales registradas en la mortalidad por cáncer en ambos sexos. Argentina, 2009

Sitio tumoral	Mortalidad		
	Número de casos	Porcentaje (%)	Acumulado (%)
Pulmón	8.992	15,6	15,6
Colon-recto	6.613	11,5	27,1
Mama	5.466	9,5	36,6
Páncreas	3.824	6,6	43,2
Próstata	3.717	6,5	49,7
Estómago	2.836	4,9	54,6
Cuello de útero	2.092	3,6	58,2
Leucemia	1.826	3,2	61,4
Esófago	1.779	3,1	64,5
Hígado y vías biliares	1.673	2,9	67,4
<b>TOTAL</b>	<b>57.590</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

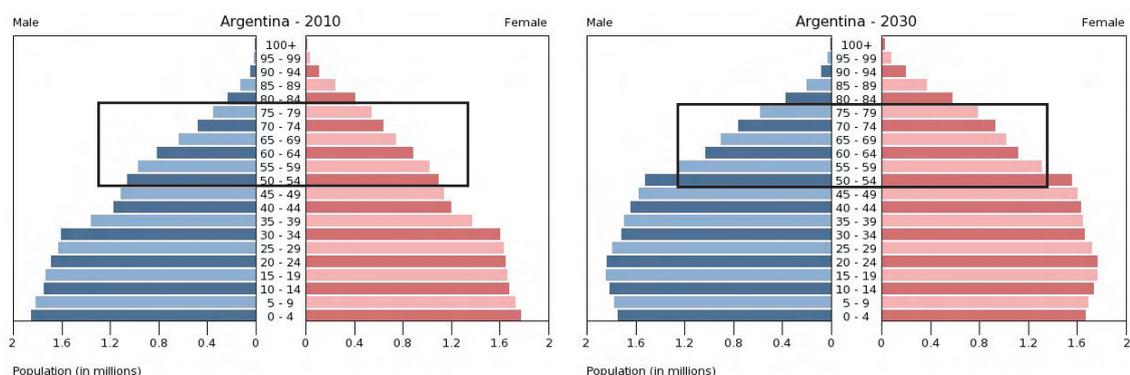
Fuente: Abriata, M. G. SIVER-INC. Ministerio de Salud de la Nación, con base en datos de la DEIS. Argentina, marzo de 2011.

Si no se encara un programa para el control del cáncer colorrectal en la Argentina, esta enfermedad se incrementará en los próximos años –de acuerdo a las estimaciones poblacionales de envejecimiento (CEPAL, 2010).

Todos los programas de detección temprana del cáncer colorrectal para la población general tienen como edad de inicio los 50 años, y la mayoría de ellos estiman una finalización a los 75 años para ambos sexos. El incremento de la expectativa de vida con el envejecimiento de la población determinará un mayor número de personas con probabilidad de padecer un CCR.

Como se observa gráficamente en la comparación de las pirámides de población de la Argentina entre el año 2010 y la proyección de la misma para el año 2030, la población entre 50 y 75 años pasará de 8.000.000 de personas, en 2010, a 11.200.000, en 2030, es decir, un incremento del 40% (3.200.000) (Gráfico 12).

Gráfico 12. Comparación de la población entre 50-75 años en las pirámides de población de la Argentina: años 2010 y proyección para el año 2030

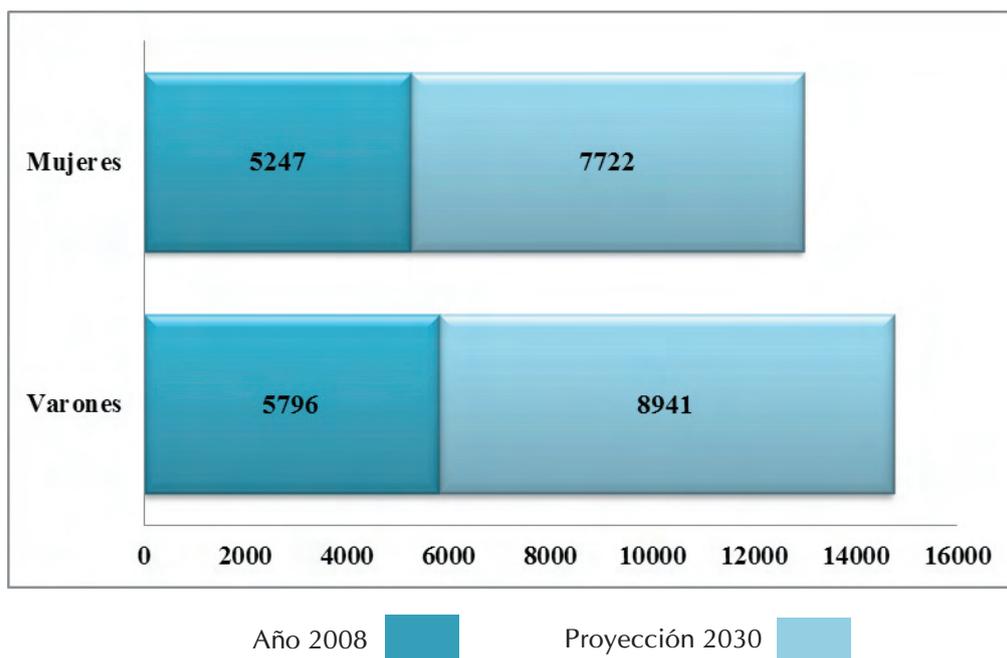


Fuente: U. S. Census Bureau, 2011.



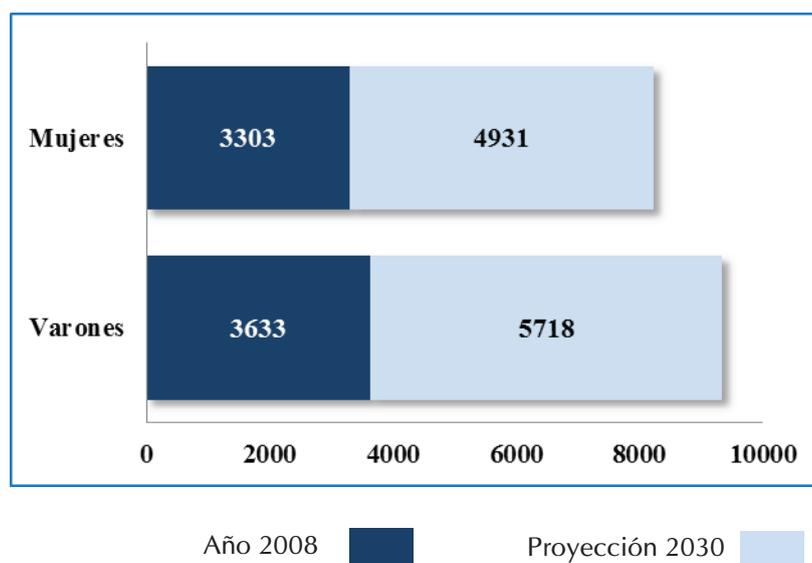
Las predicciones de Globocan, 2008, para el año 2030 en la Argentina con respecto a la incidencia y mortalidad por CCR estiman 16.600 nuevos casos de CCR, es decir, un incremento del 46% sobre las cifras de 2008, con 8.941 casos nuevos en hombres (54% del total) y 7.722 en mujeres, y más de 10.600 muertes por esta causa (5.718 de hombres (53%) y 4.931 de mujeres), lo que representa un incremento en 20 años de aproximadamente un 60% (Gráficos 13 y 14) (Ferlay *et al.*, 2010).

**Gráfico 13. Proyección de la incidencia del cáncer colorrectal en la Argentina en el año 2030. Total: 16.663 nuevos casos**



Fuente: Globocan, 2008.

**Gráfico 14. Mortalidad por cáncer colorrectal en la Argentina. Proyección año 2030. Total: 10.649 fallecidos**



Fuente: Globocan, 2008.



El análisis de la mortalidad por jurisdicciones en el país mostró que las tasas ajustadas de mortalidad más elevadas, tomando toda la población, se hallaron en las provincias del Sur del país: Tierra del Fuego con 18,17 (IC 95%: 8,33-28,00), Santa Cruz y Chubut. Las otras provincias que también superaron la tasa media nacional fueron: Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Entre Ríos, La Pampa, Neuquén y Santa Fe (Tabla 6).

**Tabla 6. Tasas anualizadas de mortalidad específicas por cáncer de colon y recto en ambos sexos, estandarizadas con población mundial por 100.000 habitantes según jurisdicciones del país. Argentina, quinquenio 2005-2009**

Población	Tasa bruta	Tasa ajustada	IC (95%)	
<b>Argentina</b>	<b>13,38</b>	<b>11,56</b>	<b>11,26</b>	<b>11,86</b>
Buenos Aires	18,47	12,39	11,90	12,88
CABA	29,71	13,01	12,03	13,98
Catamarca	6,20	5,69	3,32	8,06
Chaco	9,20	10,04	8,00	12,08
Chubut	17,03	15,99	12,38	19,60
Córdoba	17,32	11,23	10,25	12,21
Corrientes	10,89	10,68	8,63	12,73
Entre Ríos	17,41	12,87	11,08	14,67
Formosa	6,80	7,87	5,28	10,47
Jujuy	4,62	4,72	3,03	6,42
La Pampa	18,56	12,62	9,31	15,93
La Rioja	6,76	7,07	4,10	10,04
Mendoza	15,02	10,84	9,45	12,23
Misiones	6,42	7,51	5,70	9,32
Neuquén	12,28	13,05	9,85	16,24
Río Negro	12,15	10,40	7,95	12,85
Salta	5,93	6,41	4,90	7,93
San Juan	8,54	7,23	5,32	9,14
San Luis	12,75	11,33	8,26	14,40
Santa Cruz	14,06	16,24	10,48	22,00
Santa Fe	21,23	13,13	12,08	14,19
Santiago del Estero	5,92	5,80	4,17	7,43
Tierra del Fuego	11,75	18,17	8,33	28,00
Tucumán	7,30	6,63	5,33	7,93

Fuente: Abriata, M. G. Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del INC. Ministerio de Salud de la Nación, con base en datos de la DEIS. Argentina, septiembre de 2011.

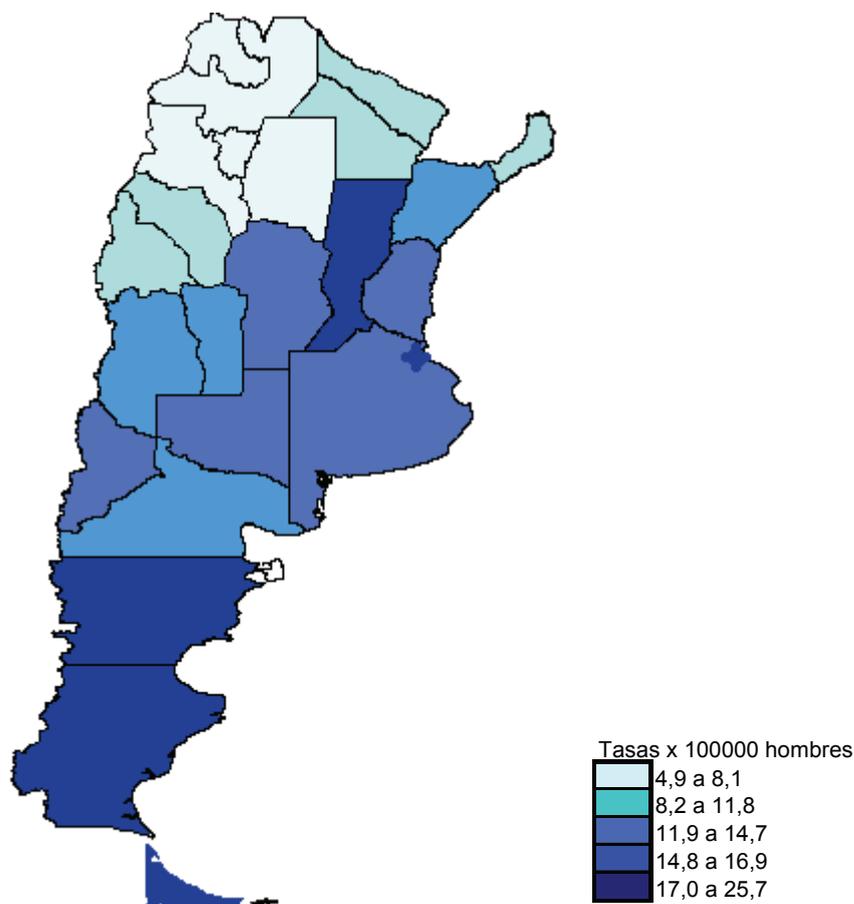
Las jurisdicciones del país donde se observaron las tasas ajustadas de mortalidad en ambos sexos más bajas son todas las provincias del Noroeste argentino (NOA). Las tasas más bajas se hallaron en Jujuy, con 4,72 (IC 95%: 3,03-6,42), Santiago del Estero y Catamarca. También se registraron tasas muy bajas en las provincias de Salta y Tucumán (ver Tabla 6).

En el análisis de la tasa de mortalidad ajustada por sexo observamos que en los hombres las tasas más altas se ubican también en la región Sur: Tierra del Fuego con 25,71 (IC 95%: 8,40-43,01), Santa Cruz con 21,08 (IC 95%: 11,57-30,59) y Chubut con 22,14 (IC 95%: 15,79-28,50). En el mismo quintil de tasas más altas (17,0 a 25,7 x 100.000) se encuentran la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y la provincia de Santa Fe (Gráfico 15).



Las tasas estandarizadas más bajas de mortalidad específica por CCR en hombres también se hallaron en el NOA, siendo la provincia de Jujuy la que presenta la tasa más baja, con 4,89 (IC 95%: 2,35-7,44).

**Gráfico 15. Tasas anualizadas de mortalidad específica por cáncer de colon y recto en hombres, estandarizadas con población mundial por 100.000 habitantes según jurisdicciones del país agrupadas en quintiles de mortalidad. Argentina, quinquenio 2005-2009**



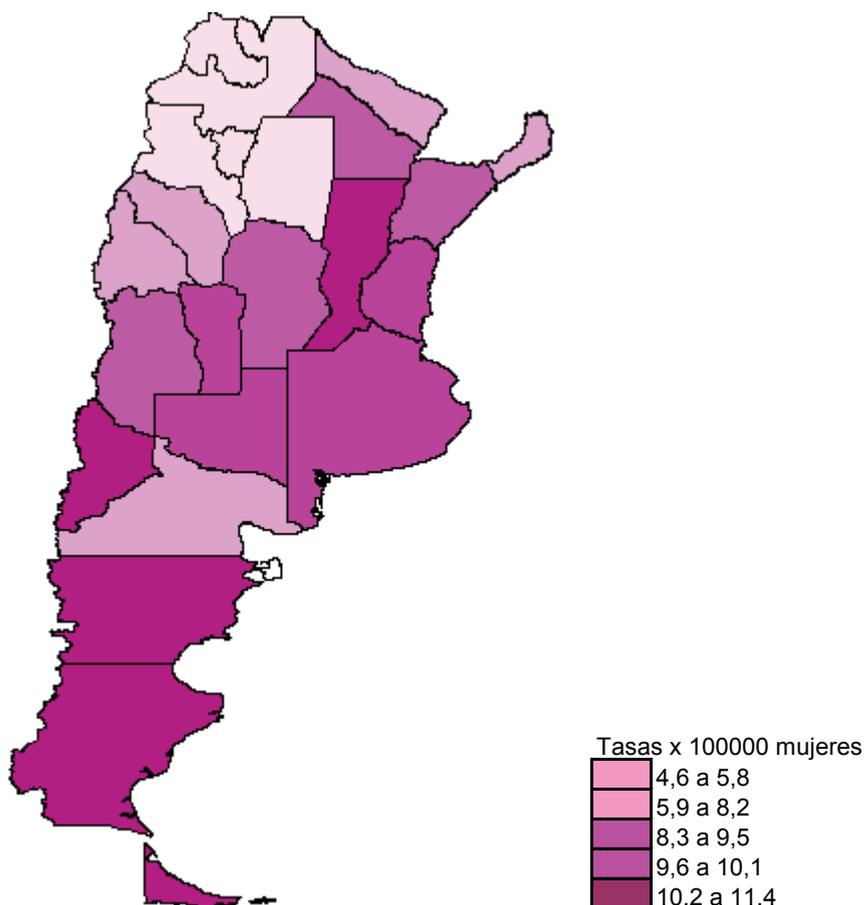
Fuente: Abriata, M. G. Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del INC. Ministerio de Salud de la Nación, con base en datos de la DEIS. Argentina, septiembre de 2011.

En las mujeres, la mortalidad por esta causa fue significativamente menor que en los hombres; no obstante esto, el patrón se mantiene; las más altas se registraron en el Sur del país, aunque cambia el orden: en primer lugar, Santa Cruz con 11,41 (IC 95%: 4,83-17,99), seguida por Tierra del Fuego con 11,09 (IC 95%: 0,80-21,39) y Chubut con 10,91 (IC 95%: 6,90-14,93) (Gráfico 16).

En este mismo quintil se incluyen: Neuquén con 10,45 (IC 95%: 6,59-14,30) y Santa Fe con 10,36 (IC 95%: 9,09-11,62).

Las tasas ajustadas de mortalidad más bajas para el CCR, como ocurre con los hombres, se encontraron en las provincias del NOA, donde Jujuy presenta la tasa más baja: 4,55 (IC 95%: 2,29-6,82) y Tucumán tiene la tasa más alta de la región con 5,76 (IC 95%: 4,13-7,39).

Gráfico 16. Tasas anualizadas de mortalidad específica por cáncer de colon y recto en mujeres estandarizadas con población mundial por 100.000 habitantes según jurisdicciones del país agrupadas en quintiles de mortalidad. Argentina, quinquenio 2005-2009



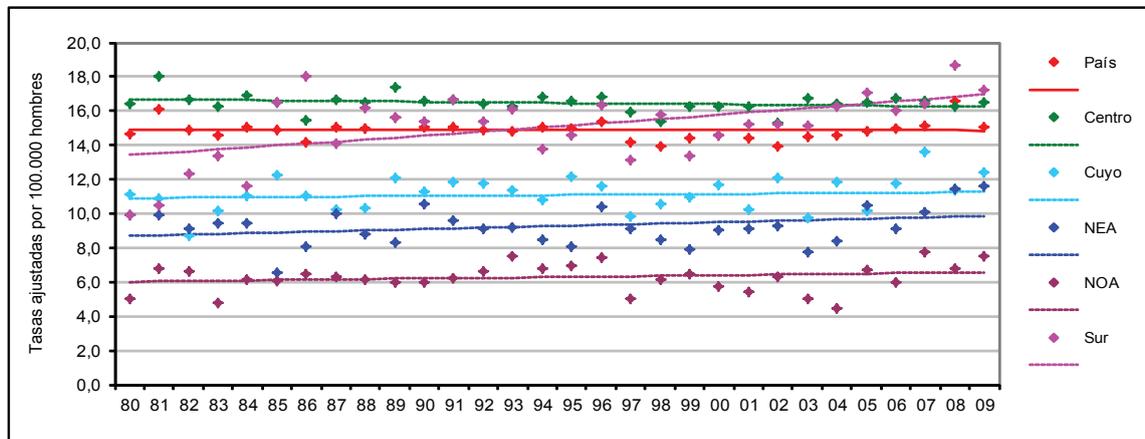
Fuente: Abriata, M. G. Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del INC. Ministerio de Salud de la Nación, con base en datos de la DEIS. Argentina, septiembre de 2011.

Si se analizan las tendencias de las tasas de mortalidad estandarizadas por CCR en hombres, en el período 1980-2009, en primer lugar se observa una tendencia estable en el país y ligeramente decreciente: el porcentaje estimado de cambio anual (PECA) es de -0,01% (Gráfico 17). Al considerar este porcentaje según regiones, se destaca que en el Noreste argentino (NEA), en el NOA y en el Sur el PECA es creciente, 0,4, 0,3 y 0,8, respectivamente; en Cuyo, levemente creciente (0,1); mientras que en el Centro mostró una tendencia decreciente (-0,09).



**Gráfico 17. Tendencias de la mortalidad por cáncer de colon y recto en hombres. Tasas estandarizadas con población mundial por 100.000 hombres. Argentina y regiones del país, período 1980-2009**

País: PECA - 0,01

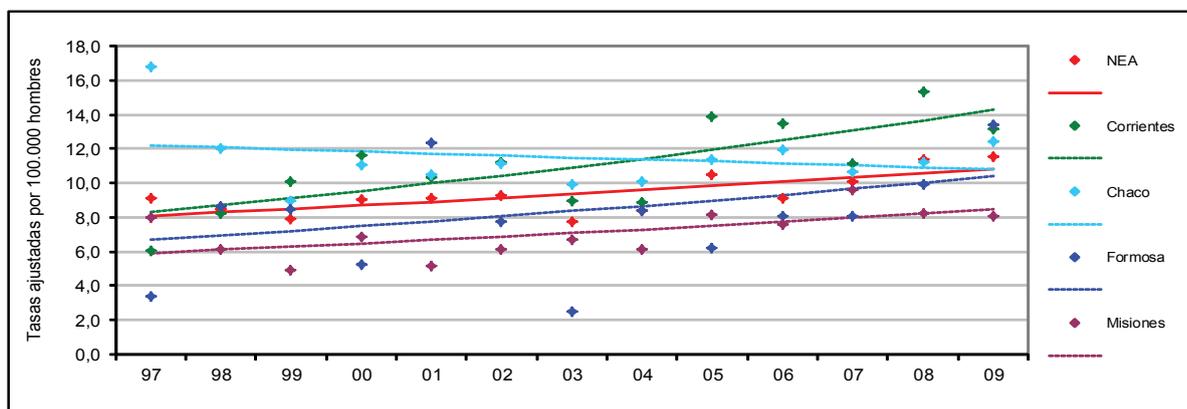


Fuente: Abriata, M. G. Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del INC. Ministerio de Salud de la Nación, con base en datos de la DEIS.

A continuación, se presentan las tendencias de las tasas de mortalidad estandarizadas por CCR en hombres, en el período 1997-2009, de las jurisdicciones que componen las regiones que presentan un mayor crecimiento en las tasas de mortalidad –NEA (Gráfico 18), NOA (Gráfico 19) y el Sur (Gráfico 20)–:

**Gráfico 18. Tendencias de las tasas específicas de mortalidad por cáncer de colon y recto en hombres de la región NEA y sus jurisdicciones estandarizadas con población mundial por 100.000 habitantes. Argentina, 1997-2009**

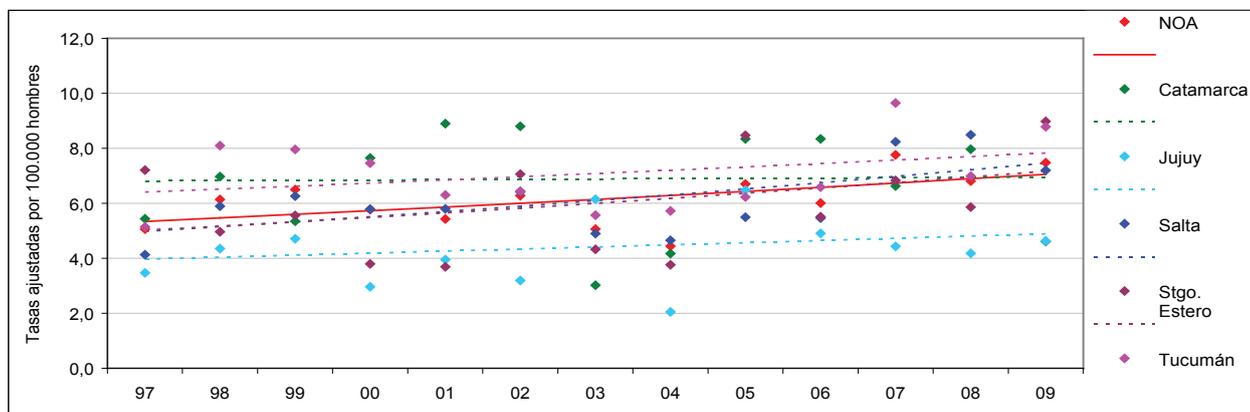
NEA: PECA 0,4



Fuente: Abriata, M. G. Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del INC. Ministerio de Salud de la Nación, con base en datos de la DEIS.

**Gráfico 19. Tendencias de las tasas específicas de mortalidad por cáncer de colon y recto en hombres de la región NOA y sus jurisdicciones estandarizadas con población mundial por 100.000 habitantes. Argentina, 1997-2009**

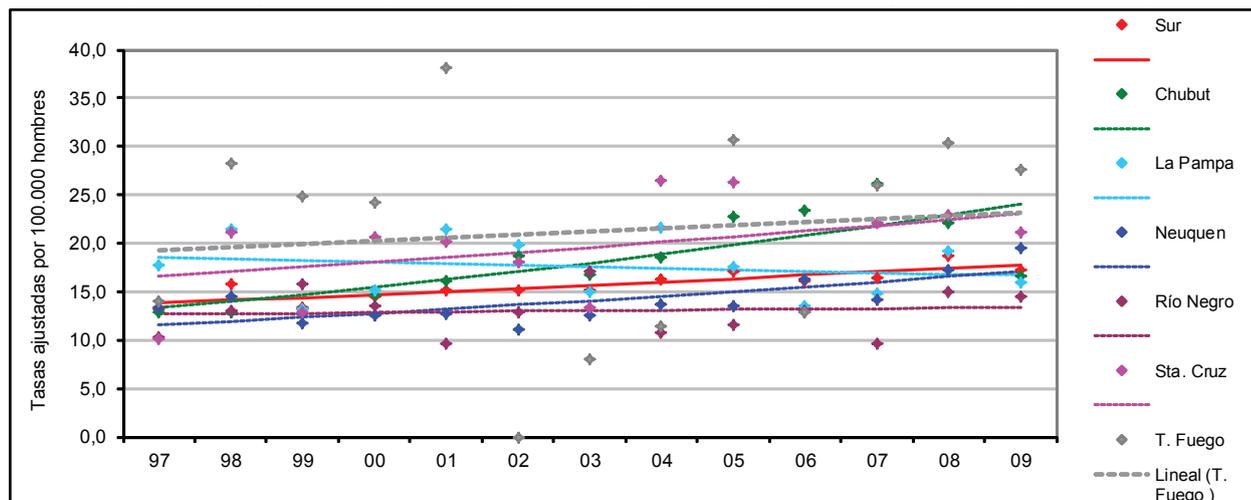
NOA: PECA 0,3



Fuente: Abriata, M. G. Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del INC. Ministerio de Salud de la Nación, con base en datos de la DEIS.

**Gráfico 20. Tendencias de las tasas específicas de mortalidad por cáncer de colon y recto en hombres de la región Sur y sus jurisdicciones estandarizadas con población mundial por 100.000 habitantes. Argentina, 1997-2009**

SUR: PECA 0,8



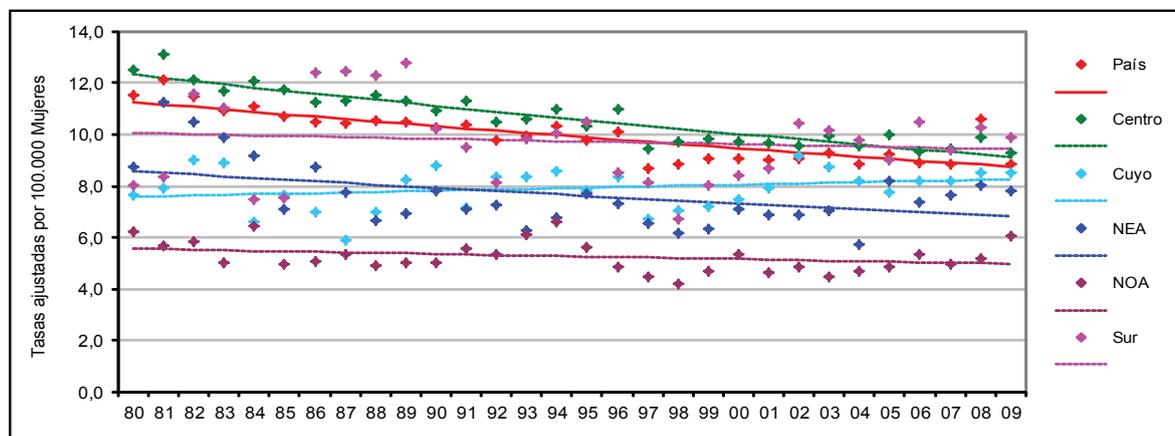
Fuente: M.Graciela Abriata-Sist. de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del INC- Ministerio de Salud de la Nación; en base a datos de la DEIS.

En cuanto a las tendencias de las tasas de mortalidad estandarizadas por CCR en mujeres, en el período 1980-2009, se observa que la tendencia en el país es decreciente: el porcentaje estimado de cambio anual (PECA) es de -0,9% (Gráfico 21). Al considerar este porcentaje según regiones, se destaca que en la única región en la que el PECA es creciente es en Cuyo (0,2) mientras que en el resto presenta valores descendentes (Centro -1,02; NEA -0,7; NOA-0,3; Sur -0,2).



**Gráfico 21. Tendencias de la mortalidad por cáncer de colon y recto en mujeres. Tasas estandarizadas con población mundial por 100.000 mujeres. Argentina y regiones del país, período 1980-2009**

País: PECA - 0,9

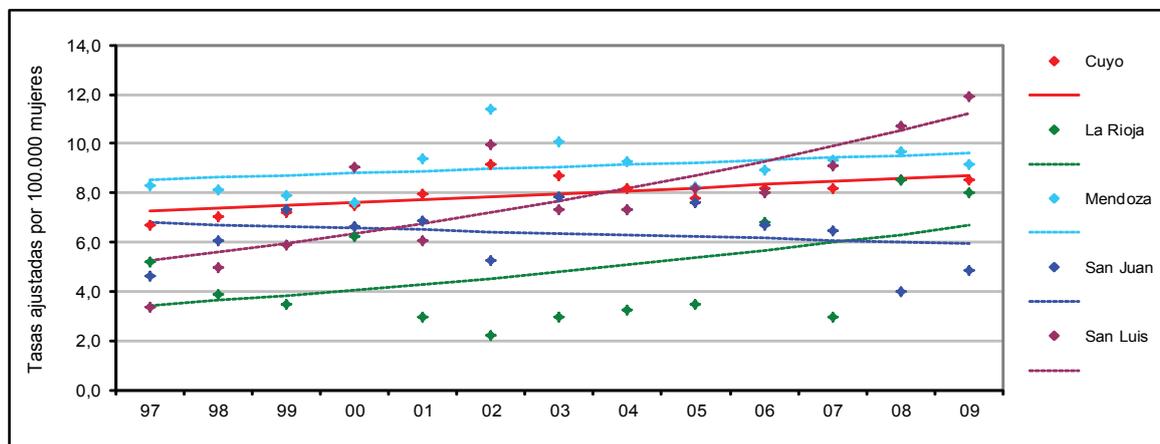


Fuente: Abriata, M. G. Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del INC. Ministerio de Salud de la Nación, con base en datos de la DEIS.

Las tendencias del período 1997-2009 de las tasas de mortalidad en las jurisdicciones de Cuyo presentan la siguiente evolución (Gráfico 22):

**Gráfico 22. Tendencias de las tasas específicas de mortalidad por cáncer de colon y recto en mujeres de la región de Cuyo y sus jurisdicciones estandarizadas con población mundial por 100.000 habitantes. Argentina, 1997-2009**

CUYO: PECA 0,2

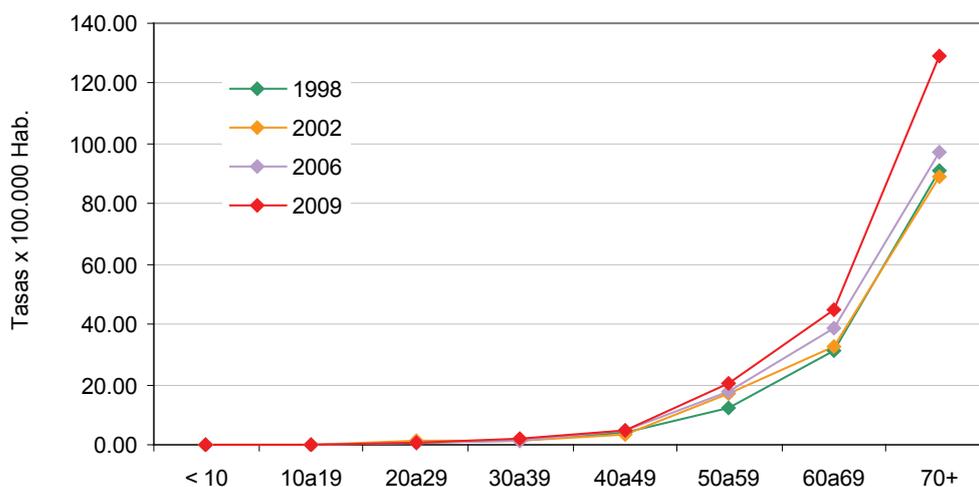


Fuente: Abriata, M. G. Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del INC. Ministerio de Salud de la Nación, con base en datos de la DEIS.

Finalmente, el análisis de la evolución en el tiempo de las tasas de mortalidad según grupos de edad muestra que las tasas de mortalidad en 2009 son superiores a las de años anteriores en los grupos de edad más avanzada, con un incremento mayor a partir de los 50 años de edad (Gráfico 23).



**Gráfico 23. Evolución de las tasas de mortalidad específica por cáncer de colon y recto según grupos decenales de edad en ambos sexos. Argentina, 1998, 2002, 2006 y 2009**



Fuente: Abriata, M. G. SIVER-INC. Ministerio de Salud de la Nación, con base en datos de la DEIS. Argentina, marzo de 2011.

El estudio de la carga de enfermedades en la Argentina muestra que los años de vida perdidos por muerte prematura (AVPMP) por CCR, para ambos sexos, fue de 46.151 años en 2005, representando el 9,4% del total de AVPMP debidos a neoplasias malignas (Borrueal *et al.*, 2010), ocupando el tercer lugar luego del cáncer de pulmón y de mama. Los AVPMP por CCR en hombres en ese período fueron 24.155 años, representando el 1,6% del total de AVPMP en hombres del año 2005. En el caso de las mujeres, los AVPMP fueron 21.151 años, correspondiendo al 2% del total de AVPMP del período.

Los años de vida perdidos por muerte o discapacidad (AVPMD), mundialmente aceptado como DALYs por sus siglas en inglés (*disability-adjusted life year*), por cáncer colorrectal en 2005 fueron para ambos sexos 60.602, en los hombres 32.451 años y en las mujeres 28.151 años.

Conclusión: todos los datos epidemiológicos presentados en el presente capítulo demuestran que en la actualidad el CCR es un problema serio de salud pública en el mundo y en la Argentina. Si no se encara un programa para el control de esta enfermedad tendiente a la prevención y detección temprana de la misma, el impacto del CCR será una preocupación creciente en los próximos años debido al envejecimiento de la población, producto de la mayor expectativa de vida.



## Bibliografía

Borrueal, M. A.; Mas, I. P.; Borrueal, G. D. Estudio de carga de enfermedad, Argentina, 1ª edición, Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Nación, 2010.

CEPAL. Proyección de Población; Observatorio demográfico de Latinoamérica y el Caribe, Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía (CELADE) - División de Población de CEPAL. N° 7, abril de 2009; Publicación de las Naciones Unidas y CEPAL; Impreso en Naciones Unidas, Santiago de Chile.

Ferlay, J.; Shin, H. R.; Bray, F.; Forman, D.; Mathers, C. D.; Parkin, D. GLOBOCAN, 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base N° 10, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010

Huxley, R. R.; Ansary-Moghaddam, A.; Clifton, P. *et al.* The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009; 125(1):171-80.

Jemal, A.; Bray, F.; Center, M.; Ferlay, J. *et al.* Global Cancer Statistics *Ca Cancer J Clin* 2011; 61:69-90.

Karsa, L. V.; Lignini, T.; Patnick, J.; Lambert, R. *et al.* The dimensions of the CRC problem. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24 (2010) 381-396.

Karsa, L. V.; Anttila, A.; Ronco, G.; Ponti, A.; Malila, N.; Arbyn, M. *et al.* Cancer screening in the European Union - Report on the implementation of the Council recommendation on cancer screening. First Report. Luxembourg: European Commission, 2008.

Loria, D. I.; Lence Anta, J. J.; Guerra Yí, M.; Galán, Y. y colaboradores. *Revista Cubana de Salud Pública*, 2010, 36(2)115-125.

U. S. Census Bureau: International Programs. Internet en: <http://www.census.gov/population/international/data/idb/rank.php>



## Capítulo 2

# Historia natural del cáncer colorrectal y grupos de riesgo

## 2.1 Historia natural del cáncer colorrectal

El desarrollo del CCR se produce como consecuencia de la compleja interacción de factores hereditarios y ambientales.

Las tasas de incidencia y mortalidad son significativamente diferentes en las distintas regiones del mundo, siendo más elevadas en aquellas de mayor desarrollo, aunque en los últimos años se observa un incremento en las regiones con menores recursos (Karsa *et al.*, 2010).

Datos recientemente publicados en los EE.UU. muestran una disminución en la mortalidad por cáncer colorrectal (Kohler *et al.*, 2011).

Ya se ha mostrado en el capítulo de epidemiología que lo mismo ocurre en Canadá y algunos países de Europa: Austria, Reino Unido, Alemania y países nórdicos, entre otros (Karsa *et al.*, 2010, Center *et al.*, 2009). Las posibles explicaciones a este hecho serían los cambios en los factores de riesgo; es decir que el mejoramiento en la alimentación y en el estilo de vida, el aumento de casos con diagnóstico temprano, así como progresos en la estadificación preoperatoria y en el tratamiento confluirían en un mejor control de la enfermedad.

El CCR tiene una incidencia mayor en hombres que en mujeres y más del 90% se presenta en mayores de 50 años.

Los factores genéticos que se asocian al CCR se demuestran por el aumento de la incidencia entre las personas con antecedentes familiares y por la afectación de varios miembros en algunas familias, con un patrón que indica una herencia autosómica dominante (Lynch *et al.*, 1993). Han sido identificadas las mutaciones genéticas como la causa del riesgo de CCR hereditario en algunas familias y se calcula que representan el 5% al 6% de los casos de cáncer colorrectal en general (Chan *et al.*, 2006; Locker *et al.*, 2004; Kempers *et al.*, 2011). Es probable que otros genes por descubrir y otros factores genéticos contribuyan al desarrollo de CCR, en combinación con factores de riesgo no genéticos.

### 2.1.1 Secuencia adenoma-carcinoma

Más del 95% de los CCR son adenocarcinomas y en la mayoría de los casos (80-90%) están precedidos por lesiones preneoplásicas: los pólipos adenomatosos o adenomas (Sack *et al.*, 2000; Bujanda *et al.*, 2010).

Los pólipos adenomatosos en el colon se producen cuando los mecanismos normales que regulan la renovación epitelial se alteran.

La afirmación de la secuencia adenoma-carcinoma está apoyada en factores epidemiológicos, patológicos y observacionales (Cappell *et al.*, 2008): áreas de adenoma y cáncer coexisten dentro de los cánceres colorrectales; los adenomas y los carcinomas se encuentran en una distribución similar en todo el colon y recto, y cuando los pacientes con adenomas fueron seguidos durante 20 años, el riesgo de cáncer en el sitio del adenoma fue del 25%, una tasa mucho más alta que la esperada en la población normal. Además, la remoción de los pólipos adenomatosos se asocia con una menor incidencia de cáncer colorrectal (Winawer *et al.*, 1993; Sack *et al.*, 2000).



Los adenomas representan el 70% de los pólipos colónicos diagnosticados, son algo más frecuentes en hombres que en mujeres y su incidencia aumenta con la edad.

Es rara su aparición en personas menores de 40 años, excepto en pacientes con síndromes genéticos. Se encuentran en el 25% de los pacientes de 50 años estudiados mediante colonoscopia y en el 45-50% de pacientes mayores de 70 años de edad (Sack *et al.*, 2000; Winawer *et al.*, 2006).

Los adenomas se han clasificado en tres tipos histológicos: tubular (87%), túbulo-velloso (8%) y velloso (5%). Potencialmente pueden transformarse en cáncer, más aún en aquellos de mayor tamaño, histología vellosa y alto grado de displasia; sin embargo, se estima que sólo el 5% de todos los adenomas llegarían a malignizarse (Sack *et al.*, 2000; Bujanda *et al.*, 2010).

La progresión de los adenomas hacia el CCR, denominada secuencia adenoma-carcinoma, es un proceso en etapas, con alteraciones en genes supresores y oncogenes, que se desarrolla lentamente, estimándose en más de 10-15 años para adenomas de menos de 1 cm (Winawer *et al.*, 1997).

Esta secuencia prolongada brinda una ventana de tiempo suficientemente amplia para la detección de los adenomas, su resección y vigilancia posterior, con un significativo impacto en la reducción de la incidencia del CCR (Winawer *et al.*, 1993).

Aunque la mayoría de los adenomas son de tipo polipoides, las lesiones planas y deprimidas pueden ser más frecuentes de lo que se reconoce habitualmente y requieren especial cuidado, ya que las mismas pueden tener más probabilidades de displasia de alto grado o cáncer (Rembacken *et al.*, 2000; Soetikno *et al.*, 2008).

La mayoría de los adenomas que se diagnostican tienen menos de 1 cm y presentan un crecimiento muy lento, estimándose que sólo 1 de cada 20 adenomas progresa a cáncer. En el caso de los pólipos de 1 cm, se estima que aproximadamente sólo el 10 % de los mismos progresa a cáncer en 10 años (Winawer *et al.*, 1993).

Los pólipos adenomatosos menores de 1 cm tienen una incidencia de carcinoma menor al 1%, mientras que aquellos mayores a 2cm se asocian con un 50% de incidencia de cáncer (Sack *et al.*, 2000).

La prevalencia de pólipos cáncer en series de polipectomías endoscópicas varía entre 0,2 y 11% (Bujanda *et al.*, 2010).

Los denominados “adenomas avanzados”, que se definen como adenomas de más de 1 cm, con histología vellosa o con displasia de alto grado, son más propensos a desarrollar cáncer, y se estima en algo más de 5 años la progresión a cáncer (Laiyemo *et al.*, 2008).

El 90 % de los pólipos colorrectales son extirpables mediante colonoscopia, razón por la cual este estudio endoscópico resulta el método más poderoso para disminuir la incidencia del cáncer colorrectal.

Tradicionalmente, entre el 65% y el 75% de los adenomas y cánceres colorrectales se ubicaban en el colon sigmoideo y recto, aunque, durante los últimos años, un cambio inexplicable se ha producido en la historia natural del cáncer colorrectal, con un aumento de los tumores proximales (Troisi *et al.*, 1999; Thörn *et al.*, 1998; Rabeneck *et al.*, 2003). Esto podría estar relacionado a un cambio en la susceptibilidad genética, un aumento de la actividad de carcinógenos a nivel proximal o una reducción en las lesiones distales debido a los programas de detección y erradicación de pólipos a través de la colonoscopia.

Si bien se cree que la mayoría de los cánceres colorrectales se producen a través de la secuencia adenoma-carcinoma, evidencia reciente apoya cada vez más la existencia de una ruta alternativa para la carcinogénesis colorrectal a través de los pólipos aserrados.

Los otros pólipos denominados no neoplásicos, que incluyen a los hiperplásicos, pólipos juveniles, hamartomas, pólipos inflamatorios y linfoides, no han sido generalmente considerados como precursores de cáncer.



Sin embargo, aunque la mayoría de los pólipos hiperplásicos tienen poca o ninguna asociación con el cáncer colorrectal, algunos parecen estar relacionados con éste, según la reciente reclasificación de adenomas (sésiles) serratos o aserrados (antes caracterizados como simples hiperplásicos), con una secuencia adenoma aserrado-carcinoma mucho más corta que requiere un seguimiento más estricto (East *et al.*, 2008; Hawkins *et al.*, 2001).

Existen familias con múltiples pólipos –las denominadas poliposis hiperplásica y poliposis juvenil–, con varios miembros afectados, que tienen un riesgo aumentado de CCR y requieren controles especiales (Higuchi *et al.*, 2004; Jass *et al.*, 2004).

### 2.1.2 Alteraciones genéticas en la carcinogénesis colorrectal

La transición del epitelio normal hacia adenoma y luego a carcinoma se ha asociado con una serie de eventos genéticos que pueden ser heredados o adquiridos (Vogelstein *et al.*, 1988; Fearon *et al.*, 1990).

Este modelo de progresión tumoral fue observado comparando las alteraciones genéticas en el epitelio normal del colon, los adenomas y el CCR, y al menos entre cinco y siete alteraciones moleculares principales deletéreas pueden ocurrir cuando una de las células epiteliales normales progresa a carcinoma (Vogelstein *et al.*, 1988, 1993).

Hay, por lo menos, tres vías principales de eventos moleculares en la carcinogénesis colorrectal. Alrededor del 85% de los cánceres colorrectales esporádicos se producen por la vía de la inestabilidad cromosómica (ICR), característica de la poliposis adenomatosa familiar (PAF).

La inestabilidad cromosómica (vía del gen APC) puede resultar en la activación de oncogenes o en la disminución de la actividad de los genes supresores de tumores o de las vías de apoptosis. Estos tumores pueden ser hereditarios –como en la poliposis adenomatosa familiar (PAF)– o esporádicos, y se caracterizan por graves anomalías cromosómicas, incluyendo deleciones, inserciones y la pérdida de heterocigosidad (Lengauer *et al.*, 1998).

Entre los oncogenes implicados en el CCR esporádico, el más importante es el RAS.

El oncogén ras existe en tres variantes, H-ras, K-ras y N-ras. Aunque los tres oncogenes, al mutar, tienen la capacidad de transformar las células normales, el K-ras es el que más frecuentemente muta en humanos con CCR (Takayama *et al.*, 2001; Shibata *et al.*, 1993).

Mutaciones del K-ras se encuentran en el 50% de los CCR esporádicos y en el 50% de los adenomas de colon de más de 1cm, y rara vez se ven en adenomas más pequeños (Takayama *et al.*, 2001; Vogelstein *et al.*, 1988).

Hay trabajos que sugieren que las mutaciones del K-ras son más comunes en los cánceres de colon proximal (Frattini *et al.*, 2004; Harada *et al.*, 2007) y otros que insinúan su implicancia en el proceso de invasión y metástasis tumoral (Giehl *et al.*, 2005; Miranda *et al.*, 2006). La detección de mutaciones Ras en la materia fecal es un método de cribado potencialmente sensible para el diagnóstico precoz del CCR; sin embargo, la adición de Ras a un panel de marcadores de ADN (incluyendo APC, p53, BAT26 y L-ADN) no mejora la especificidad de las pruebas genéticas en heces, y estudios posteriores –con todo el panel de marcadores de ADN– no han sido tan prometedores como los informes iniciales (Dong *et al.*, 2001; Imperiale *et al.*, 2004).

La presencia de una mutación Ras en CCR también tiene implicancias terapéuticas, ya que se asocia significativamente con la falta de respuesta a los agentes quimioterápicos biológicos que actúan sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico (Reyniès *et al.*, 2008).



Han sido identificadas alteraciones en genes supresores de tumores involucrados en el CCR: 5q (gen APC), 18q (gen DCC), los genes SMAD4 y SMAD2 y 17p (gen p53), y pérdida de heterocigosidad (LOH) en los cromosomas 5q, 8p, 17p, 18q (Vogelstein *et al.*, 1988, 1989).

Uno de los primeros eventos en la vía de progresión del CCR es la alteración del gen APC, tal vez el gen supresor más importante en el desarrollo temprano del CCR.

Las mutaciones somáticas en los dos alelos están presentes en el 80% de los CCR esporádicos, y una sola mutación germinal en el gen es responsable de la PAF. Se cree que una mutación germinal del gen APC también contribuye al desarrollo del CCR familiar en judíos asquenazí (Laken *et al.*, 1997; Drucker *et al.*, 2000).

El p53 en el cromosoma 17p es el gen más comúnmente mutado en el cáncer humano y secuencias del cromosoma 17p se pierden en el 75% de los CCR, cosa que rara vez se observa en los adenomas y en los focos de criptas aberrantes, lo que sugiere que la pérdida de la función de p53 representa un evento relativamente tardío en la carcinogénesis colorrectal (Vogelstein *et al.*, 1988; Russo *et al.*, 2005; Kirsch *et al.*, 1998).

La identificación de mutaciones de p53 en un individuo con CCR es de potencial importancia clínica, pronóstica y terapéutica. En muchos estudios, aunque no en todos, los pacientes cuyo tumor presenta mutaciones de p53 tienen resultados más desfavorables en el tratamiento y una supervivencia más corta que aquellos en los que el tumor no presenta esas mutaciones (Russo *et al.*, 2005).

Alteraciones en el cromosoma 18q (DCC) se observaron en un 73% de los CCR esporádicos y en un 47% de los adenomas grandes con focos de cáncer invasor, pero en menos del 15% de los adenomas avanzados (Vogelstein *et al.*, 1988).

La pérdida de expresión DCC puede tener valor pronóstico, sobre todo en los pacientes con estadio temprano CCR. Las tasas de supervivencia parecen ser peores para los pacientes con estadio II sin expresión de DCC en comparación con aquellos que lo expresan (Popat *et al.*, 2005). Las mutaciones en SMAD4 o 18q (SMAD2) se han encontrado en un subconjunto de CCR esporádicos y también se han identificado en pacientes con poliposis juvenil, pacientes que desarrollan múltiples pólipos juveniles y tienen un mayor riesgo de CCR invasivo (Eppert *et al.*, 1996; Mac Grogan *et al.*, 1997; Xie *et al.*, 2003).

Una segunda vía de carcinogénesis de los CCR esporádicos (alrededor del 15%) se produce a través de la mutación de los genes reparadores de los errores de replicación del ADN (MMR) implicada en el síndrome de Lynch (Lindblom *et al.*, 2001).

Esta segunda vía está relacionada con el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (HNPCC: síndrome de Lynch). El elemento clave de esta vía es la disfunción de los genes de reparación del ADN (MMR), dando como resultado mutaciones en uno de los diferentes genes reparadores del ADN, más comúnmente en MLH1 o MSH2 y, en menor medida, en MSH6 y PMS2.

Las células con deficiente capacidad de reparación del ADN, debido al silenciamiento de genes MMR, acumulan errores en el ADN. La "huella" biológica es la acumulación de anomalías en secuencias cortas de bases de nucleótidos que se repiten de decenas a cientos de veces en el genoma de modo estable, son los llamados microsatélites.

La alteración de estas secuencias de bases se describe como inestabilidad de microsatélites (IMS) (Lengauer *et al.*, 1998; Balmaña *et al.*, 2010) y la mayoría de los pacientes con HNPCC tienen un alto grado de IMS.

Además de ser el sello biológico del HNPCC, la IMS también se encuentra en el 15% de los CCR esporádicos ya señalados. Sin embargo, en la mayoría de estos casos, el silenciamiento de genes no se debe a una mutación MMR específica, sino a un fenómeno epigenético de hipermetilación del promotor del gen de la enzima de MMR, en general de MLH1 (Weisenberger *et al.*, 2006).



La secuencia adenoma-carcinoma parece para ser más rápida en los tumores con microsatélites inestables en comparación con los tumores con microsatélites estables. Cambios histológicos característicos –como el aumento en la producción de mucina– se pueden ver en los tumores que muestran IMS, lo que sugiere que al menos alguno o varios de los eventos moleculares contribuyen a las características histológicas de los tumores (Desai *et al.*, 2008; Balmaña *et al.*, 2010).

Una tercera vía descrita está relacionada con alteraciones epigenéticas, como la hipometilación o la hipermetilación del ADN, que puede alterar la expresión de ciertos genes, incluyendo enzimas MMR, como fue expresado anteriormente (Das *et al.*, 2004; Shen *et al.*, 2005; Van Engeland *et al.*, 2011). Esta vía, de hipermetilación del ADN, se halla implicada en la secuencia adenoma serrato-cáncer colorrectal (Leggett *et al.*, 2010; East *et al.*, 2008; Weisenberger *et al.*, 2006).

El defecto puede dar lugar a la hipermetilación de la región promotora de enzimas MMR como MLH1 y el silenciamiento de su expresión. La activación de mutaciones en el gen BRAF ocurren casi exclusivamente en CCR con IMS e hipermetilación que no son portadores de mutaciones en K-ras (Rajagopalan *et al.*, 2002; Domingo *et al.*, 2005).

El cáncer colorrectal en HNPCC se presenta sólo con mutación del K-ras y no del BRAF. Las mutaciones BRAF son particularmente frecuentes en los fumadores con CCR esporádicos (Samowitz *et al.*, 2006).

Los cánceres colorrectales esporádicos con un alto grado de inestabilidad de microsatélites y una alta incidencia de la mutación BRAF son un subgrupo clínicamente distinto, considerando esta vía como la vía de desarrollo de los pólipos aserrados (Spring *et al.*, 2006; Chan *et al.*, 2002).

Una pequeña proporción de pacientes con múltiples adenomas colorrectales y antecedentes familiares de CCR tiene mutaciones de línea germinal en los genes MYH, o MUTYH, a veces en combinación con las mutaciones somáticas en el gen APC (Sieber *et al.*, 2003; Sampson *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2004). Estas mutaciones predisponen a los pacientes a una variante de la poliposis adenomatosa familiar (PAF), con herencia recesiva, denominada PAF asociada a MYH.

Un número creciente de informes sugieren que las mutaciones germinales en estos genes MUTYH pueden representar una fracción importante de casos de cáncer colorrectal familiar que se producen en ausencia de un síndrome hereditario familiar dominante (Ricciardello *et al.*, 2003; Enholm *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2004; Kambara *et al.*, 2004).

Otros genes parecen ser importantes en la carcinogénesis colorrectal, aunque su papel exacto y mecanismos de alteración no han sido completamente determinados, como en el caso de los genes PPAR, descritos en algunos CCR esporádicos e implicados como responsables de la mayor frecuencia de los CCR y adenomas en pacientes con acromegalia (Sarraf *et al.*, 1999).

## 2.2 Grupos de riesgo del cáncer colorrectal

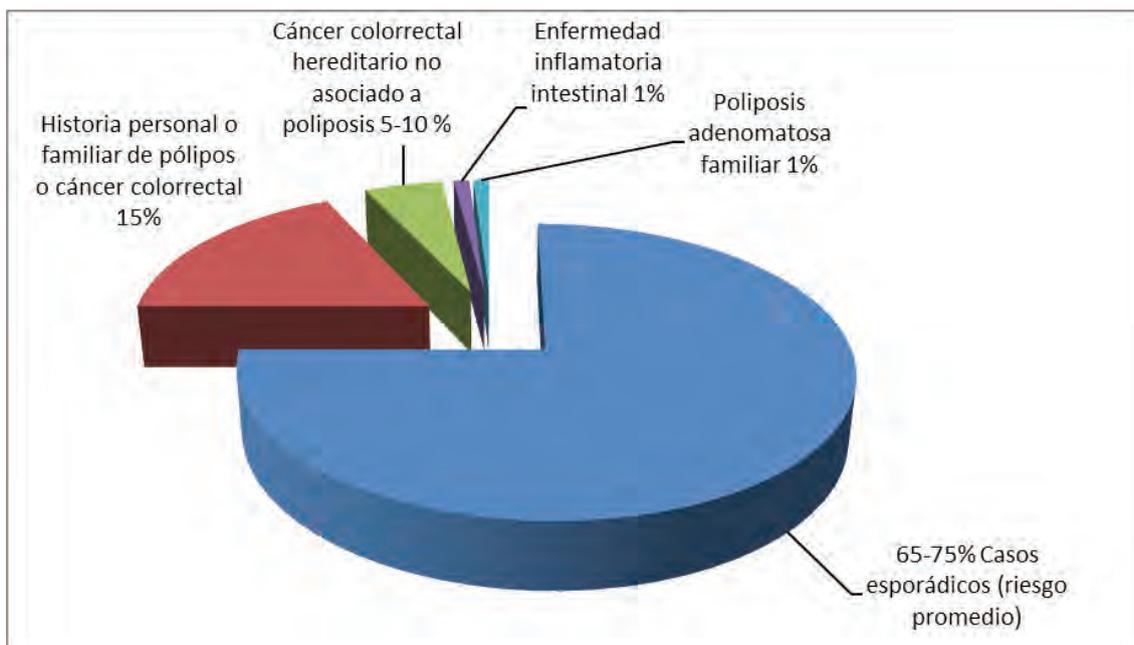
Alrededor del 75% de los pacientes con CCR son esporádicos, se desarrollan en personas que no presentan antecedentes personales ni hereditarios demostrados de la enfermedad y, por lo tanto, factores dietéticos y ambientales han sido implicados en la etiología.

En este grupo mayoritario de casos esporádicos, la edad es el principal factor de riesgo de CCR.

El resto de los cánceres colorrectales (alrededor del 25%) se desarrollan en personas con riesgo adicional debido a las siguientes situaciones (Gráfico 1):

1. Antecedente personal de adenoma o cáncer colorrectal.
2. Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn).
3. Antecedente familiar de adenoma o cáncer colorrectal.
4. Antecedente familiar de poliposis adenomatosa familiar.
5. Antecedente familiar de cáncer hereditario colónico no asociado a poliposis (síndrome de Lynch).





Todas las personas incluidas en estos grupos de riesgo deben ser controladas con exámenes determinados e individualizados.

El control de los grupos de riesgo con las recomendaciones adecuadas debe ser el puntapié inicial de todo programa de prevención y detección temprana del CCR.

Sin embargo, para lograr el impacto significativo deseado, es decir, la disminución de la incidencia y mortalidad del CCR, debe planearse un programa que incluya la pesquisa del CCR en el grupo mayoritario de personas con riesgo promedio.

De acuerdo al riesgo relativo que representan los diferentes antecedentes señalados, clásicamente se divide a la población en:

**A. Grupo de riesgo bajo o promedio (70-80% del total):**

1. Toda la población de 50 o más años de edad sin factores de riesgo.
2. Antecedente familiar de cáncer colorrectal o adenomas en un familiar de 2 o 3 grado.
3. Antecedente familiar de cáncer colorrectal o adenomas en un familiar de 1 grado mayor de 60 años o en dos familiares de 2 grado.

**B. Grupo de riesgo moderado (20-30% del total):**

1. Antecedente personal de adenomas (se subdivide este grupo teniendo en cuenta el tamaño y número de los adenomas, la histología vellosa o grado de displasia).
2. Antecedente personal de cáncer colorrectal resecado previamente con intento curativo. Se establece un régimen de vigilancia.
3. Antecedente de cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos en un familiar de 1 grado menor de 60 años o en dos familiares de 1 grado independientemente de la edad.

**C. Grupo de riesgo alto (5-10% del total):**

1. Antecedente familiar de poliposis adenomatosa familiar (PAF).
2. Antecedente de cáncer colorrectal hereditario familiar no asociado a poliposis (síndrome de Lynch).
3. Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn).

En los capítulos próximos, se hará un análisis de la evidencia científica y se brindarán recomendaciones de control para los diferentes grupos de riesgo.

## Bibliografía

Ahnen, D. J.; Macrae, F. A.; Goldberg, R. *et al.* Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. UP TO DATE 19.2 (2011) June 2, 2011.

Balmaña, J.; Castells, A.; Cervantes, A. Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v78–v81, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq169.

Bujanda, L.; Cosme, A.; Gil, I.; Arenas-Mirave, J. I. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol* 2010; 16(25):3103-3111.

Cappell, M. S. Reducing the Incidence and Mortality of Colon Cancer: Mass Screening and Colonoscopic Polypectomy. *Gastroenterol Clin N Am* 37 (2008) 129-160.

Center, M. M.; Jemal, A.; Smith, R. A.; Ward, E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59:366-378.

Chan, T. L.; Zhao, W.; Leung, S. Y. *et al.* BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. *Cancer Res* 2003; 63:4878.

Chan, T. L.; Yuen, S. T.; Kong, C. K. *et al.* Heritable germline epimutation of MSH2 in a family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 2006; 38:1178.

Das, P. M.; Singal, R. DNA methylation and cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:4632.

Desai, T. K. and Barkel, D. Syndromic Colon Cancer: Lynch Syndrome and Familial Adenomatous Polyposis *Gastroenterol Clin N Am* 37 (2008) 47-72.

Domingo, E.; Niessen, R. C.; Oliveira, C. *et al.* BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene* 2005; 24:3995.

Dong, S. M.; Traverso, G.; Johnson, C. *et al.* Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:858.

Drucker, L.; Shpilberg, O.; Neumann, A. *et al.* Adenomatous polyposis coli I1307K mutation in Jewish patients with different ethnicity: prevalence and phenotype. *Cancer* 2000; 88:755.

East, J.; Saunders, B.; Jass, J. Sporadic and Syndromic Hyperplastic Polyps and Serrated Adenomas of the Colon: Classification, Molecular Genetics, Natural History, and Clinical Management *Gastroenterol Clin N Am* 37 (2008) 25-46.

Enholm, S.; Hienonen, T.; Suomalainen, A. *et al.* Proportion and phenotype of MYH-associated colorectal neoplasia in a population-based series of Finnish colorectal cancer patients. *Am J Pathol* 2003; 163:827.

Eppert, K.; Scherer, S. W.; Ozcelik, H. *et al.* MADR2 maps to 18q21 and encodes a TGFbeta-regulated MAD-related protein that is functionally mutated in colorectal carcinoma. *Cell* 1996; 86:543.

Fearon, E. R.; Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61 (5): 759-67, 1990.

Frattini, M.; Balestra, D.; Suardi, S. *et al.* Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2004; 10:4015.

Giehl, K. Oncogenic Ras in tumour progression and metastasis. *Biol Chem* 2005; 386:193.

Harada, K.; Hiraoka, S.; Kato, J. *et al.* Genetic and epigenetic alterations of Ras signalling pathway



in colorectal neoplasia: analysis based on tumour clinicopathological features. *Br J Cancer* 2007; 97:1425.

Hawkins, N.; Ward, R. L. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1307.

Higuchi, T.; Jass, J. R. My approach to serrated polyps of the colorectum. *J Clin Pathol* 2004; 57:682-686.

Imperiale, T. F.; Ransohoff, D. F.; Itzkowitz, S. H. *et al.* Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351:2704.

Jass, J. R. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:1-8.

Kambara, T.; Whitehall, V. L.; Spring, K. J. *et al.* Role of inherited defects of MYH in the development of sporadic colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 40:1.

Karsa, L. V.; Lignini, T.; Patnick, J.; Lambert, R.; Sauvaget, F. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 24 (2010) 381-396.

Kempers, M. J.; Kuiper, R. P.; Ockeloen, C. W. *et al.* Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12:49.

Kirsch, D. G.; Kastan, M. B. Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis. *J Clin Oncol* 1998; 16:3158.

Kohler, B. A.; Ward, E.; McCarthy, B. J. *et al.* Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2007, Featuring Tumors of the Brain and Other Nervous System. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:714.

Laiyemo, A. O.; Murphy, G.; Albert, P. S. *et al.* Postpolypectomy colonoscopy surveillance guidelines: predictive accuracy for advanced adenoma at 4 years. *Ann Intern Med* 2008; 148:419.

Laken, S. J.; Petersen, G. M.; Gruber, S. B. *et al.* Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997; 17:79.

Leggett, B.; Whitehall, V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 138 (6): 2088-100, 2010.

Lengauer, C.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 396 (6712): 643-649, 1998.

Lindblom, A. Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers. *Curr Opin Oncol* 13 (1): 63-9, 2001.

Locker, G. Y.; Lynch, H. T. Genetic factors and colorectal cancer in Ashkenazi Jews. *Fam Cancer* 2004; 3:215.

Lynch, J. P.; Hoops, T. C. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16:775.

Lynch, H. T.; Smyrk, T. C.; Watson, P. *et al.* Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104:1535.

MacGrogan, D.; Pegram, M.; Slamon, D.; Bookstein, R. Comparative mutational analysis of DPC4



(Smad4) in prostatic and colorectal carcinomas. *Oncogene* 1997; 15:1111.

Miranda, E.; Destro, A.; Malesci, A. *et al.* Genetic and epigenetic changes in primary metastatic and nonmetastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006; 95:1101.

Popat, S.; Houlston, R. S. A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2005; 41:2060.

Rabeneck, L.; Davila, J. A.; El-Serag, H. B. Is there a true "shift" to the right colon in the incidence of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1400.

Rajagopalan, H.; Bardelli, A.; Lengauer, C. *et al.* Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002; 418:934.

Rembacken, B. J.; Fujii, T.; Cairns, A. *et al.* Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000; 355:1211.

Reyniès, A.; Boige, V.; Milano, G.; Faivre, J.; Laurent-Puig, P. KRAS mutation signature in colorectal tumors significantly overlaps with the cetuximab response signature. *J Clin Oncol.* 2008; 26(13):2228.

Ricciardiello, L.; Goel, A.; Mantovani, V. *et al.* Frequent loss of hMLH1 by promoter hypermethylation leads to microsatellite instability in adenomatous polyps of patients with a single first-degree member affected by colon cancer. *Cancer Res* 2003; 63:787.

Russo, A.; Bazan, V.; Iacopetta, B. *et al.* The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23:7518.

Sack, J. and Rothman, J. Colorectal Cancer: Natural History and Management. *Hospital Physician* October 2000; pp. 64-73.

Samowitz, W. S.; Albertsen, H.; Sweeney, C. *et al.* Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1731.

Sampson, J. R.; Dolwani, S.; Jones, S. *et al.* Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003; 362:39.

Sieber, O. M.; Lipton, L.; Crabtree, M. *et al.* Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; 348:791.

Shen, L.; Kondo, Y.; Rosner, G. L. *et al.* MGMT promoter methylation and field defect in sporadic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1330.

Shibata, D.; Schaeffer, J.; Li, Z. H. *et al.* Genetic heterogeneity of the c-K-ras locus in colorectal adenomas but not in adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1058.

Soetikno, R. M.; Kaltenbach, T.; Rouse, R. V. *et al.* Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* 2008; 299:1027.

Spring, K. J.; Zhao, Z. Z.; Karamatic, R. *et al.* High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006; 131:1400.

Takayama, T.; Ohi, M.; Hayashi, T. *et al.* Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2001; 121:599.



- Thörn, M.; Bergström, R.; Kressner, U. *et al.* Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control* 1998; 9:145.
- Troisi, R. J.; Freedman, A. N.; Devesa, S. S. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer* 1999; 85:1670.
- Van Engeland, M.; Derks, S.; Smits, K. M. *et al.* Colorectal cancer epigenetics: complex simplicity. *J Clin Oncol* 2011; 29:1382.
- Vogelstein, B.; Fearon, E. R.; Hamilton, S. R. *et al.* Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525.
- Vogelstein, B.; Fearon, E. R.; Kern, S. E. *et al.* Allelotype of colorectal carcinomas. *Science* 1989; 244:207.
- Vogelstein, B.; Kinzler, K. W. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 9 (4): 138-41, 1993.
- Wang, L.; Baudhuin, L. M.; Boardman, L. A. *et al.* MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. *Gastroenterology* 2004; 127:9.
- Weisenberger, D. J.; Siegmund, K. D.; Campan, M. *et al.* CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 38 (7): 787-793, 2006.
- Winawer, S. J.; Zauber, A. G.; Ho, M. N. *et al.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329:1977.
- Winawer, S. J.; Fletcher, R. H.; Miller, L. *et al.* Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112:594.
- Winawer, S. J.; Zauber, A. G.; Fletcher, R. H. *et al.* Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006; 130:1872-1885.
- Xie, W.; Rimm, D. L.; Lin, Y. *et al.* Loss of Smad signaling in human colorectal cancer is associated with advanced disease and poor prognosis. *Cancer J* 2003; 9:302.



## Capítulo 3

# Prevención primaria del cáncer colorrectal. Quimiopprofilaxis

El CCR resulta de la compleja interacción entre la susceptibilidad genética y los distintos factores biológicos y ambientales.

Diversos estudios han demostrado que la prevención primaria y secundaria, a través de programas de pesquisa, son los instrumentos más efectivos para reducir significativamente la incidencia y la morbimortalidad de esta enfermedad (Chan *et al.*, 2010).

La prevención primaria tiene como objetivos identificar los factores de riesgo en la dieta y en el estilo de vida para intentar modificarlos a través de la educación de la población. Tanto la dieta como el estilo de vida, la quimioprevención y los antioxidantes pueden incidir en las diferentes etapas del desarrollo del CCR, ya sea previamente a la aparición de los adenomas, durante el crecimiento de éstos o en el proceso de transformación a cáncer.

Por ello, en este capítulo se analizará la evidencia científica disponible y se establecerán recomendaciones para la prevención primaria del CCR.

### 3.1 Factores relacionados con la dieta

Varios estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre la dieta y el riesgo de desarrollar CCR. Existen importantes diferencias en la incidencia del CCR entre distintas áreas geográficas, siendo mayor en los países occidentales y en grandes áreas industriales con mayor desarrollo económico. También aumenta el riesgo en inmigrantes procedentes de áreas geográficas con baja incidencia de CCR que llegan a grandes zonas industriales, debido a que adoptan características del estilo de vida de esta población (Curado *et al.*, 2007).

#### 3.1.1 Macronutrientes

La ingesta excesiva de macronutrientes puede contribuir al desarrollo de CCR, no obstante se desconoce si este tipo de alimento, de manera independiente, contribuye al aumento del riesgo (Giovannucci *et al.*, 2002).

#### Fibras, frutas y verduras

El concepto de que la dieta rica en fibras, y especialmente en frutas y verduras, disminuye el riesgo de CCR fue propuesto hace más de cuatro décadas, teniendo en cuenta la observación de la baja incidencia de CCR en las poblaciones africanas consumidoras de dietas ricas en fibras.

La mayoría de los estudios de casos y controles ha mostrado una asociación entre la elevada ingesta de fibras, verduras y posiblemente de frutas y el bajo riesgo de desarrollo de CCR (Levi *et al.*, 2001). Un meta-análisis que incluyó 6 estudios de casos y controles muestra que una dieta rica en fibras o verduras se asocia con una reducción de un 40 a un 50% en el riesgo de CCR (Trock *et al.*, 1990). De forma similar, una revisión sistemática que incluyó 13 estudios de casos y controles reporta una reducción de aproximadamente el 50% en el desarrollo de CCR asociado a la alta ingesta de fibras con la dieta (Howe *et al.*, 1992). Sin embargo, esta asociación no se ha confirmado en la mayoría de los estudios prospectivos (Riboli *et al.*, 2003).



El resultado de una revisión sistemática que incluye 13 estudios prospectivos, en los cuales participaron más de 700.000 varones y mujeres, muestra que la ingesta de fibra se asocia inversamente con el riesgo de desarrollar CCR en un análisis ajustado por edad, aunque este efecto protector desaparece cuando se consideran otros factores de riesgo dietéticos (Park *et al.*, 2005). No obstante, en un estudio prospectivo en el NIH-AARP (the American Association of Retired Persons), Diet and Health Study, en el que evaluaron a 2.974 pacientes con CCR dentro de una cohorte de 490.000 hombres y mujeres de más de 50 años, se muestra que la fibra total de la dieta no se asocia con un cambio en el riesgo de CCR, aunque sí con una discreta reducción de éste en relación con los cereales (Schatzkin *et al.*, 2007).

En un meta-análisis en el que se incluyen 14 estudios prospectivos con un seguimiento de entre 6 y 20 años, se muestra que la ingesta de frutas y verduras se asocia con una reducción, aunque no significativa, del riesgo de CCR. No obstante, al efectuar el análisis según la localización del tumor, la ingesta de fruta y verduras sí se asocia significativamente con una reducción de riesgo de cáncer distal, pero no de cáncer proximal (Koushik *et al.*, 2007).

La razón para la aparente contradicción entre los resultados alentadores en los estudios de casos y controles y los resultados nulos en los estudios prospectivos no ha sido establecida con certeza. Sin embargo, los estudios de casos y controles pueden ser más proclives al sesgo debido a que la información dietética es recolectada luego del diagnóstico de cáncer y las personas con cáncer tienen más probabilidades de recuperar los hábitos alimentarios poco saludables. En un estudio prospectivo de más de 500.000 individuos de 10 poblaciones europeas (estudio EPIC), se muestra un 40% de reducción del riesgo de CCR en individuos con alta ingesta de fibras en la dieta (Bingham *et al.*, 2003). Del mismo modo, en esta población una alta ingesta de frutas y vegetales se asocia a una reducción, pero modesta, en el riesgo de CCR (Van Duijnhoven *et al.*, 2009).

El motivo de la discordancia entre los resultados de los estudios –por un lado, la asociación inversa entre la fibra y el riesgo de CCR en los estudios europeos y, por el otro, la asociación nula en los estudios de cohorte llevados a cabo en los Estados Unidos– puede relacionarse con las diferencias en la ingesta de otros nutrientes, como el ácido fólico.

En Estados Unidos, la alta prevalencia del uso de ácido fólico que contienen multivitamínicos y la fortificación del folato de la harina y los cereales para el desayuno podrían atenuar los efectos adicionales del alto contenido de fibras, frutas y verduras, la principal fuente de estos folatos en las poblaciones europeas. Así, mientras las frutas, verduras y fibras pueden influir en el riesgo de CCR, estos efectos, si están presentes, son mucho más débiles o sólo pueden ser evidentes entre los individuos con niveles iniciales muy bajos de consumo.

## **Carne, grasas e hidratos de carbono**

Los efectos de la carne roja han sido evaluados en varios estudios epidemiológicos, la mayoría de los cuales ha encontrado una asociación entre el riesgo de CCR o adenomas de colon y la mayor ingesta de carne roja (Santarelli *et al.*, 2008). Es decir que el consumo de carne roja y carne procesada incrementa el riesgo de CCR (Sandhu *et al.*, 2001).

En un meta-análisis en donde se incluyeron 15 estudios prospectivos sobre el consumo de carne roja (7.367 casos) y 14 estudios prospectivos sobre el consumo de carne procesada (7.903 casos) publicados hasta 2006, muestra un RR de 1,28 (IC 95%: 1,15-1,42) para la carne roja y de 1,20 (IC 95%: 1,11-1,31) para la carne procesada (Larsson *et al.*, 2006). El consumo de carne roja y procesada se asocia de manera positiva tanto con el riesgo de cáncer de colon como de recto, aunque la asociación con carne roja es mayor para el de recto (Larsson *et al.*, 2006).

En la población del estudio EPIC se muestra que el riesgo absoluto de desarrollar CCR a 10 años para un individuo mayor de 50 años es de 1,71% para la categoría más alta de consumo de carne roja y de 1,28% para la categoría más baja de la ingesta de carne roja; el riesgo es de 1,86% para la categoría más baja del consumo de pescado y de 1,28% para los individuos en la categoría más alta del consumo de pescado (Norat *et al.*, 2005).

Los mecanismos específicos que subyacen a la asociación entre la carne roja y el CCR no son claros. Uno de ellos sería el estímulo de la secreción de insulina endógena, y otra hipótesis señala a las carnes rojas como fuente de aminas heterocíclicas cancerígenas (Chan *et al.*, 2010). La evidencia indica que la asociación entre la carne roja y el cáncer colorrectal puede estar relacionada con el proceso



de cocción. Varios estudios han encontrado que el riesgo de cáncer de colon es especialmente mayor entre los que consumen carne con una superficie muy dorada o carne que ha sido sometida a las altas temperaturas (Chan *et al.*, 2010; Santarelli *et al.*, 2008).

En general, ninguno de los estudios de casos y controles o estudios prospectivos han apoyado una asociación específica entre el CCR y la grasa (Chan *et al.*, 2010).

Los estudios observacionales presentan resultados contradictorios sobre el efecto de la dieta baja en grasas en el riesgo de CCR. El ensayo clínico aleatorizado Women's Health Initiative (WHI), que incluyó 48.835 mujeres posmenopáusicas de 50-75 años entre 1993 y 1998, muestra que una dieta con bajo contenido en grasas no reduce el riesgo de CCR durante una media de 8,1 años de seguimiento (Beresford *et al.*, 2006).

En población de riesgo elevado, el estudio controlado aleatorizado que siguió al Polyp Prevention Trial no muestra que una dieta baja en grasas y alta en fibra, fruta y verduras modifique la tasa de recurrencia de adenomas colorrectales luego un período de 8 años de seguimiento (Lanza *et al.*, 2007). Existen evidencias de la asociación de la ingesta de hidratos de carbono altamente refinados con el CCR (Chan *et al.*, 2010). El consumo de éstos estimula la secreción de insulina implicada en la carcinogénesis colónica. En algunos estudios se muestra una asociación entre las dietas con alta carga glucémica y el riesgo de adenomas colorrectales o CCR (Franceschi *et al.*, 2001; Michaud *et al.*, 2005). Sin embargo, esta asociación no se ha podido confirmar en otros estudios (Flood *et al.*, 2006; Weijenberg *et al.*, 2008).

### 3.1.2 Micronutrientes

#### Ácido fólico

En diversos estudios se ha evaluado el efecto inverso entre la ingesta de folato y el riesgo de CCR. Un meta-análisis publicado en 2005, en el que se incluyen 7 estudios de cohorte y 9 estudios de casos y controles, muestra la asociación entre consumo de folato en la dieta y CCR pero no entre el consumo de suplementos de folato y el riesgo de CCR (Sanjoaquin *et al.*, 2005). Estos resultados sugieren que el ácido fólico tiene un pequeño efecto protector contra el CCR, pero como el folato generalmente se ingiere junto con otros factores protectores como fibras o vitaminas, éstos no se pueden descartar como posibles factores confundidores.

En contraste con los estudios observacionales, en individuos con historia previa de adenoma, el estudio clínico aleatorizado UK Colorectal Adenoma Prevention no muestra que la administración de suplementos de ácido fólico (0,5mg/día) modifique el riesgo de recurrencia de adenoma (Logan *et al.*, 2008). De forma similar, en otro ensayo clínico aleatorizado (Aspirin/Folate Polyp Prevention Study), se evidencia que la administración de suplementos de ácido fólico (1mg/día) no disminuye el riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales e, incluso, se detecta un incremento de este riesgo en relación con las lesiones preneoplásicas luego de un seguimiento de 3-5 años (Cole *et al.*, 2007).

En otro estudio publicado en 2009, los resultados no sugieren un efecto protector de los suplementos de ácido fólico sobre la recurrencia del adenoma de colon; sin embargo, la suplementación con ácido fólico reduce el riesgo de adenoma recurrente en los individuos con bajas concentraciones plasmáticas de ácido fólico al inicio del estudio, especialmente aquellos con una combinación de bajos niveles de ácido fólico en plasma y el alto consumo de alcohol (antagonista del ácido fólico) (Wu *et al.*, 2009).

Estos estudios indican que un suplemento adicional de ácido fólico es poco probable que sea beneficioso, e incluso hasta puede ser perjudicial, para los que ya han tenido una neoplasia de colon. Sin embargo, el efecto del ácido fólico puede variar entre los individuos con deficiencia de ácido fólico. Por último, hay evidencia de que sería necesaria más de una década para observar los efectos preventivos del ácido fólico en la carcinogénesis colorrectal, este período es superior al del corto plazo de los ensayos aleatorizados para supervisar el desarrollo del adenoma. En resumen, la mayoría de las personas deben recibir la dosis recomendada de 400mg/día de ácido fólico, pero no está claro si dosis más altas son beneficiosas o perjudiciales con respecto a la prevención del CCR.



## Calcio y vitamina D

En una revisión sistemática en la que se incluyen 10 estudios prospectivos, se muestra un efecto protector del consumo de calcio en la dieta y del consumo de calcio en la dieta más suplementos (Cho *et al.*, 2004). En el estudio prospectivo en el que se incluyeron mujeres del NHS (the Nurses' Health Study) y hombres del HPFS (the Health Professionals Follow-up Study) se muestra una reducción en el riesgo de CCR distal pero no en el riesgo de CCR derecho (Wu *et al.*, 2002). Cabe destacar que la mayor parte de la reducción del riesgo se logró con una ingesta de 700 a 800mg/día, lo que sugiere que la ingesta de calcio más allá de los niveles moderados pueden no estar asociados con una reducción del riesgo.

En pacientes con historia de adenomas de colon, teniendo en cuenta los resultados de un estudio randomizado doble ciego en el que se evaluó como intervención los suplementos de calcio (1.200mg de calcio elemental frente a placebo), se evidencia una reducción moderada pero estadísticamente significativa del riesgo de adenoma recurrente en 4 años (Baron *et al.*, 1999). En estudios posteriores, el beneficio fue más marcado para lesiones avanzadas de colon con respecto al placebo (Wallace *et al.*, 2004) y el efecto del calcio persistió durante al menos 5 años luego de la interrupción del tratamiento (Grau *et al.*, 2007).

No está claro si las acciones de la vitamina D requieren de calcio; se han propuesto mecanismos dependientes e independientes del calcio (Fedirko *et al.*, 2009; Fedirko *et al.*, 2009; Grau *et al.*, 2003). Estudios prospectivos han examinado los niveles circulantes de 25 (OH)-D y se postula una asociación inversa con el CCR y con el adenoma de colon (Grau *et al.*, 2003; Wactawski-Wende *et al.*, 2006). En dos meta-análisis de estudios observacionales se muestra que la vitamina D en dosis altas (1.000-2.000U/día) reduce el riesgo de CCR, pero la ingesta en dosis bajas (200-400U/día) podría ser insuficiente para apreciar los beneficios, en especial si la exposición solar es baja (Gorham *et al.*, 2005; Gorham *et al.*, 2007). En el estudio controlado aleatorizado, Women's Health Initiative (WHI), en un primer análisis no se ha mostrado que los suplementos de vitamina D reduzcan el riesgo de CCR tras un período de 7 años de seguimiento (Wactawski-Wende *et al.*, 2006). Una reevaluación de estos datos muestra, de forma consistente, una interacción con los estrógenos, de tal forma que la vitamina D modifica el efecto en relación con el riesgo de CCR según se administren o no estrógenos de forma concomitante (Ding *et al.*, 2008).

En resumen, los datos apoyan una capacidad significativa, pero modesta, de la ingesta de calcio para prevenir el CCR. El mecanismo preciso por el cual la vitamina D previene el CCR no está claro, pero el futuro de los ensayos controlados aleatorios de dosis más altas de la vitamina D podría proporcionar más información.

## Antioxidantes

Los resultados de una revisión Cochrane recientemente actualizada (que incluye 20 ECA y 211.818 participantes) muestra que la administración de antioxidantes, en comparación con placebo, no modifica la incidencia de CCR (Bjelakovic *et al.*, 2008). Los resultados son similares para los diferentes antioxidantes, administrados por separado o en combinación, tras un período de seguimiento de 2-12 años: betacarotenos, vitamina E, selenio, vitamina A y vitamina C.

Los resultados referentes a los carotenos también se confirman en un meta-análisis reciente –en el que se incluyen 11 estudios de cohortes con seguimiento de 6-20 años–, donde se demuestra que los carotenos no modifican el riesgo de CCR (Mannisto *et al.*, 2007). Los resultados de un meta-análisis muestran que los antioxidantes no parecen tener un efecto beneficioso en la prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales y CCR (Bjelakovic *et al.*, 2006).

## 3.2 Factores relacionados con el estilo de vida

### 3.2.1 Ingesta de alcohol

En un análisis conjunto de los datos de 8 estudios de cohortes se muestra una asociación positiva entre la ingesta de alcohol y el desarrollo de CCR (Cho *et al.*, 2004). Esta asociación se incrementa con el mayor consumo: una ingesta de 30-45g/día muestra un riesgo de 1,16 (IC 95%: 0,99-1,36),



y una ingesta >45g/día, de 1,41 (IC 95%: 1,16-1,72). Sin embargo, es importante señalar que los resultados de los estudios son inconsistentes debido a diferencias en su diseño y a posibles factores confundidores (dieta, sexo). En un meta-análisis más reciente con datos de 16 estudios de cohortes se muestra que la ingesta de alcohol se asocia tanto con el riesgo de cáncer de colon como con el de recto (Moskal et al., 2007).

Los mecanismos que asocian la ingesta de alcohol con un mayor riesgo de CCR se desconocen, pero podrían correlacionarse con la reducción de los niveles de folato en plasma (postulado como protector al desarrollo de adenomas y CCR).

### 3.2.2 Consumo de tabaco

El seguimiento de algunos estudios a largo plazo (30 y 40 años) muestra un aumento del riesgo de CCR. Los resultados de un meta-análisis en el que se incluyen 42 estudios observacionales dan cuenta de una asociación entre el consumo de cigarrillos y el desarrollo de adenomas colorrectales, con riesgos diferenciados para los fumadores actuales (RR = 2,14; IC 95%: 1,86-2,46), los ex fumadores (RR = 1,47; IC 95%: 1,29-1,67) y los fumadores ocasionales (RR = 1,82; IC 95%: 1,55-2,01) (Botteri et al., 2008). En estudios recientes se llega a la conclusión de que los fumadores activos tienen un mayor riesgo de cáncer de recto (RR = 1,95; IC 95%: 1,10-3,47), pero no de colon (Paskett et al., 2007; Hooker et al., 2008). En un meta-análisis publicado en 2009 se muestran resultados estadísticamente significativos en relación al riesgo de CCR en aquellos consumidores de un mayor número de paquetes anuales y una mayor duración, en años, del consumo de tabaco (Liang et al., 2009).

En estudios realizados en poblaciones de Estados Unidos se indica que aproximadamente entre un 15 y un 20% de CCR se atribuye al tabaco (en mayor proporción al cáncer de recto que al resto del colon) (Chao et al., 2000).

El dejar de fumar a edades tardías en la vida no elimina el mayor riesgo para el CCR; para prevenir este riesgo aumentado es necesario dejar de fumar en la adolescencia y en la juventud (Abrams et al., 2008). Debemos destacar que se debería intensificar la pesquisa de CCR en aquellos individuos fumadores, ya que se duplica el riesgo de presentar adenomas de colon y aumenta la mortalidad por CCR (Abrams et al., 2008).

### 3.2.3 Actividad física y obesidad

A partir de más de 50 estudios observacionales disponibles, se estima que el ejercicio físico regular reduce el riesgo de CCR en un 40%, independientemente del índice de masa corporal (IARC, 2002). El nivel de actividad, la intensidad, la frecuencia y la duración del ejercicio físico, así como la actividad mantenida en el tiempo estarían asociados con una mayor reducción del riesgo. En una revisión sistemática se muestra una reducción significativa del riesgo en varones, tanto en relación con la actividad ocupacional como recreativa, y en mujeres sólo en relación con las actividades recreativas (Samad et al., 2005).

En los estudios de cohortes y de casos y controles se indica una asociación entre el nivel de grasa corporal y el riesgo de CCR (IARC, 2002).

Los resultados de un meta-análisis (en el que se incluyen 23 estudios de cohortes y 8 de casos y controles) dan cuenta de que la obesidad presenta una asociación directa, e independiente de otros factores, con el riesgo de CCR, aunque de forma más débil de lo que previamente se suponía. El riesgo es más elevado en varones que en mujeres (Moghaddam et al., 2007).

El estudio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition indica que el índice cintura-cadera y el perímetro de cintura –como indicadores de obesidad abdominal– se asocian con el riesgo de CCR en ambos sexos (Dai et al., 2007). Esta asociación se confirma en un meta-análisis de 2008 (Pischon et al., 2006).

Los diferentes estudios respecto a la dieta, obesidad, obesidad central e inactividad física relacionados al riesgo de CCR apoyan la hipótesis de que los niveles elevados de insulina circulante constituyen un factor de riesgo. En un meta-análisis de estudios de cohortes se muestra un exceso de riesgo de CCR asociado con valores elevados de péptido C, insulina circulante y marcadores de glucemia (Hooker et al., 2008).

Individuos con diabetes presentan un riesgo incrementado de CCR (Limburg et al., 2006).



## 3.3 Quimioprevención

### 3.3.1 Aspirina y antiinflamatorios

Los resultados de una revisión de Cochrane en la que se incluyen 3 estudios clínicos aleatorizados muestran que el AAS reduce de forma significativa la recurrencia de adenomas luego de 3 años de seguimiento (Asano *et al.*, 2004). El análisis conjunto de los estudios clínicos aleatorizados British Doctors Aspirin Trial y UK-TIA Aspirin Trial indica que el uso de AAS en dosis 300mg/día durante 5 años es efectivo en la prevención primaria de CCR, con una latencia de 10 años (Flossmann *et al.*, 2007). Estos mismos autores, en una revisión sistemática que incluye 19 estudios de casos y controles y 11 estudios de cohortes, indican que el uso regular de AAS y AINE se asocia con una reducción del riesgo de CCR, especialmente tras ser utilizados durante 10 o más años. Sin embargo, esta reducción es válida con el uso de AAS en dosis 300mg/día, mientras que es menor con dosis inferiores o si no se utiliza diariamente (Flossmann *et al.*, 2007).

Los estudios clínicos aleatorizados confirman que los inhibidores selectivos de la Ciclooxygenasa-2, celecoxib (Arber *et al.*, 2006; Bertagnolli *et al.*, 2006), y rofecoxib (Baron *et al.*, 2006) reducen la recurrencia de adenomas colorrectales.

La administración de AINEs se asocia con efectos secundarios cardiovasculares, gastrointestinales y renales (Rostom *et al.*, 2007). Por lo tanto, en la actualidad, su uso rutinario no se recomienda para la prevención de CCR en la población general debido a la posible toxicidad asociada. Sin embargo, existen poblaciones específicas en las que el beneficio potencial asociado a su uso puede ser superior a los riesgos, como en el caso de grupos de riesgo mayor.

### 3.3.2 Estatinas

De los resultados de un meta-análisis publicado en 2007 que incluye 18 estudios, se muestra que en 6 estudios controlados aleatorizados y en 3 estudios de cohortes las estatinas no tienen un efecto beneficioso significativo en la prevención del CCR, aunque en 9 estudios de casos y controles sí se indica su efecto protector (Bonovas *et al.*, 2007).

## 3.4 Terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas

Las diferencias en las hormonas sexuales podrían explicar el hecho de que la proporción de mujeres premenopáusicas con CCR es menor respecto a los hombres con CCR. Esta observación llevó a investigar si la terapia hormonal posmenopáusica reduce el riesgo de CCR.

En diversos meta-análisis de estudios observacionales se muestra una asociación inversa entre el tratamiento hormonal y el riesgo de CCR en mujeres posmenopáusicas (Beral *et al.*, 1999; Grodstein *et al.*, 1999). Sin embargo, los estudios controlados aleatorizados que evalúan las variables secundarias en la incidencia de CCR no confirman ningún efecto protector. Los primeros resultados del Women's Health Initiative dan cuenta de esta asociación, sin alcanzar la significación estadística tras el ajuste (Rossouw *et al.*, 2002). En un análisis más reciente se muestra que este efecto desaparece a los 3 años del cese del tratamiento e, incluso, incrementa la incidencia de adenomas colorrectales y el riesgo de CCR (Heiss *et al.*, 2008). Los resultados del Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study muestran un efecto protector no significativo (Hulley *et al.*, 2002).

Esto coincide con la mayoría de los estudios observacionales que han demostrado una asociación inversa entre el CCR y el tratamiento hormonal de reemplazo con la combinación de estrógeno más progesterona, pero no para la terapia con estrógenos solos (Newcomb *et al.*, 2007; Tannen *et al.*, 2007). Sin embargo, cabe destacar que en un estudio reciente se observó que la terapia con estrógenos solos por tiempo prolongado se asoció con un menor riesgo de CCR, pero este efecto no se demostró con la combinación de estrógenos más progesterona (Hidebrand *et al.*, 2009).

## Resumen

### Factores de riesgo y de protección del cáncer colorrectal

- Una dieta baja en grasas no se asocia con una reducción del riesgo de CCR en la población de riesgo medio y elevado.
- El consumo de carne roja y de carne procesada se asocia con un mayor riesgo de CCR.
- La asociación entre ingesta de fibra y el CCR es controvertida. En la población de riesgo medio, el efecto protector desaparece al ajustar por otros factores de riesgo dietético. En la población de riesgo elevado, la asociación podría ser significativa en varones.
- La ingesta de frutas y vegetales se asocia, aunque no de forma significativa, con una reducción del CCR en la población de riesgo medio y en población de riesgo elevado.
- La ingesta moderada-alta de leche y productos lácteos muestra un efecto protector en el colon distal.
- La dieta rica en folato se asocia con la reducción del riesgo de CCR en población de riesgo medio, pero no la dieta rica en folato más suplementos de folato. En la población de riesgo elevado, el folato no modifica el riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales.
- La dieta rica en calcio y la dieta rica en calcio más suplementos se asocia con una reducción de riesgo de CCR en población de riesgo medio. En la población de riesgo elevado, los suplementos de calcio pueden tener un efecto protector en el desarrollo de adenomas colorrectales.
- La dieta rica en vitamina D en dosis elevadas (1.000-2.000U/día) se asocia con la reducción de riesgo de CCR en la población de riesgo medio.
- Los antioxidantes no se asocian con una reducción del riesgo de CCR en población de riesgo medio y elevado.
- El ejercicio físico ocupacional y recreativo en varones, y el ejercicio recreativo en mujeres reduce el riesgo de CCR.
- La obesidad se asocia con un mayor riesgo de CCR, sobre todo en varones. La obesidad abdominal se asocia con el riesgo de CCR en ambos sexos.
- Valores elevados de péptido C, insulina circulante y marcadores de glucemia se asocian con un incremento del riesgo de CCR.
- La ingesta de alcohol se asocia con un mayor riesgo de CCR. Esta asociación presenta un gradiente en relación con el consumo de alcohol.
- El consumo de tabaco se asocia con un mayor riesgo de CCR. El riesgo parece ser mayor para el cáncer de recto.
- En la población de riesgo medio, la administración de AAS se asocia de forma consistente con la reducción de CCR, en especial tras ser utilizado durante 10 o más años.
- La administración de AINE reduce el riesgo de CCR en población de riesgo medio y la recurrencia de adenomas colorrectales y CCR en la población de riesgo elevado, pero incrementa el riesgo de efectos adversos cardiovasculares, gastrointestinales y renales.
- La administración de estatinas no tiene un efecto beneficioso significativo en la prevención del CCR.
- El tratamiento hormonal no presenta ningún efecto protector en relación con el riesgo de CCR a largo plazo.



## RECOMENDACIONES DE PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER COLORRECTAL

B	Se debería moderar el consumo de carne roja, carne procesada y carne muy cocinada o en contacto directo con el fuego.
B	A pesar de los resultados poco concluyentes de los que se dispone, sería aconsejable promover una dieta baja en grasas y rica en fibras, frutas y vegetales.
B	Se debería promover una dieta rica en leche y productos lácteos.
B	Se considera necesaria una ingesta adecuada de folato, calcio y vitamina D en la dieta, pero estos micronutrientes no deberían administrarse en forma de suplementos para la prevención del CCR.
I	No se deben administrar suplementos de antioxidantes para la prevención del CCR.
B	Se debería aconsejar la realización de ejercicio físico y evitar el sobrepeso y la obesidad para prevenir el CCR.
B	Se debería evitar el consumo de tabaco, así como moderar el consumo de alcohol para prevenir el CCR.
D	No se debería administrar AAS ni AINEs de manera sistemática para la prevención del CCR.
D	No se debe administrar tratamiento hormonal posmenopausia para la prevención del CCR.



## Bibliografía

Abrams, J. A.; Terry, M. B; Neugut, A. I. Cigarette smoking and the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Gastroenterology* 2008; 134:617-619.

Arber, N.; Eagle, C. J.; Spicak, J. *et al.* Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 2006; 355:885-895.

Asano, T. K.; McLeod, R. S. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD004079.

Baron, J. A.; Beach, M.; Mandel, J. S. *et al.* Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:101-107.

Baron, J. A.; Sandler, R. S.; Bresalier, R. S. *et al.* A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 2006; 131:1674-1682.

Beral, V.; Banks, E.; Reeves, G.; Appleby, P. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat.* 1999; 4:191-210.

Beresford, S. A.; Johnson, K. C.; Ritenbaugh, C *et al.* Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 2006; 295:643-654.

Bertagnolli, M. M.; Eagle, C. J.; Zauber, A. G. *et al.* Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2006; 355:873-884.

Bingham, S. A.; Day, N. E.; Luben, R. *et al.* Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003; 361:1496-1501.

Bjelakovic, G.; Nagorni, A.; Nikolova, D. *et al.* Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24:281-291.

Bjelakovic, G.; Nikolova, D.; Simonetti, R. G.; Glud, C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD004183.

Bonovas, S.; Filioussi, K.; Flordellis, C. S.; Sitaras, N. M. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. *J Clin Oncol.* 2007; 25:3462-3468.

Botteri, E.; Iodice, S.; Raimondi, S.; Maisonneuve, P.; Lowenfels, A. B. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008; 134:388-395.

Chan, A. T.; Giovannucci, E. L. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138:433.

Chao, A.; Thun, M. J.; Jacobs, E. J.; Henley, S. J.; Rodriguez, C.; Calle, E. E. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1888-1896.

Cho, E.; Smith-Warner, S. A.; Ritz, J. *et al.* Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med.* 2004; 140:603-613.

Cho, E.; Smith-Warner, S. A.; Spiegelman, D. *et al.* Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96:1015-1022.

Cole, B. F.; Baron, J. A.; Sandler, R. S. *et al.* Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2007; 297:2351-2359.

Curado, M. P.; Edwards, B.; Shin, H. R.; Storm, H.; Ferlay, J.; Heanue, M.; Boyle, P. IARC Scientific Publications N<sup>o</sup> 160. Vol. IX. Lyon: IARC; 2007. Cancer incidence in five continents.



- Dai, Z.; Xu, Y. C.; Niu, L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol.* 2007; 13:4199-4206.
- Ding, E. L.; Mehta, S.; Fawzi, W. W.; Giovannucci, E. L. Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial. *Int J Cancer.* 2008; 122:1690-1694.
- Fedirko, V.; Bostick, R. M.; Flanders, W. D. *et al.* Effects of vitamin D and calcium supplementation on markers of apoptosis in normal colon mucosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2009; 2:213-223.
- Flood, A.; Peters, U.; Jenkins, D. J. *et al.* Carbohydrate, glycemic index, and glycemic load and colorectal adenomas in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Screening Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:1184-1192.
- Flossmann, E.; Rothwell, P. M. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet.* 2007; 369:1603-1613.
- Franceschi, S.; Dal Maso, L.; Augustin, L. *et al.* Dietary glycemic load and colorectal cancer risk. *Ann Oncol* 2001; 12:173-178.
- Giovannucci, E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002; 31:925-943.
- Gorham, E. D.; Garland, C. F.; Garland, F. C. *et al.* Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97:179-194.
- Gorham, E. D.; Garland, C. F.; Garland, F. C. *et al.* Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med.* 2007; 32:210-216.
- Grau, M. V.; Baron, J. A.; Sandler, R. S. *et al.* Vitamin D, Calcium Supplementation, and Colorectal Adenomas: Results of a Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1765-1771.
- Grau, M. V.; Baron, J. A.; Sandler, R. S. *et al.* Rothstein R; Mandel JS. Prolonged effect of calcium supplementation on risk of colorectal adenomas in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:129-136.
- Grodstein, F.; Newcomb, P. A.; Stampfer, M. J. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med.* 1999; 106:574-582.
- Heiss, G.; Wallace, R.; Anderson, G. L. *et al.* Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA.* 2008; 299:1036-1045.
- Hildebrand, J. S.; Jacobs, E. J. Incidence and Postmenopausal Hormone Use by Type, Recency, and Duration in Cancer Prevention Study II. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009.
- Hooker, C. M.; Gallicchio, L.; Genkinger, J. M.; Comstock, G. W.; Alberg, A. J. A prospective cohort study of rectal cancer risk in relation to active cigarette smoking and passive smoke exposure. *Ann Epidemiol.* 2008; 18:28-35.
- Howe, G. R.; Benito, E.; Castelleto, R. *et al.* Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1887-1896.
- Hulley, S.; Furberg, C.; Barrett-Connor, E. *et al.* Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002; 288:58-66.
- IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents. Weight control and physical activity. *IARC Sci Publ.* 2002.



- Koushik, A.; Hunter, D. J.; Spiegelman, D. *et al.* Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:1471-1483.
- Lanza, E.; Yu, B.; Murphy, G.; Albert, P. S.; Caan, B.; Marshall, J. R. *et al.* The polyp prevention trial continued follow-up study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and –vegetable diet on adenoma recurrence eight years after randomization. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16:1745-1752.
- Larsson, S. C.; Wolk, A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer.* 2006; 119:2657-2664.
- Levi, F.; Pasche, C.; Lucchini, F.; La Vecchia, C. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37:2091-2096.
- Liang, P. S.; Chen, T. Y.; Giovannucci, E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124:2406-2415.
- Limburg, P. J.; Vierkant, R. A.; Fredericksen, Z. S. *et al.* Clinically confirmed type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer risk: a population-based, retrospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1872-1879.
- Lin, J.; Ridker, P. M.; Pradhan, A. *et al.* Hemoglobin A1c concentrations and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 3010-3012.
- Logan, R. F.; Grainge, M. J.; Shepherd, V. C.; Armitage, N. C.; Muir, K. R. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008; 134:29-38.
- Mannisto, S.; Yaun, S. S.; Hunter, D. J. *et al.* Dietary carotenoids and risk of colorectal cancer in a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Epidemiol.* 2007; 165:246-255.
- Michaud, D. S.; Fuchs, C. S.; Liu, S.; Willett, W. C.; Colditz, G. A.; Giovannucci, E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:138-147.
- Moghaddam, A. A.; Woodward, M.; Huxley, R. Obesity and risk of colorectal cancer: a metaanalysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16:2533-2547.
- Moskal, A.; Norat, T.; Ferrari, P.; Riboli, E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer.* 2007; 120:664-671.
- Newcomb, P. A.; Zheng, Y.; Chia, V. M.; Morimoto, L. M.; Doria-Rose, V. P.; Templeton, A.; Thibodeau, S. N.; Potter, J. D. Estrogen plus progestin use, microsatellite instability, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Res* 2007; 67:7534-7539.
- Norat, T.; Bingham, S.; Ferrari, P. *et al.* Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 906-916.
- Park, Y.; Hunter, D. J.; Spiegelman, D. *et al.* Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA.* 2005; 294:2849-2857.
- Paskett, E. D.; Reeves, K. W.; Rohan, T. E. *et al.* Association between cigarette smoking and colorectal cancer in the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:1729-1735.
- Pischon, T.; Lahmann, P. H.; Boeing, H. *et al.* Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98:920-931.
- Riboli, E.; Norat, T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78:559S-569S.



- Rinaldi, S.; Rohrmann, S.; Jenab, M. *et al.* Glycosylated hemoglobin and risk of colorectal cancer in men and women, the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:3108-3115.
- Rossouw, J. E.; Anderson, G. L.; Prentice, R. L. *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 321-333.
- Rostom, A.; Dube, C.; Lewin, G.; Tsertsvadze, A.; Barrowman, N.; Code, C. *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007; 146:376-389.
- Samad, A. K.; Taylor, R. S.; Marshall, T.; Chapman, M. A. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2005; 7:204-213.
- Sandhu, M. S.; White, I. R.; McPherson, K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001; 10:439-446.
- Sanjoaquin, M. A.; Allen, N.; Couto, E.; Roddam, A. W.; Key, T. J. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer*. 2005; 113:825-828.
- Santarelli, R. L.; Pierre, F.; Corpet, D. E. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer*. 2008; 60(2): 131-144.
- Schatzkin, A.; Mouw, T.; Park, Y. *et al.* Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85:1353-1360.
- Tannen, R. L.; Weiner, M. G.; Xie, D.; Barnhart, K. Estrogen affects post-menopausal women differently than estrogen plus progestin replacement therapy. *Hum Reprod* 2007; 22:1769-1777.
- Trock, B.; Lanza, E.; Greenwald, P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:650-661.
- Van Duijnhoven, F. J.; Bueno-De-Mesquita, H. B.; Ferrari, P. *et al.* Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1441-1452.
- Wactawski-Wende, J.; Kotchen, J. M.; Anderson, G. L. *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2006; 354:684-696.
- Wallace, K.; Baron, J. A.; Cole, B. F. *et al.* Effect of calcium supplementation on the risk of large bowel polyps. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:921-925.
- Wei, E. K.; Ma, J.; Pollak, M. N.; Rifai, N.; Fuchs, C. S.; Hankinson, S. E.; Giovannucci, E. C-peptide, insulinlike growth factor binding protein-1, glycosylated hemoglobin, and the risk of distal colorectal adenoma in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:750-755.
- Weijenberg, M. P.; Mullie, P. F.; Brants, H. A.; Heinen, M. M.; Goldbohm, R. A.; van den Brandt, P. A. Dietary glycemic load, glycemic index and colorectal cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer* 2008; 122:620-629.
- Wu, K.; Platz, E. A.; Willett, W. C. *et al.* A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:1623-1631.
- Wu, K.; Willett, W. C.; Fuchs, C. S.; Colditz, G. A.; Giovannucci, E. L. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:437-446.



## Capítulo 4

# Evidencia científica y recomendaciones de prevención secundaria en los grupos de riesgo mayor (moderado y alto) de cáncer colorrectal

En el presente capítulo se analizará la evidencia científica y las recomendaciones sobre la prevención secundaria del CCR en los diferentes grupos de riesgo.

### 4.1 Cáncer colorrectal familiar, síndrome de Lynch y otros síndromes hereditarios

#### 4.1.1 Cáncer colorrectal familiar

El 25-30% de los casos de cáncer colorrectal presentan agregación familiar, donde la predisposición a desarrollar la enfermedad se encuentra aumentada (Mitchell *et al.*, 2005; Stephenson *et al.*, 1991; Slattery *et al.*, 1994). Esta predisposición es extremadamente variable, pudiendo encontrar casos donde el riesgo de desarrollar la enfermedad es muy elevado (80-100%) hasta casos donde la probabilidad es sutilmente mayor a la de la población general (Fuchs *et al.*, 1994; Johns *et al.*, 2001).

Las bases de este fenómeno son multifactoriales, influyendo en su aparición causas externas (ambientales) y genéticas (propias del individuo) de magnitudes diversas, que interactúan y determinan la mayor o menor expresión de la enfermedad en estas familias (Daley *et al.*, 2008; Dermitzakis, 2009). La historia familiar de CCR es considerada uno de los factores de riesgo de mayor peso para el desarrollo de la enfermedad.

El conjunto de rasgos y alteraciones genéticas que aumentan el riesgo de aparición de CCR es muy heterogéneo y desconocido en más de la mitad de los casos.

Estudios realizados en gran cantidad de individuos sobre la expresión o el número de copias de todo el genoma (Genome-Wide Association Studies) han logrado identificar numerosos genes y sus variantes polimórficas, que se asocian con aumentos leves del riesgo de CCR. Estas variantes suman sus efectos cuando concurren en un mismo individuo, pudiendo aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad en forma significativa según el número de variantes presentes. Aún no existen, en la actualidad, recomendaciones de prevención específicas dirigidas a estos casos que justifiquen su estudio sistemático en forma asistencial (Tenesa *et al.*, 2009; Webb *et al.*, 2009).

En el otro extremo del espectro se encuentran los distintos Síndromes de CCR Hereditario producidos por mutaciones heredables en genes puntuales, que confieren riesgos muy elevados de desarrollar la enfermedad y que, en general, se asocian también a la aparición de tumores en otros órganos. Estos casos explican aproximadamente un 25% de los CCR familiares, y cada uno de ellos posee sus propios criterios de detección, diagnóstico y prevención definidos.

Los individuos con antecedentes familiares de CCR que no cumplen con criterios específicos para sospechar que poseen algún Síndrome Hereditario en relación al CCR o que no han sido estudiados para ninguno de éstos deben igualmente ser asesorados, y su riesgo puede ser calculado en forma empírica, con el objeto de adecuar las estrategias de prevención (Dunlop, 1997; Burt, 2000; Winawer, 2003).



**Tabla 1. Riesgo de CCR según historia familiar**

Parentesco y número de afectados	RR
1 FPG	1,8-2
1 FPG	2,5
2 FPG	3,9
3 FPG	8,5
FSG	1,5-2,9

RR: riesgo relativo. / FPG: familiar de primer grado. / FSG: familiar de segundo grado.

Modificado Meta-análisis Butterworth y Baglietto.

De acuerdo a estos riesgos y teniendo en cuenta los antecedentes familiares del caso a evaluar, se resumen las estrategias sugeridas por la mayoría de las guías internacionales (Recomendación B) (Dove-Edwin *et al.*, 2005).

**Tabla 2. Estrategias de vigilancia según antecedentes familiares (Recomendación B)**

Antecedente familiar	Vigilancia	Periodicidad
FPG con CCR 50-60 años	Colonoscopia 40 años	Cada 5 años
FPG con CCR <50 años	Colonoscopia 40 años o 10 años antes del Dx más temprano	Cada 3-5 años según genealogía
FPG con CCR 60 años (#)	Colonoscopia 50 años	Cada 5 años
Dos FPG relacionados con CCR a cualquier edad	Colonoscopia 40 años o 10 años antes del Dx. más temprano	Cada 3-5 años según genealogía
Dos FSG relacionados con CCR a cualquier edad (#)	Colonoscopia 50 años	Cada 5 años
Un FSG o cualquier FTG con CCR o un FPG con adenoma (*)	Colonoscopia 50 años	Cada 10 años

FPG: familiar de primer grado. / FSG: familiar de segundo grado. / FTG: familiar de tercer grado. / CCR: cáncer colorrectal. / Dx: diagnóstico.

# Algunas guías sugieren colonoscopia desde los 40 años, cada 10 años.

\* Considerados como población general / método preferible: colonoscopia.

### Asesoramiento genético, evaluación de riesgo e implicancias

Las características clínicas relacionadas con la forma de aparición, la edad de diagnóstico y la agregación familiar permiten orientar el caso en estudio y son herramientas fundamentales para la derivación de pacientes hacia una consulta de evaluación y caracterización más exacta del riesgo (Recomendación A).

En la tabla 3 se describen los principales hallazgos clínicos que presentan los CCR hereditarios, que, por un lado, permiten diferenciarlos de los esporádicos y, por otro, constituyen elementos fundamentales de sospecha y derivación, para profundizar el estudio individual y familiar del caso (Grady, 2003; Houlston *et al.*, 1990). Éstas son pautas de alarma importantes para todo profesional dedicado al manejo del CCR en cualquiera de sus aspectos.



**Tabla 3. Pautas de sospecha clínica y derivación**

▪ Edad temprana de diagnóstico (40 - 45 años)*
▪ Adenomas ≥ 2 cm en menores de 40 años
▪ 10 adenomas colónicos (acumulativo)
▪ Dos o más afectados con CCR en la genealogía
▪ CCR en más de una generación familiar
▪ CCR múltiple (sincrónico o metacrónico)
▪ Asociación de tumores extracolónicos (útero, ovario, estómago, lesiones cutáneas, etc.)#
▪ Etnia de riesgo (por ej.: judíos asquenazí, etc.)

\* Varía según distintas recomendaciones. / # En el mismo individuo o en la genealogía.

El asesoramiento genético es el proceso mediante el cual se identifican y asesoran a individuos y familias en riesgo de poseer cáncer familiar o hereditario, abarcando la complejidad de aspectos médicos, psicosociales y éticos que caracterizan a este síndrome. Este proceso forma parte del accionar de profesionales especializados en el área de la genética oncológica, que trabajan en conjunto con un equipo multidisciplinario de profesionales (Recomendación B). Además abarca todos los pasos necesarios para la detección y seguimiento de estas familias; dentro de ellos se encuentran:

- Recabar información mediante la elaboración de la genealogía de todos los integrantes del grupo familiar, con una extensión de por lo menos tres a cuatro generaciones.
- Determinar si el cuadro familiar analizado corresponde a un determinado Síndrome de CCR hereditario.
- Evaluar los riesgos empíricos de cada individuo para desarrollar CCR u otros cánceres involucrados, así como también determinar la probabilidad de poseer una mutación causal en los genes involucrados.
- Informar al paciente sobre la posibilidad de realizar un estudio molecular de búsqueda de mutaciones y sobre todos los posibles resultados, ventajas y desventajas que éste posee, ayudando a la toma de decisión.
- Interpretar el resultado del estudio molecular en caso que éste sea realizado.
- Desarrollar una estrategia de vigilancia, prevención y/o reducción del riesgo aplicada a cada caso, teniendo en cuenta no solamente los resultados obtenidos, sino también el impacto psicológico, social y cultural que produjo en los individuos en riesgo.
- Contener y acompañar al paciente durante todo el proceso, dándole la información necesaria y ayudando a la toma de decisiones, facilitando la comunicación con los demás especialistas involucrados (oncólogos, cirujanos, gastroenterólogos, clínicos, psicoterapeutas, radiólogos, etc.).
- Educación de los individuos involucrados para favorecer el conocimiento del Síndrome y para que, de esa manera, tengan mayor adherencia a las estrategias sugeridas de prevención.
- Continuar en contacto periódico con la familia para actualizaciones de la genealogía y las novedades que puedan surgir en el área de vigilancia o tratamientos del síndrome.

En el ejercicio habitual de esta tarea están siempre presentes principios éticos tan importantes como la **confidencialidad** y la **autonomía**, que nos obligan a colocarnos en una postura no paternalista, respetando las decisiones del individuo y brindando información en forma clara y objetiva.

El temor a la **discriminación** es común en estos casos y la necesidad de contar con la **legislación** necesaria para proteger a estos pacientes es mandatoria.

Ningún estudio molecular debe ser realizado sin la firma del **consentimiento informado** del individuo, en el que consten todos los aspectos relacionados con el estudio y sus implicancias posteriores (Offit, 2007).

Es necesario contar con una estructura de **soporte psicológico** constituida por profesionales entrenados en la psicología oncológica y familiar, que ayude a los pacientes en la toma de decisiones y contenga la ansiedad generada por las distintas implicancias de la patología.



Los avances de la genética y la biología molecular en los últimos años permiten contar con herramientas valiosas capaces de modificar los patrones de herencia de enfermedades genéticas para evitar la transmisión a generaciones futuras, mediante técnicas de diagnóstico genético preimplantatorio (PGD) (NSGC, 2004).

#### 4.1.2 Síndrome de Lynch

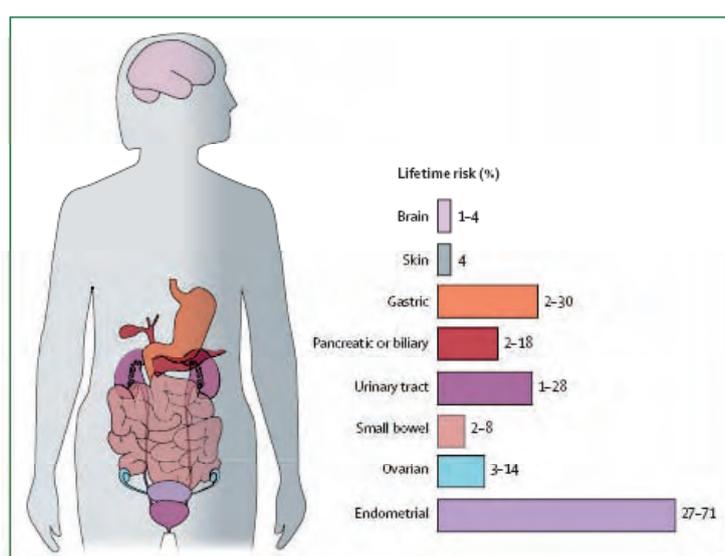
El síndrome de Lynch, también conocido como “Cáncer colorrectal hereditario no polipósico o H.N.P.C.C.”, es una enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante. A pesar de ser el cáncer colorrectal hereditario más frecuente, representa sólo el 1-3% de todos los casos de CCR (Lynch *et al.*, 2003). Está asociado a mutaciones germinales en los genes reparadores o *mismatch repair genes - M.M.R.* (MLH1 y MSH2: 80%, MSH6: 10-12%, y PMS2: 2-3%). Estos genes reparan los errores de apareamiento de bases nucleotídicas ocurridos normalmente durante la replicación del ADN; su mutación determina un estado de inestabilidad microsateletal (IMS) y la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado, considerándose ambas alteraciones marcadores fenotípicos del síndrome de Lynch (Desai *et al.*, 2008).

Un individuo portador de una mutación en uno de estos genes tiene un riesgo acumulado de 30-70% de desarrollar CCR, de 30-60% para cáncer de endometrio, de 10-15% para tumores de ovario o estómago, y un riesgo superior a la población general para tumores de vías urinarias, intestino delgado, vía biliar, cerebro (glioblastomas), páncreas y tumores cutáneos (queratoacantomas, adenomas o adenocarcinomas sebáceos de la piel) (Jenkins *et al.*, 2006; Koornstra *et al.*, 2009) (Figura 1).

Se ha observado una correlación genotipo-fenotipo en la cual los portadores de mutaciones en el MLH1 poseen mayor riesgo de CCR a edades jóvenes, en el MSH2 poseen mayor riesgo de tumores extracolónicos, en el MSH6 poseen mayor riesgo de cáncer de endometrio, y en el PMS2 presentan un menor riesgo absoluto de CCR y de cáncer de endometrio (15-20%) (Balmaña *et al.*, 2010).

Las principales características clínicas de esta entidad son: su presentación a edades tempranas (promedio: 45 años de edad), la afectación predominante del colon derecho (en el 70% de los casos), la alta incidencia de tumores colorrectales sincrónicos (10%) y metacrónicos (40%), la asociación con los tumores extracolónicos ya mencionados y la presencia de tumores con histología sugestiva de IMS –histología mucinosa, con células en anillo de sello, crecimiento medular, bajo grado de diferenciación celular, infiltración linfocitaria y/o reacción *Crohn-like*– (Cairns *et al.*, 2010).

**Figura 1. Frecuencia de tumores extracolónicos asociados al síndrome de Lynch (Koornstra *et al.*, 2009)**



## Identificación de individuos con riesgo de padecer síndrome de Lynch

A diferencia de la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Lynch no tiene un fenotipo claro que facilite la sospecha diagnóstica. Por tal motivo, se han desarrollado criterios clínicos basados en la historia personal y familiar de tumores para identificar las familias con probabilidad de padecer síndrome de Lynch (Recomendación B).

En 1989 el *International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer* propuso los criterios de Amsterdam I para unificar las características clínicas del síndrome de Lynch (Vasen *et al.*, 1991), siendo éstos modificados posteriormente para incluir el riesgo aumentado de tumores extracolónicos (criterios de Amsterdam II; Vasen *et al.*, 1999).

**Tabla 4. Criterios de Amsterdam I** (Vasen *et al.*, 1991)

- Debe haber por lo menos tres o más familiares con CCR.
- Uno debe ser familiar en primer grado de los otros dos.
- Debe haber dos generaciones sucesivas afectadas.
- Uno debe tener diagnóstico de CCR antes de los 50 años de edad,
- Debe descartarse P.A.F.

**Tabla 5. Criterios de Amsterdam II** (Vasen *et al.*, 1999)

- Debe haber por lo menos tres o más familiares con algún tumor asociado al síndrome de Lynch (CCR, cáncer de endometrio, ovario, estómago, páncreas, vía biliar, vía urinaria, cerebro, intestino delgado, glándulas sebáceas de la piel).
- Uno debe ser familiar en primer grado de los otros dos.
- Debe haber dos generaciones sucesivas afectadas.
- Uno debe tener diagnóstico de CCR antes de los 50 años de edad,
- Debe descartarse P.A.F.

La baja sensibilidad de los criterios de Amsterdam y su limitada aplicabilidad a la práctica clínica han llevado a establecer criterios menos restrictivos que permiten identificar a una mayor proporción de pacientes con síndrome de Lynch. Estos criterios fueron elaborados por un grupo de trabajo del *National Cancer Institute* en Bethesda (Rodríguez-Bigas *et al.*, 1997; Boland *et al.*, 1998) y posteriormente revisados, modificados y publicados en 2004 (Umar *et al.*, 2004). Se utilizan actualmente para identificar individuos con CCR en quienes deben realizarse los estudios moleculares específicos para confirmar o descartar la sospecha clínica (Recomendación B).



**Tabla 6. Criterios de Bethesda revisados (Umar *et al.*, 2004)**

- 1: Individuos con CCR antes de los 50 años de edad.
- 2: Presencia de CCR sincrónicos o metacrónicos, o tumores asociados al síndrome de Lynch, sin límite de edad.
- 3: CCR antes de los 60 años de edad con anatomía patológica sugestiva de IMS.\*
- 4: Individuos con CCR, y uno o más familiares de primer grado con CCR o tumor asociado, antes de los 50 años de edad.
- 5: Individuos con CCR, y 2 o más familiares de primer o segundo grado con CCR o un tumor asociado, sin límite de edad.

\* Histología mucinosa, con células en anillo de sello, crecimiento medular, bajo grado de diferenciación celular, infiltración linfocitaria y/o reacción *Crohn-like*.

### **Cribado molecular: primer paso para la confirmación de la sospecha clínica**

Una vez que se formula el diagnóstico clínico con los criterios mencionados, el mismo debe confirmarse mediante la identificación de mutaciones germinales en algún gen reparador (Recomendación B). El estudio genético implica tecnología molecular que es altamente costosa y de disponibilidad limitada, por lo que, una vez que se identifican individuos con criterios de Amsterdam –individuos con uno o más criterios de Bethesda, o mujeres con cáncer de endometrio antes de los 50 años de edad–, se realizan estudios moleculares a modo de rastreo (*screening* o cribado molecular) para seleccionar a aquellos pacientes con sospecha clínica de síndrome de Lynch que deberían someterse a un estudio genético definitivo.

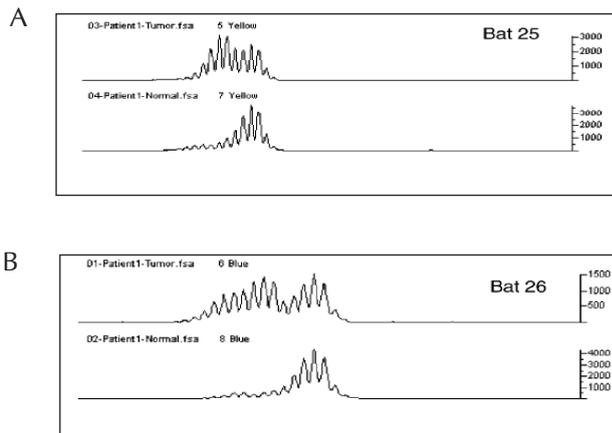
Existen dos métodos de rastreo disponibles: A. Test de inestabilidad microsatelital (IMS) y B. Estudio de la expresión inmunohistoquímica (IHQ) de las proteínas reparadoras (Hampel *et al.*, 2005).

#### **A. Inestabilidad microsatelital (IMS)**

El estudio de IMS posee una sensibilidad del 90-95% para detectar pacientes con síndrome de Lynch. El mismo se realiza comparando ADN tumoral vs. ADN normal (de tejido colónico adyacente o de leucocitos de sangre periférica), sobre un panel de 5 marcadores microsatelitales recomendados por el Panel de Bethesda. Cuando existen cambios en 2 o más marcadores en el ADN tumoral comparado con el ADN normal, el tumor se clasifica como IMS-H (*high* o alta); cuando existen cambios en 1 microsatelite se clasifica como IMS-L (*low* o baja), y cuando no existen cambios en ninguno de los 5 marcadores se clasifica como MSS (estabilidad microsatelital). Muchos de los CCR, como consecuencia de una mutación germinal en el gen MSH6, evidencian MSS (Piñol *et al.*, 2005).



**Figura 2. Análisis de IMS en ADN normal y tumoral de un paciente con CCR (Baudhuin *et al.*, 2005)**

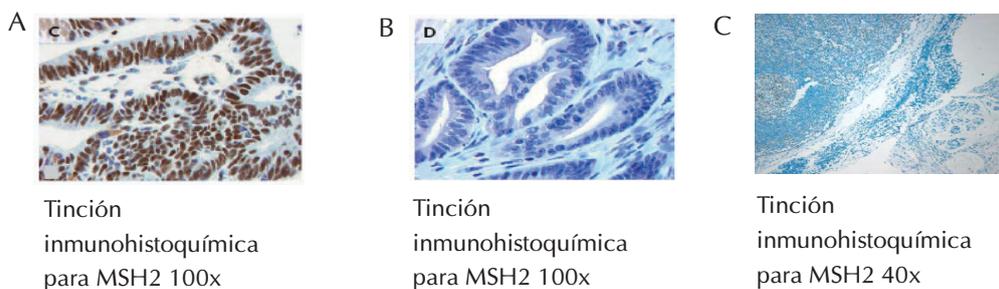


Para cada uno de los dos marcadores se muestra: en la parte superior del panel, el ADN tumoral (*patient tumor*) en comparación con el ADN de tejido colónico normal adyacente en la parte inferior (*patient normal*). El ADN tumoral evidencia inestabilidad en ambos marcadores. A: marcador mononucleótido BAT 25; B: marcador mononucleótido BAT 26.

### B. IHQ de las proteínas reparadoras

El estudio IHQ posee una sensibilidad del 90-95% para síndrome de Lynch, y se refiere a la tinción inmunohistoquímica de células de tejido tumoral en búsqueda de la expresión de las cuatro proteínas codificadas por los genes reparadores. Un estudio IHQ normal es aquel en el cual las cuatro proteínas se expresan normalmente en el tejido tumoral en comparación con el tejido colónico normal adyacente. Un estudio IHQ anormal es aquel en el cual existe un déficit de expresión de alguna de las cuatro proteínas en el tejido de CCR, y dirige el estudio genético al gen correspondiente (Piñol *et al.*, 2005). Las proteínas reparadoras suelen actuar en dímeros (MLH1/PMS2 y MSH2/MSH6); por lo tanto, si existe un déficit de expresión de MLH1/PMS2, se debe sospechar una mutación en el gen MLH1, y si existe un déficit de expresión de MSH2/MSH6, se debe sospechar una mutación en el gen MSH2 (Aarnio *et al.*, 1999) (ver luego Figura 4).

**Figura 3. Tinción IHQ de las proteínas reparadoras en CCR (Hampel *et al.*, 2005)**



**A:** expresión conservada de MSH2 en tejido de CCR, **B:** déficit de expresión de MSH2 en tejido de CCR, **C:** déficit de expresión de MSH2 en tejido de CCR (derecha y abajo), en comparación con la expresión conservada de MSH2 en tejido colónico normal circundante.

El 10-15% de los CCR esporádicos presentan inestabilidad microsatelital debido a la hipermetilación de la región promotora del gen MLH1, generalmente como consecuencia de una mutación somática del gen BRAF (la mutación V600E). Por lo tanto, cuando existe déficit de expresión de MLH1 en la IHQ, primero debe descartarse tal mutación y/o la hipermetilación del MLH1, antes de estudiar el gen MLH1. La mayoría de los CCR con déficit de expresión de MLH1 serán consecuencia de un CCR esporádico, y no del síndrome de Lynch (Piñol *et al.*, 2005).



## Comparación de ambos métodos de rastreo

Ninguno de los dos métodos posee una sensibilidad del 100%, por lo que son métodos complementarios. En aproximadamente un 5-10% de los casos, existe IMS-H con expresión conservada de las 4 proteínas, o MSS con déficit de expresión de alguna de las proteínas reparadoras. Por lo tanto, si uno realiza los dos estudios moleculares de rastreo, se aumenta la probabilidad de identificar los pacientes con riesgo de padecer síndrome de Lynch.

Sin embargo, el análisis inmunohistoquímico de las proteínas reparadoras posee varias ventajas sobre la IMS: es un método simple, no requiere un método de PCR para su realización y se hace en un laboratorio de anatomía patológica, es altamente predictivo de la IMS y más económico que la IMS. Puede detectar mutaciones por MSH6 en tumores con MSS, y al identificar la proteína alterada, dirige el análisis mutacional (ya que sugiere en qué gen se encuentra el defecto), ahorrando tiempo, esfuerzo y costo (Balmaña *et al.*, 2010).

## Algoritmo diagnóstico molecular en el síndrome de Lynch (Figura 4)

Sabemos que si se realizan ambos estudios moleculares se aumenta un 5-10% la probabilidad de detectar pacientes que deberían someterse a un estudio genético. Algunos grupos proponen realizar una “pesquisa de síndrome de Lynch” con IHQ o con IMS en todos los pacientes con CCR y mujeres con carcinoma de endometrio antes de los 50 años de edad, medida que recientemente demostró ser costo-efectiva por el *Evaluation of Genomic Applications in Prevention and Practice group from de CDC* (Julié *et al.*, 2008). Sin embargo, la mayoría de las guías americanas y europeas todavía recomiendan realizar el “screening molecular” únicamente a pacientes que cumplan criterios de Amsterdam o de Bethesda, iniciando el algoritmo con el estudio IHQ de las proteínas reparadoras, y complementando con IMS en algunos casos. El algoritmo diagnóstico molecular es el siguiente (Burt *et al.*, 2011):

1) ***Si existe expresión conservada de las cuatro proteínas reparadoras en el tejido tumoral, se debe complementar con el estudio de IMS:***

- Si el estudio de IMS clasifica el tumor como IMS-L o MSS, entonces se descarta el síndrome de Lynch, y se clasifica el CCR como esporádico.

- Si el estudio de IMS clasifica el tumor como IMS-H, entonces se sospecha una mutación germinal en alguno de los 4 genes reparadores (con IHQ normal), y se debe realizar el estudio genético de MLH1 y MSH2. Si no se encontrara ninguna mutación germinal en estos dos genes, se debe continuar con el estudio genético de MSH6 y PMS2.

2) ***Si existe déficit de expresión de alguna de las proteínas reparadoras en el tejido tumoral, la conducta a seguir depende de la proteína ausente:***

- Si existe **déficit de expresión de MLH1/PMS2 o MLH1**, corresponde realizarse el estudio de la mutación V600E del gen BRAF y/o el estudio de metilación de la región promotora del gen MLH1.

a) Si no se puede realizar el estudio de la mutación V600E del gen BRAF ni el estudio de metilación de la región promotora del gen MLH1, entonces debe realizarse el estudio genético del gen MLH1 directamente.

b) Si el estudio de mutación V600E del gen BRAF es positivo, entonces no es necesario realizar el estudio de metilación de la región promotora del gen MLH1; se confirma el CCR como esporádico con IMS y se descarta síndrome de Lynch.

c) Si el estudio de la mutación V600E del gen BRAF es negativo, se debe realizar el estudio de la región promotora del gen MLH1: si el mismo es negativo, se descarta el CCR esporádico y corresponde realizarse el estudio genético del gen MLH1; si el mismo es positivo, se confirma el CCR como esporádico con IMS y se descarta síndrome de Lynch.



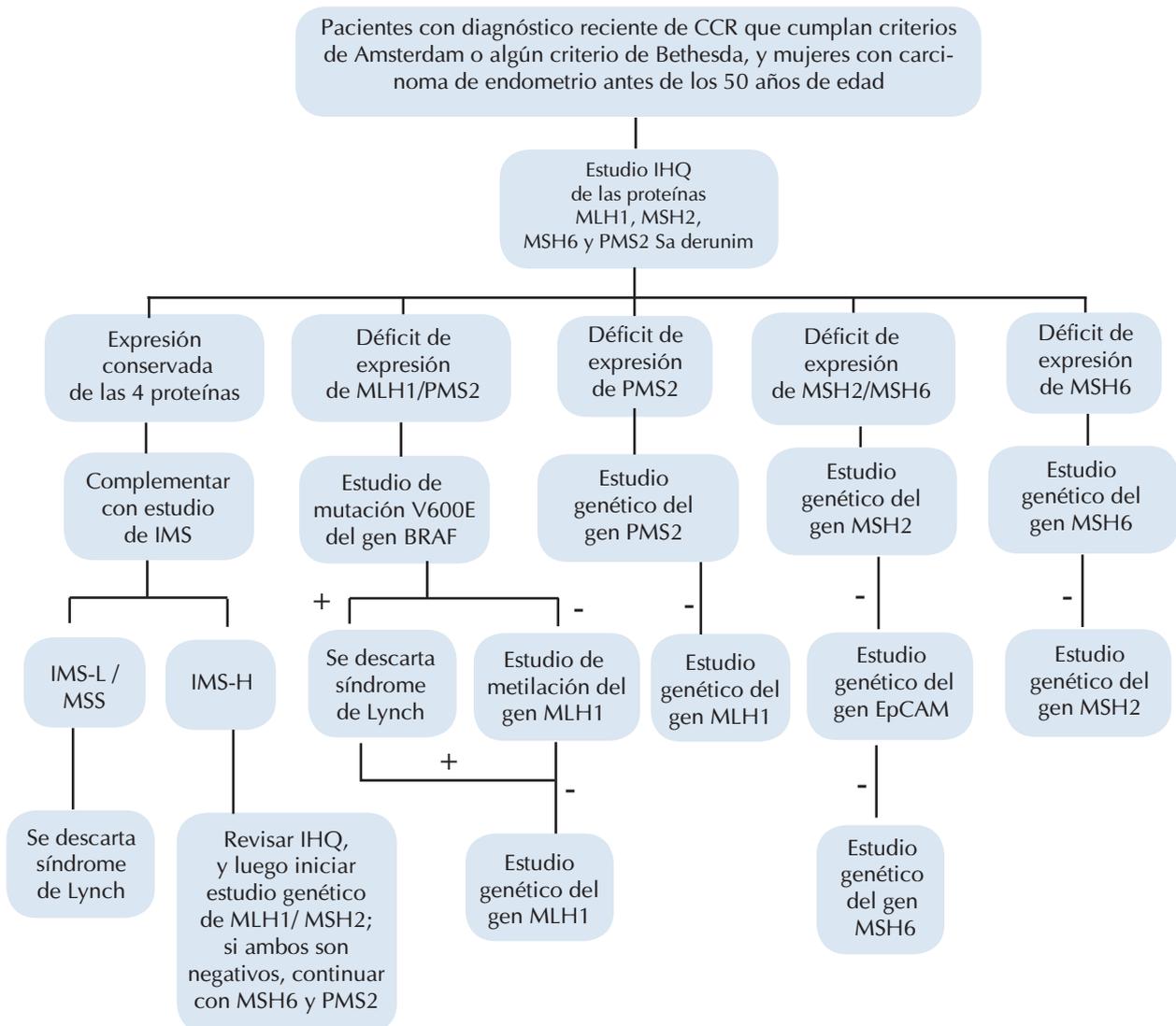
- Si existe **déficit de expresión de PMS2**, debe realizarse el estudio genético del gen PMS2. Si el mismo es negativo, entonces corresponde hacerse el estudio genético del gen MLH1.

- Si existe **déficit de expresión de MSH2/MSH6 o déficit de MSH2**, debe realizarse el estudio genético de MSH2. Si el mismo es negativo, corresponde el estudio del gen EpCAM (formalmente llamado TACSTD1). Si éste es también negativo, entonces debe hacerse el estudio genético del gen MSH6.

- Si existe **déficit de expresión de MSH6**, debe realizarse el estudio genético del gen MSH6. Si el mismo es negativo, entonces corresponde realizarse el estudio genético del gen MSH2.

3) *Si se realizó primero el estudio de IMS, y el mismo es IMS-H, entonces debería continuarse con el estudio IHQ de las 4 proteínas reparadoras. Si no se puede realizar el estudio de IHQ, entonces debería realizarse el estudio genético de MLH1 y MSH2. Si no se encontrara ninguna mutación germinal en estos dos genes, se debe continuar con el estudio genético de MSH6 y PMS2.*

Figura 4. Algoritmo diagnóstico molecular para el síndrome de Lynch (Desai *et al.*, 2008)



## Estudio genético en el síndrome de Lynch (Recomendación B)

En los casos en los que esté indicado el estudio genético, éste se hará en un miembro de la familia que esté vivo y afectado de cáncer (caso índice), mediante la extracción de sangre periférica (ADN leucocitario).

Las mutaciones responsables del síndrome de Lynch se localizan en los genes reparadores. Estas mutaciones se presentan en forma heterocigota, siendo en el 70% de los casos pequeñas mutaciones que afectan pocos nucleótidos (cambios en un nucleótido, pequeñas inserciones o deleciones), y que son detectadas mediante la ampliación y secuenciación por PCR de las regiones codificantes y de las regiones vecinas de los genes implicados (Chao *et al.*, 2008). Sin embargo, en casi un tercio de los pacientes con síndrome de Lynch, existen grandes deleciones o reordenamientos; estas mutaciones no pueden ser detectadas cuando se realiza el rastreo de mutaciones puntuales por PCR y secuenciación, y es necesario el empleo del método MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) seguido de electroforesis capilar para su detección (Bolufer Gilabert *et al.*, 2009). Por lo tanto, el estudio genético germinal completo del síndrome de Lynch incluye tanto la secuenciación del ADN como el análisis con MLPA (Balmaña *et al.*, 2010).

Una vez identificada la mutación germinal, debería realizarse el estudio genético dirigido a todos los “familiares en riesgo” (familiares de primer grado de todos los individuos afectados con CCR o tumores relacionados en la familia), reconociendo así los “portadores sanos” y posibilitando la correcta aplicación de las conductas de vigilancia en ellos.

**Tabla 7. Presencia de mutaciones germinales en los genes reparadores en función de criterios clínicos (Grady *et al.*, 2003)**

Criterios clínicos	Probabilidad de detección de mutaciones
Criterios de Amsterdam I	40-60%
Criterios de Amsterdam II	20%
Criterios de Bethesda	20-30%
CCR en pacientes <30 años	30%
CCR en pacientes <50 años con IMS	30%

### CCR familiar tipo X

Aproximadamente un tercio de las familias que cumplen criterios de Amsterdam I presentan MSS y expresión normal de las 4 proteínas en la IHQ; en estos casos, la agrupación familiar no parece deberse a mutaciones en el sistema reparador, si no que sería consecuencia de alteraciones genéticas no identificadas hasta el momento. En estas familias el riesgo de CCR es 2-3 veces mayor que en la población general, la edad al diagnóstico del CCR suele ser más avanzada y no presentan tumores extracolónicos asociados (Cairns *et al.*, 2010).

### Vigilancia endoscópica en el síndrome de Lynch

La vigilancia endoscópica del CCR es la única estrategia que demostró reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer en el síndrome de Lynch (Recomendación B). La vigilancia de los otros órganos en los cuales se pueden desarrollar los tumores asociados no ha demostrado hasta el momento una reducción del riesgo de desarrollar esas neoplasias ni de disminuir su mortalidad; todavía no está claro qué tipo de tumores extracolónicos se benefician de un programa de vigilancia, a qué edad debería comenzar la vigilancia, ni los intervalos de la misma (Recomendación I) (Koornstra *et al.*, 2009).

### Vigilancia del CCR: portadores sanos

Se recomienda una videocolonoscopia anual o cada dos años, desde los 20-25 años de edad, y anual a partir de los 40 años, a todos los individuos portadores sanos de una mutación germinal en algún gen reparador (Recomendación B). En aquellas familias en las cuales exista un individuo con CCR antes de los 25 años, se recomienda iniciar la vigilancia 2-5 años antes del diagnóstico del CCR más temprano. No hay establecido, hasta la fecha, un límite de edad en la cual se debería finalizar la vigilancia; este límite debe basarse en el estado de salud de cada individuo (Vasen *et al.*, 2007; Burt *et al.*, 2011).

Los intervalos de seguimiento varían entre los diferentes protocolos; no hay estudios que comparen los distintos intervalos, realizando algunos colonoscopias cada 3 años, y otros anualmente. Un estudio finlandés evidenció que la colonoscopia cada 3 años reducía significativamente la incidencia y la mortalidad por CCR (Jarvinen *et al.*, 2000); sin embargo, la secuencia adenoma-carcinoma parece estar acelerada en los pacientes con síndrome de Lynch, por lo que los expertos recomiendan que el intervalo entre colonoscopias no supere los 2 años para evitar los CCR de intervalo (Jong *et al.*, 2006).

No existe hasta el momento evidencia suficiente para realizar una colectomía profiláctica en individuos sanos portadores de una mutación germinal en algún gen reparador, por lo que esta medida no se recomienda en la actualidad (Recomendación D) (Balmaña *et al.*, 2011).

En los individuos en quienes el estudio mutacional dirigido resulte negativo, se descarta la presencia del síndrome de Lynch y se aconseja realizar el cribado endoscópico utilizado en individuos con riesgo promedio de CCR (Recomendación B) (Cairns *et al.*, 2010).

### Vigilancia del CCR: portadores con CCR

Los individuos con síndrome de Lynch tienen un riesgo elevado de padecer CCR sincrónicos y metacrónicos; un 16% de los pacientes con CCR desarrollarán un segundo tumor dentro de los 10 años posteriores al diagnóstico inicial (Vos tot Nederveen Cappel *et al.*, 2002). Por lo tanto, los individuos con síndrome de Lynch que hayan desarrollado CCR deben ser incluidos en un programa intensivo de vigilancia endoscópica (Recomendación B). A ellos se les ofrece una colectomía total + ileo-rectoanastomosis con rectoscopia anual *versus* una resección segmentaria y colonoscopia anual (Vasen *et al.*, 2007). En un estudio reciente, se comparó la expectativa de vida de los pacientes con síndrome de Lynch a los que se les realizaba una colectomía subtotal *versus* la de aquellos a los que se les practicaba una hemicolectomía o resección segmentaria tras detectar un CCR durante la vigilancia. Los resultados indicaron que la colectomía subtotal en pacientes menores de 47 años de edad mejoraba las expectativas de vida en 2,3 años. Por lo tanto, en pacientes con síndrome de Lynch y CCR antes de los 50 años de edad el tratamiento de elección es la colectomía subtotal (Recomendación C). Es importante destacar que en este estudio no se comparó la calidad de vida según los tipos de cirugía (Vos tot Nederveen Cappel *et al.*, 2003).

### Vigilancia en pacientes con criterios de Bethesda, IHQ normal y MSS

En los familiares de primer grado de los pacientes con CCR y algún criterio de Bethesda en quienes se haya descartado el síndrome de Lynch mediante los estudios de *screening* molecular (expresión conservada de las 4 proteínas reparadores en la IHQ y MSS), se sugiere realizar la vigilancia endoscópica según las pautas de vigilancia del CCR familiar (Cairns *et al.*, 2010) (Recomendación B).

### Vigilancia en el síndrome de CCR familiar tipo X

Se sugiere realizar una colonoscopia cada 3-5 años, iniciando 10 años antes del caso de CCR más joven, a todos los familiares de primer grado de individuos con CCR en el síndrome de CCR familiar tipo X (Cairns *et al.*, 2010).



**Tabla 8. Vigilancia endoscópica del CCR en el síndrome de Lynch (SL), en el CCR con criterios de Amsterdam y con criterios de Bethesda y MSS con IHQ normal (Cairns *et al.*, 2010)**

	Edad inicio de vigilancia	Intervalo (años)
Portadores sanos de SL	20 - 25 años	1 -2*
Portadores de SL con CCR	luego de CCR	1
Síndrome de CCR familiar tipo X	10 años antes del caso de CCR más joven	3 - 5
CCR con algún criterio de Bethesda, y MSS + IHQ normal	10 años antes del caso de CCR más joven	5

\*anual a partir de los 40 años.

#### Vigilancia del cáncer de endometrio

En mujeres con síndrome de Lynch, el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio es mayor que el riesgo de desarrollar CCR, presentando un riesgo acumulado a lo largo de la vida del 20-70%, comparado con el 3% de la población general. En series no seleccionadas de mujeres con cáncer de endometrio, aproximadamente el 1,8% de los casos se asocian al síndrome de Lynch (Vasen *et al.*, 1994).

Existen pocos estudios que han investigado la eficacia de la vigilancia ginecológica en mujeres con síndrome de Lynch; dos de ellos (Dove-Edwin *et al.*, 2002, y Rijcken *et al.*, 2003) sugieren que la ecografía transvaginal anual como única medida no detecta el carcinoma endometrial temprano. En cambio, un tercer estudio evaluó la eficacia de una ecografía transvaginal + biopsia endometrial anual, y afirma que esta medida es más efectiva que la ecografía transvaginal sola para la detección de carcinoma endometrial y lesiones premalignas en mujeres con síndrome de Lynch (Renkonen-Sinisalo *et al.*, 2006).

Por lo tanto, se recomienda una ecografía transvaginal + aspirado/biopsia endometrial anual, a partir de los 30-35 años de edad, a todas las mujeres con síndrome de Lynch, aun cuando la eficacia de esta medida sea dudosa (Recomendación C) (Burt *et al.*, 2011).

Un estudio retrospectivo observacional en mujeres con síndrome de Lynch demostró la ausencia de cáncer de endometrio y de ovario en mujeres en las cuales se realizó una histerectomía + salpingooforectomía bilateral profiláctica, comparadas con una incidencia del 33% y del 5% de cáncer de endometrio y de ovario respectivamente en mujeres en quienes no se realizó ninguna cirugía (Schmeler *et al.*, 2006). Por lo tanto, a todas las mujeres con síndrome de Lynch mayores de 45 años que hayan completado su planeamiento familiar, especialmente si van a ser sometidas a una cirugía por CCR, se les recomienda una histerectomía + salpingooforectomía bilateral profiláctica.

#### Vigilancia del cáncer gástrico

El riesgo de desarrollar cáncer gástrico en individuos con síndrome de Lynch varía ampliamente entre distintas poblaciones; entre un 2-30% (Aarnio *et al.*, 1995) presenta un alto grado de IMS y suele ser del tipo intestinal. Este tipo de adenocarcinoma se desarrolla teóricamente a través de la secuencia infección por *Helicobacter pylori*, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y displasia. Por lo tanto, la erradicación del *Helicobacter pylori* previo al desarrollo de lesiones preneoplásicas podría reducir el riesgo de desarrollar cáncer (Park *et al.*, 2000).

Se recomienda una endoscopia digestiva alta, cada 1-2 años, iniciando a los 30-35 años de edad, asociado a la erradicación del *Helicobacter pylori*, en familias con síndrome de Lynch que presenten individuos con cáncer gástrico (Vasen *et al.*, 2007; Koornstra *et al.*, 2009) (Recomendación C). Sin embargo, existe una corriente cada vez mayor de recomendar la vigilancia del cáncer gástrico en todas las familias con síndrome de Lynch, aun cuando no existan antecedentes de este tumor; aunque la evidencia para justificar esta medida es insuficiente, algunos expertos la sugieren como parte del esquema de vigilancia (Lindor *et al.*, 2006; Burt *et al.*, 2011).



### Vigilancia del cáncer de urotelio

Los pacientes con síndrome de Lynch tienen un riesgo del 12% (1-28%) de desarrollar carcinoma del tracto urinario a lo largo de su vida, especialmente de la pelvis renal y el uréter (Aarnio *et al.*, 1995). Hay pocos estudios que evalúen la eficacia de la vigilancia del carcinoma del tracto urinario en estos pacientes; el único reporte conocido evidencia una sensibilidad del 29% (Myrhuoj *et al.*, 2008). Las recomendaciones actuales difieren entre los distintos grupos: Lindor *et al.* (2006) sugiere realizar una citología urinaria anual a partir de los 30-35 años de edad en todos los individuos con síndrome de Lynch, y Vasen *et al.* (2007) sugiere una citología urinaria + ecografía abdominal/renal anual o bianual, a partir de los 30-35 años de edad, únicamente en aquellas familias en las cuales exista el antecedente de cáncer urotelial (Recomendación C).

### Vigilancia del cáncer de ovario

El riesgo de desarrollar cáncer de ovario en mujeres con síndrome de Lynch es del 7% (3-14%), comparado con el 1,4% de la población general (Watson *et al.*, 2008). Aunque algunos grupos recomiendan una ecografía transvaginal + CA 125 anual a todas las mujeres a partir de los 30-35 años de edad, la evidencia disponible no justifica la vigilancia de estos tumores (Koornstra *et al.*, 2009) (Recomendación I). Como ya se mencionó, la histerectomía + salpingooforectomía bilateral profiláctica es la única medida que ha demostrado disminuir la incidencia del cáncer de ovario en mujeres con síndrome de Lynch (Schmeler *et al.*, 2006).

### Vigilancia del cáncer de páncreas y vía biliar

El riesgo de padecer cáncer de páncreas en individuos con síndrome de Lynch es del 2-18%, un riesgo 7 veces mayor que el de la población general; el cáncer de vía biliar en estos pacientes es infrecuente (Geary *et al.*, 2008). Existen estudios en marcha que están evaluando la eficacia de la ecoendoscopia en la vigilancia del cáncer de páncreas, sin resultados conocidos todavía; por ahora, no existe ninguna recomendación para la vigilancia de estos tumores en pacientes con síndrome de Lynch (Koornstra *et al.*, 2009; Burt *et al.*, 2011).

### Vigilancia del cáncer de intestino delgado

Los pacientes con síndrome de Lynch poseen un riesgo del 4% de desarrollar adenocarcinoma de intestino delgado, 100 veces superior al de la población general. Los tumores suelen presentarse en el duodeno o yeyuno, y la mayoría de ellos presentan un alto grado de IMS (Koornstra *et al.*, 2008). Aunque algunos expertos recomiendan la vigilancia de los tumores del intestino delgado con una endocápsula cada 2-3 años, iniciando a los 30-35 años de edad (Burt *et al.*, 2011), todavía se necesitan más estudios que evalúen la eficacia de esta técnica en pacientes con síndrome de Lynch (Recomendación I).

### Vigilancia de los tumores de piel

Los tumores sebáceos de la piel (adenomas, epitelomas o carcinomas) y los queratoacantomas son prevalentes en individuos con síndrome de Lynch (10-40%): una asociación denominada síndrome de Muir-Torre (South *et al.*, 2008). Estos tumores suelen aparecer en la cara, y en la mayoría de los casos se desarrollan después del diagnóstico de otro tumor relacionado al síndrome de Lynch. Aunque no existen recomendaciones para la vigilancia de los tumores de piel, se recomienda un examen dermatológico anual y aconsejar a los pacientes que estén alertas y que consulten con rapidez ante la aparición de nuevas lesiones cutáneas (Koornstra *et al.*, 2009) (Recomendación I).

### Vigilancia de los tumores de cerebro

El riesgo acumulativo de desarrollar tumores de cerebro en pacientes con síndrome de Lynch es del 2%; los tumores más frecuentes en este contexto son los glioblastomas multiformes y los astrocitomas, y cuando aparecen en pacientes con CCR se denomina "síndrome de Turcot" (Aarnio *et al.*, 1999). Aunque presentan una baja incidencia, algunas series afirman que representan la tercera causa de muerte por cáncer en el síndrome de Lynch (de Jong *et al.*, 2006). Debido al



bajo riesgo de desarrollar tumores de cerebro, a la ausencia de métodos de vigilancia para estos tumores y a la falta de estudios que evalúen la eficacia de la vigilancia en síndrome de Lynch, no se recomienda ninguna medida hasta el momento (Koornstra *et al.*, 2009).

**Tabla 9. Epidemiología y vigilancia de tumores extracolónicos asociados al síndrome de Lynch (Koornstra *et al.*, 2009)**

Tumor asociado	Riesgo acumulado	Edad media al diagnóstico	Medida de vigilancia recomendada	Edad de inicio	Intervalo (años)
Endometrio	27-70 %	46-60	ecografía transvaginal + aspirado/biopsia endometrial	30-35	1
Gástrico*	2-30%	40-47	endoscopia digestiva alta + erradicación del <i>H. pylori</i>	30-35	1 o 2
Tracto urinario*	1-28%	49-60	citología urinaria +/- ecografía renal	25-35	0,5 o 1
Ovario	3-14%	40-47	-	-	-
Páncreas/vía biliar	2-18%	43-66	-	-	-
Intestino delgado**	2-8%	39-50	endocápsula	30-35	2 o 3
Piel	4%	50	examen dermatológico	-	1
Cerebro	1-4%	33-52	-	-	-

\*Algunos grupos sugieren realizar la vigilancia de estos tumores únicamente cuando hay antecedentes de dichos tumores en la familia.

\*\*Generalmente no recomendado.

#### 4.1.3 Síndrome constitucional de déficit del sistema reparador

El síndrome constitucional de déficit del sistema reparador o *Constitutional MMR-Deficiency syndrome (CMMR-D syndrome)*, también llamado síndrome de Lynch III, es una variante muy infrecuente del síndrome de Lynch, en la cual existen mutaciones germinales homocigotas (bialélicas) o heterocigotas compuestas en algún gen reparador (siendo el PMS2 el más frecuentemente afectado). Estas mutaciones predisponen a desarrollar CCR, tumores de cerebro, tumores del sistema hematopoyético (leucemias y linfomas) y de endometrio a edades más tempranas (en las primeras tres décadas de la vida) e inclusive a edades pediátricas; aunque infrecuente, también se han observado tumores de intestino delgado y de la vía urinaria en estos pacientes (Wimmer *et al.*, 2008). Muchos de los pacientes con *CMMR-D syndrome* presentan características de la neurofibromatosis tipo 1, especialmente las “manchas café con leche o CALM” en la piel, que suelen tener márgenes irregulares. Por lo tanto, es muy importante examinar la piel de pacientes muy jóvenes con tumores gastrointestinales o adenomas colónicos para descartar este síndrome (De Vos *et al.*, 2006).

En el *screening* molecular de estos pacientes se observa, generalmente, IMS-H en tejido tumoral y en tejido normal, y déficit de la expresión de alguna de las cuatro proteínas reparadoras, tanto en el tejido de CCR como en la mucosa colónica adyacente normal. En esos casos, el algoritmo diagnóstico debe completarse con el estudio genético del gen reparador correspondiente, como en el resto de los pacientes con síndrome de Lynch. Muchos de estos pacientes suelen ser erróneamente diagnosticados como PAF; por lo cual cuando no se encuentran mutaciones germinales en el gen APC o MUTYH en pacientes jóvenes con adenomas colónicos y/o CCR, debería considerarse el estudio genético de los genes reparadores (Durno *et al.*, 2005).

Hasta la actualidad, se han reportado 56 familias en la literatura médica mundial con 105 portadores de mutaciones bialélicas del gen PMS2. En la última revisión del tema (Herkert *et al.*, 2011) se



sugieren, además de las medidas de vigilancia preestablecidas para pacientes con síndrome de Lynch, las siguientes medidas: ecografía abdominal-renal anual +/- tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis anual, laboratorio completo con hemograma anual, videoendoscopia digestiva alta anual y estudio anual del intestino delgado mediante una video-cápsula. La edad de inicio de estas medidas y su eficacia son inciertas.

**Figura 5. IHQ en un paciente con una mutación bialélica del gen PMS2 (Herkert *et al.*, 2011)**



**A:** Tejido de CCR con ausencia de expresión de PMS2. **B:** Mucosa colónica normal adyacente (control interno), también con ausencia de expresión de PMS2.

### **Quimiopreención en síndrome de Lynch**

Un estudio randomizado doble ciego reciente demostró sustancial beneficio en el uso de aspirina sobre la incidencia de cáncer colorrectal en pacientes con síndrome de Lynch, seguidos por un período medio de 55 meses (Burn *et al.*, 2011).

Son necesarios más estudios que evalúen la dosis óptima del fármaco y el tiempo de duración de la intervención.



## Bibliografía

Aarnio, M.; Mecklin, J. *et al.* Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) síndrome. *Int J Cancer* (1995): 430-33.

Aarnio, M; Sankila, R. *et al.* Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* (1999): 214-18.

Asociación Española de Gastroenterología; Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; Centro Cochrane Iberoamericano. Prevención del Cáncer Colorectal. Guía de Práctica Clínica. Barcelona, 2009.

Balmaña, J.; Castells, A.; Cervantes, A. Familial Colorectal Cancer Risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2010 (21) supl 5.

Balmaña, J.; Castells, A. *et al.* Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncology* (2010): 78-81.

Baudhuin, L.; Burgart, L. *et al.* Use of microsatellite instability and immunohistochemistry testing for the identification of individuals at risk for Lynch syndrome. *Familial Cancer* (2005): 255-265.

Boland, C.; Thibodeau, S. *et al.* A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* (1998): 5248-5257.

Bolufer Gilabert, P.; Cuevas Cuerda, D. *et al.* Guía de práctica clínica en cáncer hereditario. Plan oncológico Comunitat Valenciana (2009): 61-77.

Burn, J.; Bishop, T. *et al.* Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* (2008): 2567-2578.

Burn, J.; Gerdes, A. M.; Macrae, F.; Mecklin, J. P.; Moeslein, G.; Olschwang, S.; Eccles, D.; Evans, D.G.; Maher, E. R.; Bertario, L.; Bisgaard, M. L.; Dunlop, M. G.; Ho, J. W.; Hodgson, S. V.; Lindblom, A.; Lubinski, J.; Morrison, P. J.; Murday, V.; Ramesar, R.; Side, L.; Scott, R. J.; Thomas, H. J.; Vasen, H. F.; Barker, G.; Crawford, G.; Elliott, F.; Movahedi, M.; Pylvanainen, K.; Wijnen, J. T.; Fodde, R.; Lynch, H. T.; Mathers, J. C.; Bishop, D. T.; on behalf of the CAPP2 Investigators. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011. Oct 27.

Burt, R.; Giardiello, F. *et al.* *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9:1238-1290.

Burt, R. W. Colon cancer screening. *Gastroenterology*. 2000; 119:837.

Byers, T.; Levin, B.; Rothenberger, D.; Dodd, G. D.; Smith, R. A. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. American Cancer Society Detection and Treatment Advisory Group on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin*. 1997; 47:154.

Cairns, S.; Scholefield, J. *et al.* Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* (2010): 666-689.

Chao, E.; Velasquez, J. *et al.* Accurate classification of MLH1/MSH2 missense variants with multivariate analysis of protein polymorphisms-mismatch repair (MAPP-MMR). *Human mutation* (2008): 852-860.



Daley, D.; Lewis, S.; Platzer, P. *et al.* Identification of susceptibility genes for cancer in a genome-wide scan: results from the colon neoplasia sibling study. *Am J Hum Genet* 2008; 82:723.

De Jong, A.; Hendriks, Y. *et al.* Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology* (2006): 665-671.

De Vos, M.; Hayward, B. *et al.* PMS2 mutations in childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* (2006): 358-361.

Dermitzakis, E. T.; Clark, A. G. Genetics. Life after GWA studies. *Science* 2009; 326(5950):239.

Desai, T.; Barkel, D. Syndromic Colon Cancer: Lynch Syndrome and Familial Adenomatous Polyposis. *Gastroenterol Clin N Am* 37 (2208): 47-72.

Dove-Edwin, I.; Boks, D. *et al.* The outcome of the endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* (2002): 1708-1712.

Dove-Edwin, I.; Sasieni, P.; Adams, J.; Thomas, H. J. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ*. 2005; 331:1047.

Dunlop, M. G.; Campbell, H. Screening for people with a family history of colorectal cancer. *BMJ* 1997; 314:1779.

Durno, C.; Aronson, M. *et al.* Family history and molecular features of children, adolescents, and young adults with colorectal carcinoma. *Gut* (2005): 1146-1150.

Fuchs, C. S.; Giovannucci, E. L.; Colditz, G. A. *et al.* A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331:1669.

Geary, J.; Sasieni, P. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Fam Cancer* (2008): 163-172.

Genetic Cancer Risk Assessment and Counseling: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Gen Couns* 2004 (13).

Grady, W. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology* (2003): 1574-1594.

Grady, W. M. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology* 2003; 124: 1574.

Hampel, H.; Frankel, W. *et al.* Screening for the Lynch Syndrome (hereditary non polyposis colorectal cancer. *N Eng J Med* (2005): 1851-1860.

Herkert, J.; Niessen, R. *et al.* Paediatric intestinal cancer and polyposis due to bi-allelic PMS2 mutations: case series, review and follow-up guidelines. *Eur J Cancer* (2011): 965-982.

Houlston, R. S.; Murday, V.; Harcopos, C. *et al.* Screening and genetic counselling for relatives of patients with colorectal cancer in a family cancer clinic. *BMJ* 1990; 301:366.



- Jarvinen, H.; Aarnio, M. *et al.* Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterol* (2000): 829-834.
- Jasperson, K.; Tuohy, T.; Neklason, D.; Burt, R. Hereditary and Familial Colon Cancer. *Gastroenterol* 2010 (138).
- Jenkins, M.; Baglietto, L. *et al.* Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2006): 489-498.
- Johns, L. E.; Houlston, R. S. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:2992.
- Jong, A.; Hendriks, Y. *et al.* Decrease in mortality in Lynch Syndrome families because of surveillance. *Gastroenterol* (2006): 665-671.
- Julié, C.; Trésallet, C. *et al.* Identification in daily practice of patients with Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer): Revised Bethesda guidelines-based approach versus molecular screening. *Am J Gastroenterol* (2008): 2825-2835.
- Koornstra, J.; Kleibeuker, J. *et al.* Small-bowel cancer in Lynch syndrome: is it time for surveillance? *Lancet Oncol* (2008): 901-905.
- Koornstra, J.; Mourits, M. *et al.* Management of extracolonic tumours in patients with Lynch Syndrome. *Lancet Oncol* (2009): 400-408.
- Lindor, N.; Petersen, G. *et al.* Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* (2006): 1507-1517.
- Lynch, H. T.; de la Chapelle, A. Hereditary Colorectal Cancer. *N Engl J Med* (2003): 919-932.
- Mitchell, R. J.; Campbell, H.; Farrington, S. M. *et al.* Prevalence of family history of colorectal cancer in the general population. *Br J Surg* 2005; 92:1161.
- Myrhoj, T.; Andersen, M. *et al.* Surveillance for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. *Fam Cancer* (2008): 303-307.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology: colorectal cancer screening. V.1.2011. Available at: <http://www.nccn.org>.
- Noe, M.; Schroy, P.; Demierre, M. F.; Babayan, R.; Geller, A. C. Increased cancer risk for individuals with a family history of prostate cancer, colorectal cancer, and melanoma and their associated screening recommendations and practices. *Cancer Causes Control*. 2008; 19: 1.
- Offit, K.; Thom, P. Ethical and Legal Aspects of Cancer Genetic Testing. *Sem Oncol* 2007.
- Park, Y.; Shin, K. *et al.* Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res* (2000): 2994-2998.
- Piñol, V.; Castells, A. *et al.* Accuracy of the revised Bethesda guidelines microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary non polyposis hereditary colorectal cancer. *JAMA* (2005): 1986-1994.



Renkonen-Sinisalo, L.; Butzow, R. *et al.* Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* (2006): 821-824.

Rijcken, F.; Mourits, M. *et al.* Gynecologic surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* (2003): 74-80.

Rodriguez-Bigas, M.; Boland, C. *et al.* Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* for (1997): 1758-1762.

Schmeler, K.; Lynch, H. *et al.* Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* (2006): 261-269.

Slattery, M. L.; Kerber, R. A. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86:1618.

South, C.; Hampel, H. *et al.* The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer* (2008): 277-2781.

Stephenson, B. M.; Finan, P. J.; Gascoyne, J. *et al.* Frequency of familial colorectal cancer. *Br J Surg* 1991; 78:1162.

Tenesa, A.; Dunlop, M. G. New insights into the aetiology of colorectal cancer from genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 2009; 10:353.

Tenesa, A.; Farrington, S. M.; Prendergast, J. G. *et al.* Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. *Nat.*

Umar, A.; Boland, C. *et al.* Revised Bethesda Guidelines for Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* (2004): 261-268.

Vasen, F.; Medin, J. *et al.* The International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* (1991): 424.

Vasen, F.; Watson, P. *et al.* New clinical criteria for hereditary colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* (1999): 1453-1456.

Vasen, H.; Moslein, G. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer). *J Med Genet* (2007): 353-362.

Vasen, H.; Watson, P. *et al.* The epidemiology of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* (1994): 1675-1678.

Vos tot Nederveen Cappel, W.; Buskens, E. *et al.* Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* (2003): 1752-1755.

Vos tot Nederveen Cappel, W.; Nagengast, F. *et al.* Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* (2002): 1588-1594.

Watson, P.; Vasen, H. *et al.* The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J cancer* (2008): 444-449.



Webb, E.; Broderick, P.; Lubbe, S.; Chandler, I.; Tomlinson, I.; Houlston, R. S. A genome-wide scan of 10 000 gene-centric variants and colorectal cancer risk. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1507.

Wimmer, K.; Etzler, J. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome: have we so far seen only the tip of an iceberg? *Hum Genet* (2008): 105-122.

Winawer, S.; Fletcher, R.; Rex, D. *et al.* Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124:544.



## 4.2 Poliposis adenomatosa familiar y otras poliposis colónicas

### 4.2.1 Poliposis adenomatosa familiar (PAF)

La poliposis adenomatosa familiar es una enfermedad hereditaria ocasionada por mutaciones germinales en el brazo largo del cromosoma 5, en el gen APC. Tiene una incidencia de 1:10.000/20.000 habitantes (Asociación Española de Gastroenterología, 2009; Cairns, 2010).

Se caracteriza por la presencia de cientos de pólipos adenomatosos colorrectales con un riesgo de cáncer a dicho nivel cercano al 100% de no mediar un diagnóstico y tratamiento precoz. Es responsable de menos del 1% de todos los cánceres colorrectales (CCR). Si bien la mutación genética es portada desde el nacimiento, el desarrollo de pólipos suele iniciarse en la pubertad, mientras que los síntomas suelen aparecer en la tercera década de la vida y el desarrollo de CCR entre los 30 y los 35 años (Church *et al.*, 2003).

Se transmite en forma autosómica dominante. La mutación responsable se detecta en el 70 al 90% de los casos. Alrededor del 15 al 40% de los pacientes con PAF clínica e histológicamente certificada no tienen antecedentes familiares, produciéndose los mismos por mutaciones de novo (Cairns, 2010).

Se denomina **caso índice** al paciente con diagnóstico de PAF que nos consulta inicialmente y se considera **individuo en riesgo** a aquel que tiene la posibilidad de ser portador de la mutación (familiares de primer grado: padres, hijos y hermanos).

Al ser una mutación germinal, la misma estará presente en todas las células del organismo, lo que podrá dar lugar al desarrollo de manifestaciones extracolónicas. Entre los órganos que pueden estar afectados se destaca por su frecuencia el duodeno, el cual de no mediar un tratamiento oportuno evolucionará a cáncer en el 5% de los pacientes. El estómago también puede presentar pólipos (en general de tipo hiperplásicos –pólipos glandulares fúndicos–) pero con mínimo riesgo de malignidad. Se observan tumores desmoides en el 10 al 15% de los casos, son lesiones benignas del tejido conectivo pero constituyen un grave problema cuando adquieren gran tamaño o comprometen órganos vecinos. Existe también mayor riesgo de tumores de tiroides (2%), hígado (1%) y cerebro (<1%).

Hasta hace pocos años se consideraba al síndrome de Gardner (pólipos colorrectales, duodenales, osteomas y tumores de partes blandas), al síndrome de Turcot (afectación colorrectal y tumores del sistema nervioso central, generalmente gliomas malignos o meduloblastomas) y a la poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA) como entidades distintas de la PAF; el conocimiento de las mutaciones que le dan origen han demostrado que son variantes fenotípicas de la misma enfermedad (Vasen *et al.*, 2008; Asociación Española de Gastroenterología, 2009).

Existen, como en el cáncer esporádico, estrategias tanto de prevención, dirigidas a disminuir la incidencia de CCR, como de detección precoz de las neoplasias –siendo esta enfermedad el mejor modelo de prevención de CCR, hecho demostrado por múltiples publicaciones–. Dentro de las estrategias preventivas contamos con:

- Registros de CCR hereditario.
- Pesquisa endoscópica.
- Estudio genético.
- Cirugía oportuna.
- Vigilancia y manejo de las manifestaciones extracolónicas.

#### Organización de un registro (Recomendación B) (Cairns, 2010)

Un registro es una base de datos en donde se consignan todos los detalles de la historia clínica de los pacientes con diagnóstico de PAF, identificando e incorporando en ella también a todos los familiares directos en riesgo, para coordinar la pesquisa correspondiente a cada caso en particular. Es llevado adelante por un equipo multidisciplinario que incluye:

Director  
Coordinador  
Secretaria



Consejero genético  
Psicólogos  
Patólogos  
Gastroenterólogos  
Coloproctólogos  
Cirujanos  
Oncólogos

*Objetivos:*

Prevención y tratamiento del cáncer colorrectal.  
Prevención y tratamiento de otros tumores.

*Funciones:*

Mantener una base de datos actualizada.  
Realizar reuniones familiares periódicas.  
Educación médica y familiar.  
Brindar soporte psicofamiliar.  
Coordinar pruebas diagnósticas de pacientes y familiares en riesgo.  
Ordenar el seguimiento adecuado.  
Ofrecer tratamiento quirúrgico oportuno.  
Proveer consejos y soporte individual y familiar.

Desde sus inicios en 1925, con la confección del primer registro, se ha demostrado que su correcta implementación produce una disminución tanto de la incidencia como de la prevalencia de CCR (Bullow, 2003; Obrador, 2002).

Por estos motivos los pacientes deberían ser evaluados y seguidos en centros especializados en estas patologías en el contexto de registros (Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades, 2010).

#### 4.2.1.1 Vigilancia y control de los pólipos colónicos

**Pesquisa endoscópica e indicación de cirugía en PAF (rectosigmoidea) (Recomendación B)** (Burt, 2010; Levin, 2008; Half, 2009) (Gualdrini *et al.*, 2005)

Se debe realizar endoscopia rectosigmoidea anual a partir de los 10-12 años de edad hasta los 35 años, y luego se continúa cada 5 años hasta los 60 años, a los individuos en riesgo, indicando el tratamiento quirúrgico si el resultado del estudio es positivo.

En aquellos pacientes en los que se demora el tratamiento quirúrgico profiláctico, se indica realizar videocolonoscopia anual hasta programar la cirugía (Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades, 2010; Vasen *et al.*, 2008; Cairns, 2010).

**Pesquisa mediante estudio genético (Recomendación B)** (Burt, 2010; Levin, 2008; Half, 2009)

Si bien no hay en la actualidad ningún trabajo prospectivo controlado acerca de la utilidad del análisis genético en la pesquisa y seguimiento de las familias con PAF, su recomendación se basa en estudios observacionales y en consensos de expertos (Rex, 2009; Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades, 2010).

En el caso de contar con la posibilidad de hacer el análisis genético para determinar las mutaciones responsables de la PAF, éste debe realizarse en el contexto de un grupo de trabajo con experiencia en asesoramiento genético (Bonis *et al.*, 2011) y en el soporte psicológico luego del mismo. Se debe realizar la secuenciación completa del gen APC, en un primer momento, a los pacientes con diagnóstico clínico histopatológico de PAF; si en ellos se halla la mutación, el estudio podrá ampliarse al resto de los familiares en riesgo (familiares de primer grado: padres, hijos y hermanos). Si la mutación no es hallada, se debe efectuar la búsqueda de mutaciones en el gen MUTYH. Si ambos son informados como negativos, se debe tomar al test genético como NO INFORMATIVO, por lo tanto, no estará indicado realizarlo a los familiares en riesgo, debiendo en estos casos efectuar pesquisa endoscópica de la familia.



En aquellos casos en los que se conoce la mutación familiar, el análisis podrá realizarse a todos los familiares de primer grado del caso índice; si en ellos se detecta la mutación, desarrollarán invariablemente la enfermedad, mientras que si no la presentan tendrán el mismo riesgo que la población general de desarrollar CCR. En los niños, el análisis genético se sugiere a partir de los 10-12 años, no se recomienda su implementación antes de esa edad ya que no cambiaría el manejo clínico y podría ocasionar problemas de índole emocional en las familias.

Cuando el análisis genético no fuera posible de realizarse porque no se encuentra disponible, o por no haber ningún familiar portador vivo o con diagnóstico clínico patológico de PAF, también se realiza la pesquisa endoscópica de los individuos en riesgo.

El tratamiento quirúrgico en la PAF está indicado para evitar el desarrollo de cáncer colorrectal, por lo tanto, una vez diagnosticada la enfermedad, con la aparición de los pólipos, la cirugía debe ser indicada (Recomendación B). En los enfermos que se encuentran en la segunda década de la vida y que presentan escasos pólipos menores de 5mm, la cirugía puede ser diferida hasta períodos de recesos escolares o vacaciones (Bonis, 2011; Cairns, 2010; Al Sukhni, 2008).

Las alternativas para encarar el tratamiento quirúrgico son:

- 1- Coloproctectomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal.
- 2- Colectomía total con ileorrectoanastomosis –IRA.
- 3- Coloproctectomía + ileostomía definitiva.

#### 1. Coloproctectomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal

Este procedimiento está indicado en pacientes con gran afectación rectal, cáncer de recto curable, necesidad de proctectomía luego de una anastomosis ileorrectal o en pacientes con mutaciones en el exón 15.

Es la operación de elección, pues los trabajos que comparan los resultados de esta cirugía con la ileorrectoanastomosis (IRA) no encuentran diferencias significativas en lo que respecta a morbilidad y resultados funcionales.

Luego de la proctocolectomía con confección de reservorio ileal, se deben efectuar controles endoscópicos anuales del *pouch*, ya que existiría un mayor riesgo de desarrollar adenomas en el reservorio, aunque el riesgo de transformación maligna parecería ser bajo (Recomendación B) (Bonis, 2011; Desai, 2008; Cairns, 2010).

#### 2. Colectomía total con ileorrectoanastomosis (IRA)

La IRA se encuentra indicada en casos con recto poco afectado –evaluado por un coloproctólogo experto en PAF y si es posible de control endoscópico– y en pacientes con un cáncer de colon avanzado (Desai, 2008; Bonis, 2011).

La indicación de esta cirugía al igual que la anterior está siendo influenciada por el desarrollo en el campo genético, ya que la localización en un determinado codón podría permitir inferir el grado de afectación rectal. Se ha visto que el riesgo de proctectomía luego de IRA es 8,4 veces mayor en los codones 1309 y 1328 que en los codones fuera del exón 15. Bertario y cols. demostraron un incremento del riesgo de cáncer de recto relacionado con la mutación entre los codones 1250 y 1464 (localización de la poliposis florida).

Luego de la colectomía se debe efectuar el control del recto remanente debido al riesgo de desarrollar cáncer a dicho nivel (Recomendación B) (Graziano *et al.*, 1997), el cual varía de un 12 a un 29% (Cairns, 2010). El intervalo entre estudios será de 1-2 años y se sugiere resear todos aquellos pólipos >5mm. Se recomienda también realizar biopsias de la mucosa para detectar la presencia de focos de displasia.

Si un paciente con IRA desarrolla un número elevado de pólipos rectales, quedan como alternativas quirúrgicas la realización de una proctectomía con reservorio ileal o con ileostomía definitiva, dependiendo de la edad, continencia y de las preferencias personales.



### 3. Coloproctectomía + ileostomía

Las indicaciones para indicar este tipo de cirugía incluyen el cáncer de recto que invade esfínteres, incapacidad de realizar un reservorio ileal con anastomosis ileoanal (Desai, 2008) (tumor desmoide de mesenterio o resección previa de intestino delgado, u otras comorbilidades severas, como alteraciones esfintéricas, enfermedad anal).

Tiene también indicación en los pacientes que prefieren este tipo de cirugía o en aquellos en los que el seguimiento endoscópico de por vida no es factible.

#### 4.2.1.2 Vigilancia y control de las manifestaciones extracolónicas

##### Vigilancia tracto digestivo alto y manejo de pólipos duodenales (Recomendación B)

El desarrollo de adenomas duodenales en PAF alcanza al 90% de los casos, tienden a localizarse rodeando la ampolla de Vater, y en casi el 50% de los casos una ampolla visiblemente normal puede ser adenomatosa, siendo el riesgo de cáncer periampular del 3 al 5% (Cairns, 2010).

La severidad del compromiso duodenal puede ser clasificada de acuerdo al número de pólipos, el tamaño, la histología y el grado de displasia (estadificación de Spiegelman).

El tratamiento incluye: procedimientos endoscópicos con láser, electrocauterio, argón plasma o escisión con electrobisturí. Aquellos pólipos mayores a 1cm, con alto grado de displasia, ulceración o componente vellosa, deben ser resecados (Al-Sukhni, 2008). La resección local tiene un rol importante en el tratamiento de las lesiones grandes y/o con displasia severa. La indicación de duodenopancreatectomía radical para lesiones benignas es controvertida, pero es curativa para los cánceres tempranos. El tratamiento con Sulindac no ha probado ser aún totalmente efectivo en el tratamiento de los pólipos duodenales, como tampoco la terapia antiácida ni el uso de calcio y calciferol.

Leggett y cols. han descripto recientemente una mutación familiar en el codón 1520, que se caracteriza por una afectación importante colónica y una severa adenomatosis duodenal. Otra localización de afectación severa gastroduodenal es el exón 4, aunque la asociación entre el genotipo y la afectación duodenal aún continúa siendo poco conocida (Brosens, 2005).

En una revisión del año 2006 efectuada por el Registro del Hospital St Mark's y el Registro Danés (Gallagher, 2006; Vasen, 2008), se sugieren las siguientes conductas según el estadio de Spiegelman (Tabla 1):

- o Estadio 0: endoscopia de visión lateral incluyendo biopsias con un intervalo de 5 años.
- o Estadio I: endoscopia de visión lateral incluyendo biopsias con un intervalo de 5 años.
- o Estadio II: endoscopia de visión lateral incluyendo biopsias con un intervalo de 2-3 años. En aquellos casos con displasia de bajo grado se debe considerar la participación en trabajos de quimioprevención.
- o Estadio III: endoscopia de visión lateral incluyendo biopsias con un intervalo de 1-2 años. Quimioprevención con Celecoxib 800mg/día. Considerar terapia endoscópica. En aquellos casos con displasia de bajo grado, se debe considerar la participación en trabajos de quimioprevención.
- o Estadio IV: ecoendoscopia y tomografía axial computada. Enviar a un centro especializado para evaluar la necesidad de una duodenopancreatectomía con preservación de píloro. Continuar con el seguimiento endoscópico y la quimioprevención +/- resección endoscópica en los casos inoperables.

#### Sistema de estadificación de Spiegelman para neoplasia duodenal

Estadio	Puntos	Intervalo de pesquisa
0	0	4 años
I	1-4	3 años
II	5-6	2 años
III	7-8	1 año
IV	9-12	Cirugía / 6 meses

Características	Puntos
Número de pólipos:	
1-4	1
5-20	2
Más de 20	3
Tamaño de los pólipos en mm:	
1-4	1
5-20	2
Más de 20	3
Histología:	
Tubular	1
Tubulovelloso	2
Velloso	3
Displasia:	
Media	1
Moderada	2
Severa	3

### Control de los adenomas de intestino delgado

No es frecuente hallar adenomas en el intestino delgado, aunque pequeñas lesiones pueden ser encontradas en ileostomías y también en la inspección de rutina de los reservorios ileales. Todos los casos de adenocarcinomas reportados en la ileostomía fueron muchos años después de la proctectomía con una media de 20 años. La incidencia de neoplasia en los reservorios pélvicos no es conocida, pero se debe realizar seguimiento endoscópico de los mismos (Collia, 2008).

### Control de los tumores desmoides

Tumor histológicamente benigno (pero que por su comportamiento y localización puede tener consecuencias malignas, como oclusión intestinal, compresión ureteral y/o vascular que pueden llevar a la muerte), con una incidencia en PAF del 3,5-29% (mientras que en la población general es de 2-5 casos en 1.000.000). Usualmente se presentan como masas de crecimiento lento que sólo causan síntomas si involucran u obstruyen estructuras adyacentes.

Los tumores desmoides pueden ser extraabdominales, de la pared abdominal e intraabdominales. La mayoría de los asociados a PAF ocurren en el mesenterio del intestino delgado o en el retroperitoneo (80-95%).

Pueden ser múltiples en combinación con desmoides de la pared abdominal y en el 80% de los casos, secundarios a una cirugía abdominal. Aproximadamente el 25% son diagnosticados antes de una cirugía abdominal, el 75% restante puede ser relacionado con el trauma quirúrgico abdominal, 1 o 2 años luego de la colectomía.

En los tumores de la pared abdominal, el tratamiento es la resección quirúrgica. No hay un tratamiento simple para los desmoides intraabdominales, ya que la resección, de ser posible, tiene recidivas del 20 al 80%.

En el año 2005, varios registros enrolados en el Grupo Colaborativo de las Américas de Cáncer Colorrectal (Church, 2008) formularon una clasificación de desmoides intraabdominales con el fin de mejorar el tratamiento (Recomendación C):

- Estadio I: tumores desmoides asintomáticos, menores de 10cm de diámetro máximo y sin crecimiento (*estos tumores pueden ser controlados o tratados con drogas antiinflamatorias no esteroideas –AINEs–. Si son encontrados durante una laparotomía y son fáciles de remover, la resección es una opción*).
- Estadio II: tumores poco sintomáticos, menores de 10cm y sin crecimiento (*si pueden ser resecados con mínimas secuelas, la resección es lo mejor; si son irreseccables, se puede indicar tamoxifeno o raloxifeno asociado a AINEs*).



- Estadio III: tumores moderadamente sintomáticos o con obstrucción intestinal o ureteral, o de 10 a 20cm, o de crecimiento lento –crece menos de 50% del diámetro en 6 meses– (AINEs, tamoxifeno, raloxifeno y vimblastina/metotrexate; si a pesar del tratamiento continúan creciendo, se puede indicar adriamicina/dacarbazina).
- Estadio IV: tumores con síntomas severos, o de más de 20cm, o de crecimiento rápido, o que causan complicaciones que ponen en riesgo la vida, tales como: sepsis, perforación o hemorragia (quimioterapia antineoplásica, radiación y, en casos de complicaciones, resecciones quirúrgicas extremas).

### Control de tumores de tiroides

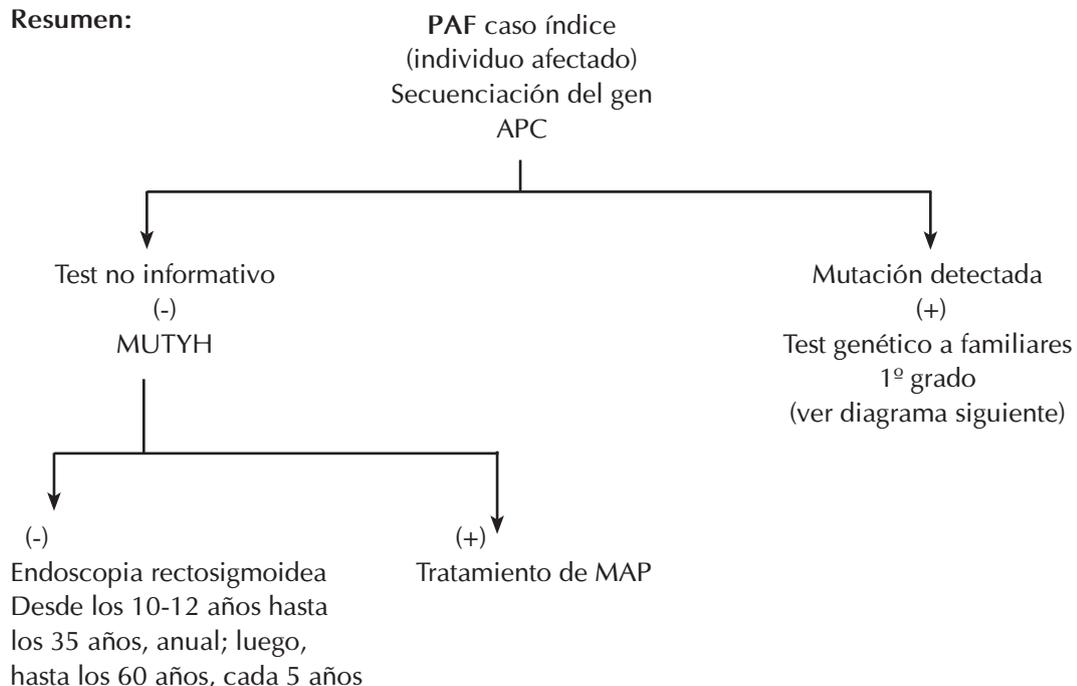
La incidencia de carcinoma no medular de tiroides en pacientes con PAF es del 1 al 12%, siendo en la población general de 0,5 a 10: 100.000 nacidos vivos, ubicándolo como el tumor maligno extraintestinal más frecuente en PAF. Siendo más frecuente en mujeres (10-20 a 1), éstas presentan un riesgo de 100 a 160 veces mayor que la población general de desarrollar cáncer de tiroides. La variante más frecuente es la papilar, aunque en 1994 Harach describe una nueva variante histológica: cribiforme morular. En el contexto de la PAF, estos tumores suelen ser multicéntricos y bilaterales, por lo cual el tratamiento es la tiroidectomía total. El pronóstico es excelente, alcanzando tasas de supervivencia del 95% a los 10 años.

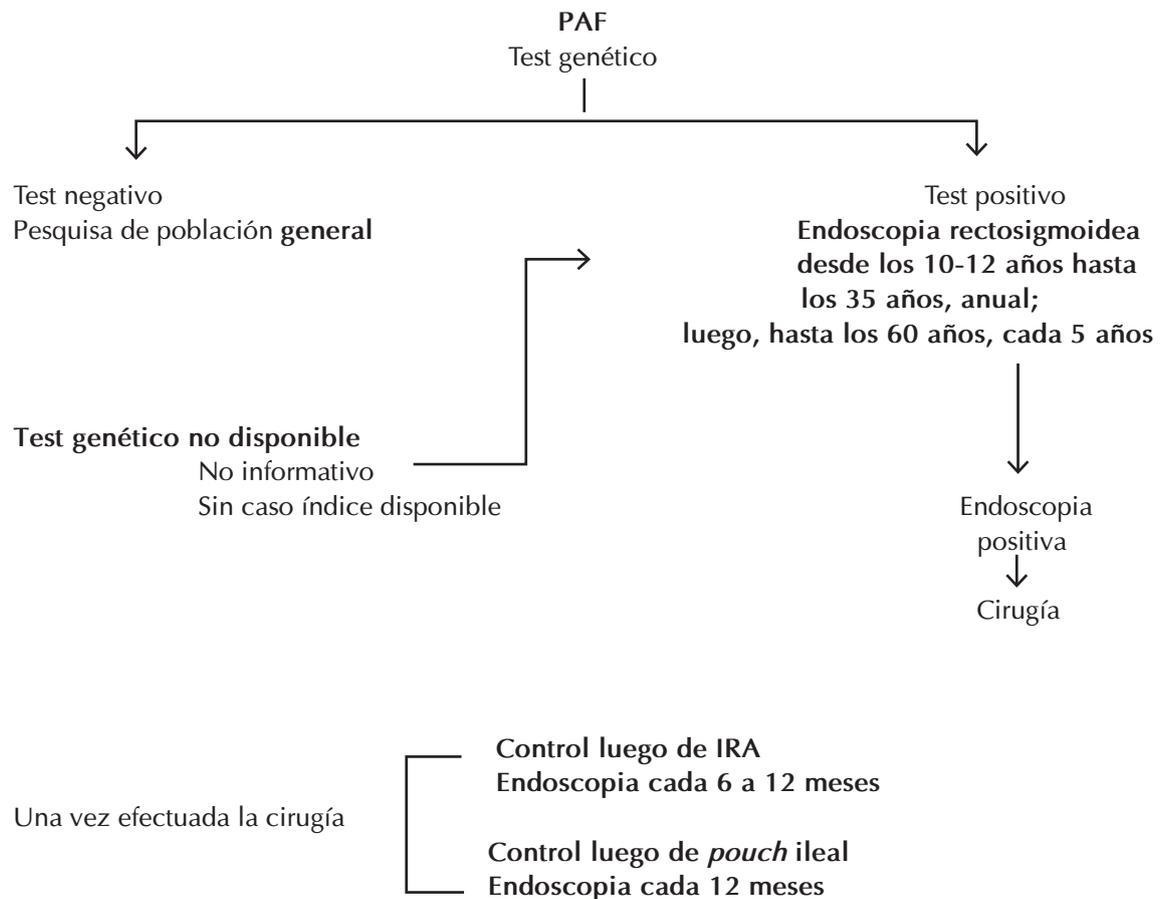
El control sugerido por los distintos grupos es la palpación cuidadosa del cuello en forma anual, acompañada o no de la realización de una ecografía tiroidea con el mismo intervalo. En aquellos pacientes en los que se encuentren nódulos, está indicada la punción con aguja fina (Bonis, 2011; Herraiz, 2007; Groen, 2008) (Recomendación C).

### Control de hepatoblastomas (Bonis, 2011; Groen, 2008; Attard, 2003)

El riesgo de hepatoblastoma en niños con PAF es de alrededor del 1%, mucho mayor que en la población general (1 en 100.000). Tienen mayor riesgo los niños de 0 a 4 años, aunque puede observarse hasta los 16 años, especialmente en aquellas familias con antecedentes de esta patología. Grupos de expertos sugieren la realización de palpación hepática, ecografía abdominal y dosaje de feto proteína cada 3 a 12 meses desde el nacimiento y hasta los 4-5 años de edad (Recomendación C).

### Resumen:





#### 4.2.2 Poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA)

Variante fenotípica de la poliposis adenomatosa familiar. Se caracteriza por su aparición a una edad más avanzada, por la presencia de menor cantidad de adenomas colorrectales y ocurre en aproximadamente un 8% de las familias con diagnóstico de PAF.

El riesgo de padecer CCR es superior al 80% a lo largo de la vida. Su patrón de herencia es autosómico dominante.

Con respecto a la aparición de adenomas en duodeno y carcinoma periampular, el riesgo es similar que en PAF.

Para el diagnóstico clínico de PAFA se han propuesto los siguientes criterios:

- al menos 2 pacientes mayores de 30 años, con 10-99 adenomas.
- 1 paciente con 10-99 adenomas, mayor de 30 años y con un familiar de primer grado con CCR y pocos adenomas.

No están incluidos pacientes con familiares de primer grado con más de 100 adenomas menores de 30 años de edad. (Clinical Gastroenterology Topics CMJ) (Aretz *et al.*, 2010; Vasen *et al.*, 2008).

Con respecto al estudio genético, la mutación se detecta en aproximadamente el 25% de los casos. Se localiza en los extremos 5' y 3' del gen APC y en el exón 9. El mismo fenotipo se puede observar en los pacientes con mutaciones en el gen MUTYH.

La pesquisa debe realizarse con colonoscopia por la frecuencia de lesiones en el colon derecho a partir los 20 años de edad, repitiendo el estudio cada 2 años (Recomendación B) (Vasen *et al.*, 2008; Bonis *et al.*, 2011).

#### Control de los de pólipos colorrectales

Polipectomía endoscópica en los casos en los que el número de pólipos sea escaso. Cuando los pólipos por el número, tamaño, o grado de displasia no puedan ser resecados en forma endoscópica, la colectomía profiláctica es la indicación.



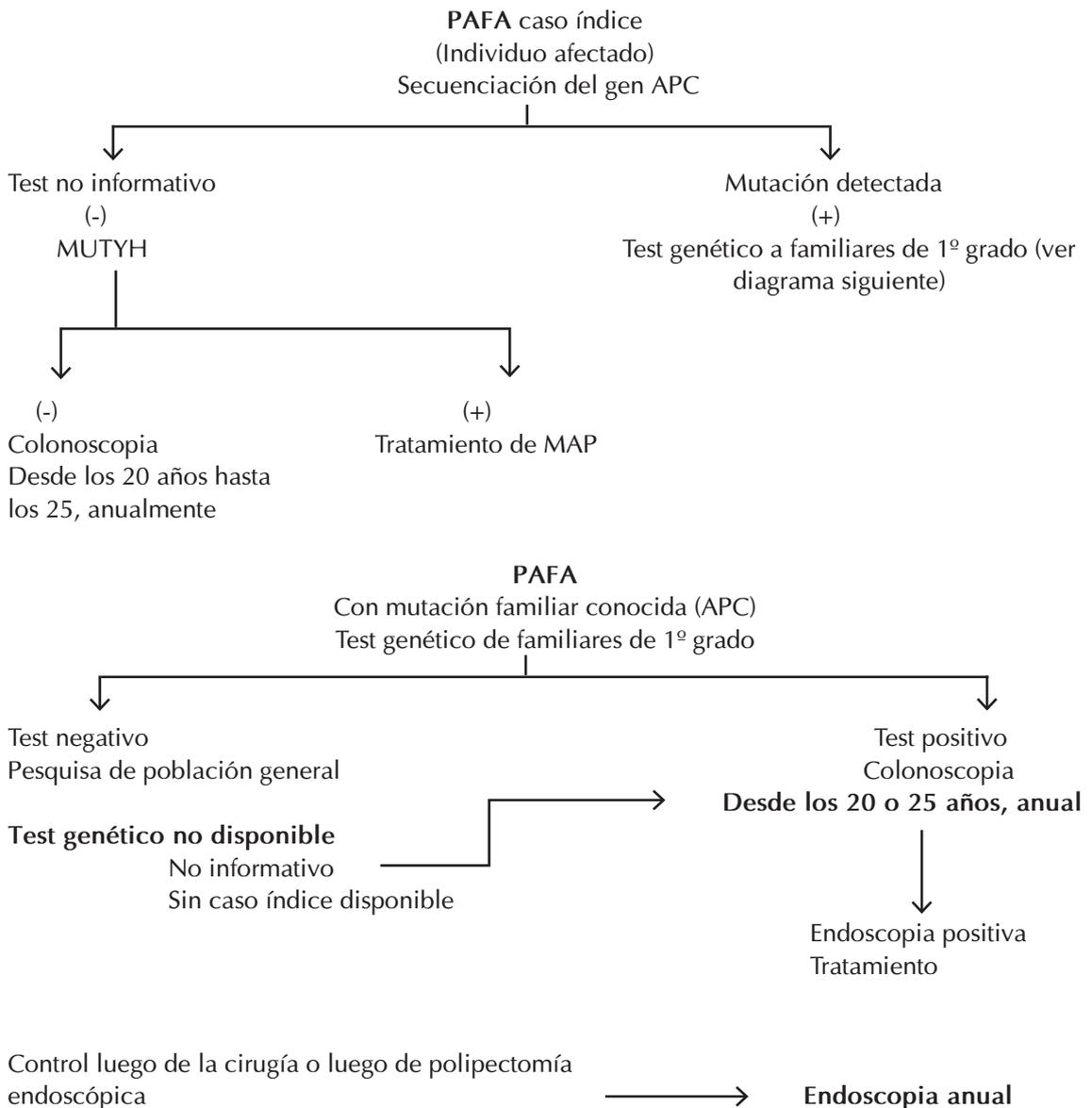
## Pesquisa y seguimiento del tracto digestivo alto

Se recomienda desde los 20 a los 30 años endoscopia digestiva alta (Recomendación B). Continuar con intervalos según el score de Spiegelman (Bonis *et al.*, 2011).

### Recomendaciones de pesquisa en PAFA

- Test genético en miembros en riesgo de una familia PAFA conocida (Recomendación B) o en pacientes con más de 10 a 20 adenomas.
  - Colonoscopia de pesquisa anual en portadores de la mutación y en miembros de la familia en riesgo con test genético NO INFORMATIVO, comenzando a la edad de 20 a 25 años (Recomendación B) (Bonis *et al.*, 2011).
  - Pacientes con PAFA deben manejarse con polipectomía endoscópica seguida de vigilancia anual.
  - Colectomía profiláctica en casos de adenomas muy numerosos para exéresis endoscópica o en aquellos en donde la vigilancia endoscópica no es posible.
- No hay consenso para pesquisa en tumores extraintestinales (Recomendación I). Se sugiere manejo de estos individuos como en la PAF clásica (Bonis *et al.*, 2011).

### Resumen:



### 4.2.3 Poliposis adenomatosa asociada a MUTYH (MAP)

Esta forma de poliposis presenta un patrón de herencia autosómica recesiva y fenotípicamente se puede expresar como una forma atenuada o como una PAF clásica con 100 a 500 adenomas. El índice de detección de la mutación es del 15 al 20% (Bonis *et al.*, 2011; Aretz *et al.*, 2010).

Existe una mutación bialélica en el gen MYH y las dos más comúnmente halladas son Y165C y G382D, pero un 20% de los casos con mutaciones bialélicas no tienen estas mutaciones.

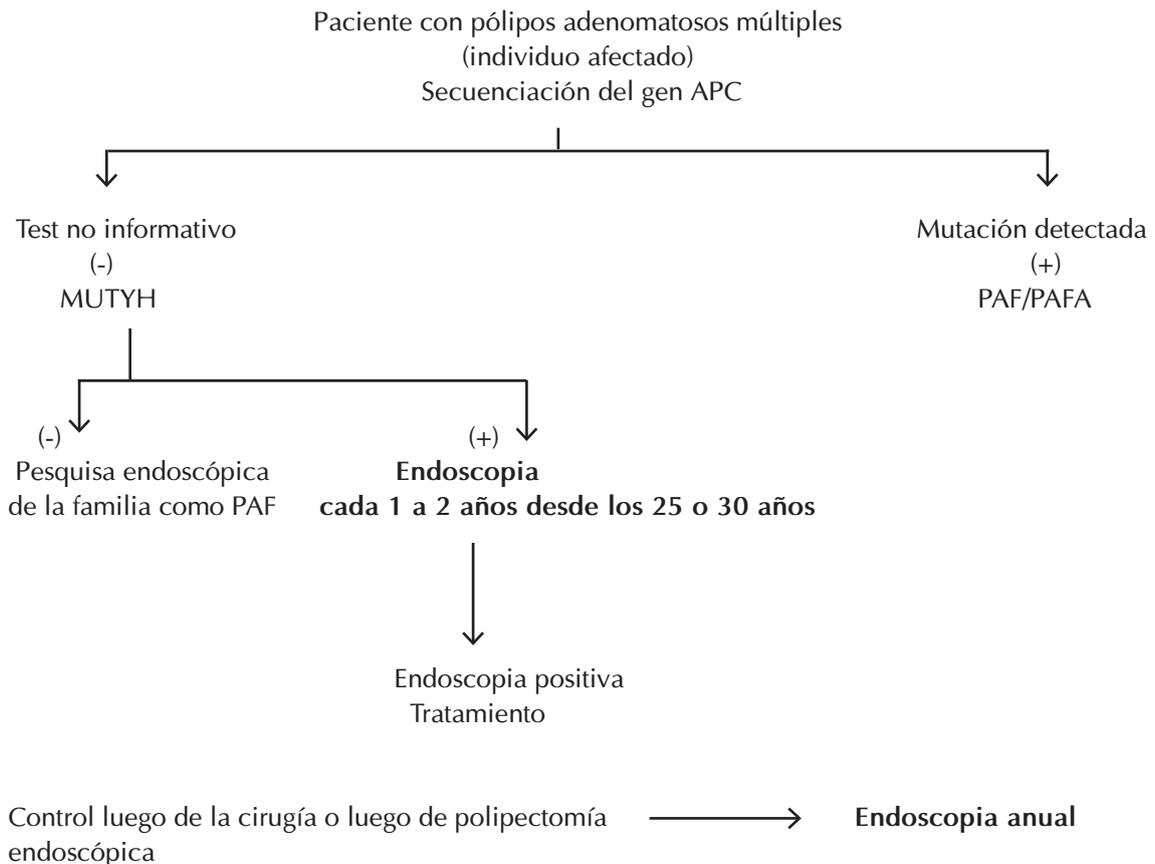
El riesgo para CCR es levemente mayor que en la poliposis atenuada, siendo más frecuentes en el colon derecho y apareciendo alrededor de los 45 años de edad.

La afectación extracolónica es similar a la observada en la PAF, aunque también se ha descrito un riesgo incrementado para otros tumores extraintestinales tales como cáncer de ovario, vejiga, piel y mama.

#### Recomendaciones de pesquisa en MUTYH

- 1- Test genético en pacientes con múltiples adenomas colorrectales, que son APC negativos o aparentan tener un patrón de herencia autosómico recesivo (Recomendación B).
- 2- Colonoscopia cada 1 a 2 años, comenzando a los 25-30 años para portadores de mutación MYH bialélica (Recomendación B) (Aretz *et al.*, 2010; Bonis *et al.*, 2011).
- 3- Colectomía en pacientes que no se pueden manejar endoscópicamente.
- 4- Endoscopia alta cada 2 a 5 años, comenzando a los 25-30 años (Recomendación C) (Cairns *et al.*, 2010).
- 5- Advertir del riesgo incrementado para cáncer de vejiga, piel, ovario y mama, y discutir la pesquisa de estos cánceres extraintestinales.

#### Resumen:



#### 4.2.4 Poliposis hiperplásica (PH)

La poliposis hiperplásica es una enfermedad esporádica, con bases genéticas poco conocidas, no se han hallado mutaciones germinales pero el estudio genético de los pólipos para K-ras y mutación BRAF puede ayudar al diagnóstico. Posee riesgo aumentado para CCR. Los diferentes estudios citan que éste oscila entre **0 y 50 %**. En su patogénesis ha sido implicada la secuencia pólipo hiperplásico-adenoma serrato-CCR. En el 84% de los pacientes son diagnosticados también otros tipos de pólipos. Se manifiesta usualmente alrededor de los 50 años de edad y no presenta afectación extraintestinal (Aretz *et al.*, 2010; Hawkins *et al.*, 2000; Liljegren *et al.*, 2003; Boparai *et al.*, 2010).

##### Crterios diagnósticos

- Al menos 5 pólipos hiperplásicos proximales al colon sigmoides, 2 de los cuales son mayores de 10mm de diámetro o
- Cualquier número de pólipos hiperplásicos proximales al colon sigmoides en un individuo que tiene un familiar de primer grado con PH o
- Más de 30 pólipos hiperplásicos de cualquier tamaño distribuidos a través del colon (Buchanan *et al.*, 2010).

##### Recomendaciones de pesquisa y control en poliposis hiperplásica

- Consejo al paciente y a los familiares de primer grado.
- Los pacientes deben ser evaluados y seguidos en centros especializados.
- En los descendientes, debe realizarse colonoscopia a la edad de 10 años antes que el caso índice (Recomendación I).
- En los padres y hermanos debe realizarse colonoscopia en el momento del diagnóstico del caso índice.

Se recomienda vigilancia en pacientes y familiares de primer grado con colonoscopia desde los 20 años de edad cada 1 a 3 años y no requiere otro tipo de estudios complementarios (Recomendación I) (Aretz *et al.*, 2010).

Se recomienda la resección endoscópica de todas las lesiones mayores de 5mm y vigilancia posterior. La cirugía se indica si no hay centro especializado en resección endoscópica o si el paciente no adhiere a colonoscopias de vigilancia.

En lesiones no resecables endoscópicamente, por tamaño o multiplicidad, se recomienda colectomía con ileorrectoanastomosis con vigilancia endoscópica del recto remanente cada 6 a 12 meses.

En lesiones no resecables endoscópicamente y un paciente que no es buen candidato para cirugía, o se rehúsa a la misma, se recomienda vigilancia con colonoscopia y biopsia para detectar transformación maligna o polipectomía selectiva de las lesiones con aspecto adenomatoso.

En presencia de cáncer de colon, realizar colectomía total con ileorrectoanastomosis con vigilancia endoscópica del recto remanente cada 6 a 12 meses.

##### Recomendaciones de vigilancia endoscópica de los pólipos hiperplásicos (Recomendación I)

1- Los adenomas serratos sésiles sin displasia tienen riesgo equivalente a adenomas con displasia de bajo grado, y luego de resección completa, debería hacerse seguimiento corriente para adenomas, estratificando acorde a la medida del pólipo y la multiplicidad.

2-Para las lesiones hiperplásicas proximales al rectosigma que no son adenomas serratos tipo hiperplásicos, se recomienda repetir la colonoscopia a los 5 años para un lesión única mayor o igual a 10mm, o 3 o más lesiones pequeñas menores a 10mm.

3- Para pacientes con diagnóstico de síndrome de poliposis hiperplásica, es aconsejable hacer una colonoscopia cada 1 a 2 años con resección de todas las lesiones de 5mm si es posible. Esta resección es de preferencia en centro de referencia. A los familiares de primer grado del caso índice se les debería ofrecer colonoscopia de pesquisa con tinción de la mucosa (cromoendoscopia).



4- Luego de resección fragmentada de un adenoma serrato sésil, repetir colonoscopia en 2 a 6 meses para revisión del sitio de polipsectomía, por probable recurrencia, como indican las guías para adenomas.

5- Luego del diagnóstico de adenoma serrato sésil, de un pólipo hiperplásico grande, o de síndrome de poliposis hiperplásica, debe considerarse optimizar la vigilancia a través de cromosondoscopia pancolónica.

6- Debe ser considerada la vigilancia extendida más allá de los 75 años por el potencial de rápida transformación neoplásica y la ocurrencia de cáncer desde estas lesiones precursoras en pacientes mayores, pero esta estrategia debe ser medida cuidadosamente por el riesgo de repetidas colonoscopias

7- Los intervalos de vigilancia pueden requerir modificaciones pues dependen de que la colonoscopia sea completa y precisa, y también de factores de riesgo como pueden ser la edad, la historia personal o familiar de CCR, las comorbilidades.

8- Los patólogos deben adquirir experiencia en el diagnóstico de adenomas serratos sésiles (East *et al.*, 2008).

### **Resumen:**

Para individuos con PH

1- Colonoscopia con polipsectomía hasta la exéresis de todos los pólipos de hasta 5mm, luego colonoscopia cada 1 a 2 años.

2- Cirugía si el tratamiento endoscópico o el seguimiento es inadecuado, o si existe displasia de alto grado.

3- Control endoscópico posquirúrgico cada 6 a 12 meses.



## 4.2.5 Poliposis hamartomatosas

### 4.2.5.1 Poliposis juvenil (PJ)

La poliposis juvenil es una enfermedad genéticamente heterogénea, autosómica dominante, que se presenta en 1 cada 100.000 nacidos vivos; es causada por mutaciones germinales en los genes SMAD4 (cromosoma 18q1.1), BMPR1A (cromosoma 10q 22-23) y en menor grado ENG (cromosoma 9q 34.1) y PTEN. La mutación se identifica en el 60% de los casos (Aretz, 2010; Asociación Española de Gastroenterología, 2009; Lynch, 2009). La mutación en SMAD4 ha sido asociada con telangiectasia hereditaria hemorrágica (Síndrome de Osler Weber Rendú) (Bonis *et al.*, 2011).

Este síndrome se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos a nivel del tracto gastrointestinal; la edad de aparición es variable, usualmente en la 1ª y 2ª década de la vida. Begg, 2008; Lynch, 2009). El riesgo para CCR varía del 9 al 70% (Aretz *et al.*, 2010). Entre los tumores extracolónicos han sido reportados carcinomas de estómago, páncreas, duodeno e intestino delgado.

Se han citado los siguientes criterios diagnósticos (Vogel; Asociación Española de Gastroenterología, 2009; Aretz, 2010):

- 5 o más pólipos juveniles rectocolónicos,
- o múltiples pólipos juveniles en el tracto gastrointestinal,
- o cualquier número de pólipos juveniles y una historia familiar de poliposis juvenil.

### Recomendaciones de pesquisa en PJ

El test genético debe realizarse al paciente portador de poliposis juvenil y, en los casos donde se ha identificado la mutación, debe realizarse también a los familiares en riesgo. La pesquisa endoscópica se reserva para los portadores de la mutación y para aquellas familias en las que la mutación no es conocida (Recomendación B).

En los pacientes portadores de la mutación o en los afectados por la enfermedad, la pesquisa debe continuar hasta los 70 años. En contraste para los individuos en riesgo, la misma deberá continuarse hasta los 35 a 40 años (Bonis *et al.*, 2011; Asociación Española de Gastroenterología, 2009).

Si bien no hay un consenso establecido para la óptima pesquisa y seguimiento de los individuos asintomáticos en riesgo o para la vigilancia o manejo clínico de los pacientes con este síndrome, autores como Steven Aretz y Lynch recomiendan:

1- Colonoscopia desde los 10 a 15 años de edad anualmente si no hubo exéresis endoscópica de todos los pólipos, o cada 3 años si se efectuó remoción completa de todos ellos (Aretz *et al.*, 2010; Lynch, 2009) (Recomendación B).

2- Endoscopia digestiva alta desde los 10 a 15 años de edad, cada 1 a 3 años.

3- Evaluar posibles malformaciones vasculares, monitorear con valores de laboratorio y síntomas abdominales.

4- Examen clínico y ultrasónico de glándula tiroides desde la adolescencia.

5- Autoexamen mamario mensual y examen clínico cada 6 a 12 meses.

Aún no existen lineamientos firmes con respecto a la pesquisa y seguimiento de intestino delgado, podría realizarse tránsito de intestino delgado o cápsula endoscópica desde los 25 años de edad (Asociación Española de Gastroenterología, 2009).

### Control de los pólipos colorrectales

Colectomía profiláctica en:

- gran cantidad de pólipos,
- pólipos múltiples que presenten cambios adenomatosos o displasia de alto grado,
- pólipos que no pueden ser removidos endoscópicamente,
- los pacientes con síntomas que dificultan el control (por ejemplo: sangrado),
- los pacientes que tienen historia familiar de CCR (Bonis *et al.*, 2011).



## Resumen:

- Colonoscopia desde los 10 a 15 años de edad anualmente si no hubo exéresis endoscópica de todos los pólipos, o cada 3 años si se efectuó remoción completa de todos ellos (Recomendación B).
- Control endoscópico anual poscirugía.

### 4.2.5.2 Peutz Jeghers (PJE)

Enfermedad polipósica gastrointestinal hereditaria, caracterizada por tener herencia autosómica dominante; en el 80% de los casos ha sido reportado como afectado el gen LKB1-STK11 (alteración en el brazo corto del cromosoma 19 - 19p13.3), pólipos hamartomatosos gastrointestinales, siendo el sitio de afectación más frecuente el intestino delgado, y pigmentación melánica de piel y mucosas. Se presenta en 1 de cada 150.000/200.000 nacidos vivos. La mutación se identifica en el 80 al 90% de los casos (Aretz, 2010; Manfredi, 2010). El riesgo de CCR es de aproximadamente del 30 al 40 % (Aretz, 2010; Gryfe, 2009).

Las complicaciones relacionadas con los pólipos intestinales son el hallazgo clínico más notable. La mayoría de los pacientes tienen episodios recurrentes de dolor abdominal resultante de la intususcepción de los pólipos. Éstas suelen reducirse espontáneamente, pero algunas veces dan lugar a oclusiones del intestino delgado que requieren resolución quirúrgica. Menos frecuentemente los pacientes pueden presentar hemorragia digestiva.

Tiene predisposición a desarrollar neoplasias intestinales y extraintestinales. Los sitios más frecuentes de malignización intestinal son el colon y el recto, seguido de duodeno, estómago, esófago, intestino delgado y páncreas. Dentro de las neoplasias extraintestinales se destacan: el cáncer de pulmón, el de mama, el de ovario, el de la cuerda sexual con túbulos anulares (SCTAT), el adenoma maligno de útero (adenocarcinoma bien diferenciado de endocérvix), y el tumor de células de Sertoli (Cairns *et al.*, 2010)

Se han definido los siguientes criterios clínicos de diagnóstico:

- Dos o más pólipos tipo PJE histológicamente confirmados.
- Cualquier número de PJE pólipos en un individuo con historia familiar de síndrome PJE en un familiar cercano.
- Pigmentación cutánea en un individuo con historia familiar de síndrome PJE en un familiar cercano.
- Cualquier número de PJE pólipos en un individuo con pigmentación mucocutánea.

### **Pesquisa y vigilancia endoscópica en personas con PJE (Recomendación B) (Aretz *et al.*, 2010; Bonis *et al.*, 2011)**

La pesquisa es recomendada para individuos con rasgos clínicos de PJE y o en aquellos con mutación conocida.

1- Análisis de sangre con evaluación de función hepática y examen clínico anual.

2- Vigilancia endoscópica:

- Endoscopia digestiva alta y colonoscopia de base a los 8 años de edad. Si se detectan pólipos, los exámenes deben repetirse cada 3 años hasta los 50 años de edad. Si no se detectan pólipos, repetir a los 18 años de edad, y en caso de aparición de síntomas, realizarlo antes.
- Colonoscopia cada 1 a 2 años a partir de los 50 años de edad, por el rápido aumento del riesgo de CCR a partir de esta edad.
- Examen de intestino delgado con video cápsula endoscópica comenzando a la edad de 8 años. Debe repetirse cada 3 años si se encuentran pólipos o antes si aparecen síntomas. Si no hay pólipos en el estudio inicial, el examen debe repetirse a los 18 años o antes si aparecen síntomas, repitiéndolo cada 3 años.
- Otra alternativa podría ser el examen de intestino delgado con enterografía por resonancia magnética o también tránsito con bario.

Se recomienda la polipectomía endoscópica para pólipos mayores de 1cm; pólipos grandes en intestino delgado pueden requerir cirugía y, en casos excepcionales, la colectomía profiláctica:



- gran cantidad de pólipos,
- pólipos múltiples que presenten cambios adenomatosos o displasia de alto grado,
- los pólipos no pueden ser removidos endoscópicamente,
- los pacientes con síntomas que dificultan el control (por ejemplo: sangrado).

### **Pesquisa de patología maligna en tracto genital (Recomendación I)**

- En varones: realizar examen anual testicular desde el nacimiento hasta los 12 años de edad. Ante alguna anormalidad realizar ultrasonografía testicular.
  - En mujeres: realizar pesquisa para cáncer de cuello uterino comenzando a los 21 años de edad y repitiéndolo cada 2 a 3 años.
- Algunos grupos sugieren pesquisa de cáncer de ovario usando CA125 y ultrasonido transvaginal.

### **Pesquisa de cáncer de mama**

Se recomienda autoexamen mamario mensual desde los 18 años, RMN anual entre los 25 y 50 años, mamografía desde los 50 años cada 1 a 3 años.

### **Pesquisa en familiares de 1º grado de portadores de PJE**

Deben ser evaluados anualmente desde su nacimiento, con examen físico y se tiene que observar la presencia de manchas melánicas o de pubertad precoz.  
En varones buscar tumores testiculares.  
El test genético debe ofrecerse a partir de los 8 años de edad, en los casos de familiar en riesgo sin enfermedad clínica aparente.



## Bibliografía

Al Sukhni, W.; Aronson, M.; Galliger, S. Hereditary colorectal cancer síndromes: Familial adenomatous polyposis and Lynch síndrome. *Surg Clin N Am* 2008; 88:819-844.

Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. Guías de prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009.

Aretz, S. The Differential Diagnosis and Surveillance of Hereditary Gastrointestinal Polyposis Syndromes. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(10):163-173.

Attard, T. M.; Lynch, H. T. Diagnosis and Management Issues in Pediatric Patients with gastrointestinal polyps. *Practical Gastroenterology* 2003, 57-72.

Beggs, A. D.; Hodgson, S. V. The genomics of colorectal cancer: State of the art. *Current Genomics* 2008; 9:1-10.

Bonis, P.; Ahnen, D.; Axell, L. Familial adenomatous polyposis and MYH associated polyposis: Screening and management of patients and families. Last literature review version 19.1: enero 2011 | This topic last updated: febrero 4, 2011 (More).

Boparai, K. S.; Reitsma, J. B.; Lemmens, V. *et al.* Increase colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gut* 2010; 59:1222-1225.

Brosens, L. A. A.; Keller, J. J.; Offerhaus, G. J. A. *et al.* Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005;54: 1034-1043.

Buchanan, D. D.; Sweet, K.; Drini, M. *et al.* Phenotypic diversity in patients with multiple serrated polyps: a genetics clinic study. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25:703-712.

Bullow; S. "Results of national registration of familial adenomatous polyposis". *Gut* 2003; 52:742-746.

Burt, R. W.; Bathel, J. S.; Dunn, K. B. *et al.* Colorectal Cancer Screening. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN* 2010; 8(1):8-61.

Cairs, S. R.; Scholefield, J. H.; Steele, R. J. *et al.* Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002) *Gut* 2010; 59:666-689.

Collia Avila, K. Adenocarcinoma primario de ileostomía en pacientes con Poliposis Adenomatosa Familiar (Revisión). *Rev argernt coloproctología* 2008; 19(1):13-17.

Church, J.; Lynch, C.; Neary, P. *et al.* A desmoid Tumor-Staging System Separates Patients with Intra-Abdominal, Familial adenomatous Polyposis-Associated Desmoid Disease by Behavior and Prognosis. *Dis Colon Rectum* 2005; 51:897-901.

Church, J.; Simmang, C. Practice Parameters for the Treatment of Patients with Dominantly Inherited Colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1001-1012.

Desai, T. K.; Barkel, D. Syndromic Colon Cancer: Lynch Syndrome and Familial Adenomatous Polyposis. *Gastroenterol Clin N Am* 2008; 37:47-72.

East, J. E.; Saunders, B. P.; Jass, J. R. Sporadic and Syndromic Hyperplastic Polyps and Serrated Adenomas of the Colon: Classification, Molecular Genetics, Natural History, and Clinical Management. *Gastroenterol Clin N Am* 37 (2008) 25-46.

Gallagher, M.; Phillips, R. K. S.; Bullow, S. Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in Familial Adenomatous Polyposis. *Familial Cancer* 2006; 5:263-273.



Gammon, A.; Jaspersen, K.; Kohlmann, W. *et al.* Hamartomatous polyposis syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23(2):219-231.

Groen, E. J.; Roos, A.; Muntinghe, F. L. *et al.* Extra intestinal manifestations of Familial Adenomatous Polyposis. *Annals of Surgical Oncology* 2008; 15(9):2439-2450.

Gryfe, R. "Inherited Colorectal Cancer Síndromes". *Clinics in colon and rectal surgery* 2009; 22(4):198-208.

Half, E.; Bercovich, D.; Rozen, P. Familial Adenomatous polyposis. *Orp J Rare Diseases*.2009; 4:1-23.

Hawkins, N. J.; Gorman, P.; Tomlinson, I. P. M. Colorectal Carcinomas Arising in the Hyperplastic Polyposis Syndrome Progress through the Chromosomal Instability Pathway. *AJP* 2000; 157:385-392.

Herraiz, M.; Barbesino, G.; Faquin, W. *et al.* Prevalence of Thyroid Cancer in Familial Adenomatous Polyposis Syndrome and the Role of Screening Ultrasound Examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:367-373.

Levin, B.; Lieberman, D. A.; McFarland *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 multisociety task force on colorectal cancer and the American Collage of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134:1570-1595.

Liljegren, A.; Lindblom, A.; Rotstein, S. *et al.* Prevalence and incidence of hyperplastic polyps and adenomas in familial colorectal cancer: correlation between the two types of colon polyps. *Gut* 2003; 52: 1140-1147.

Lynch, H. T.; Lynch, J. F.; Attard, T. A. Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes: Lynch syndrome as a model. *CMAJ* 2009; 181(5):273-280

Manfredi, M. Hereditary Hamartomatous Polyposis Síndromes: Understanding the disease risk as children reach adulthood. *Gastroenterology and hepatology* 2010; 6(23) 185-196.

Obrador, A.; Thomson, J. P. S. "El registro de poliposis del Hospital San Marcos de Londres". *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25(4):267-271.

Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. "Guía de recomendaciones para la prevención y detección precoz del cancer colorrectal". Septiembre de 2010.

Rex, D. K.; Johnson, D. A.; Anderson, J. C. *et al.* American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:739-750.

Vasen, H. F. A.; Moslein, G.; Alonso, A. *et al.* Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57:704-713.

Vogel, J. D.; Church, J. Juvenil Polyposis: Collaborative Study to determinane optimal surgical treatment. Study Protocol.



Síndrome	Alteración genética	Tipo de pólipos	Riesgo de CCR	Pesquisa recomendada		Tratamiento	Seguimiento posoperatorio	Manifestaciones extraintestinales y Pesquisa
				Genética	Endoscópica			
<b>Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)</b>	5q21-22	Adenoma	100%	APC: test no informativo; no disponible; PESQUISA ENDOSCÓPICA. APC con mutación familiar conocida, ANÁLISIS GENÉTICO a partir de 10-12 años. En caso +: endoscopia y tratamiento. Negativa: pesquisa de grupo de riesgo promedio.	<b>Rectosigmoideoscopia</b> a partir de 10-12 años anual hasta los 35 años, luego cada 5 años. En caso +: tratamiento.	Severa afectación rectal (recto incontrolable): COLOPROCTECTOMÍA Y POUCH ILEAL.  Escasa afectación rectal: COLECTOMÍA TOTAL CON IRA.	Endoscopia anual del <i>pouch</i> .  Endoscopia cada 1 a 2 años del recto remanente.	<b>Hepatoblastoma:</b> 0-5 años dosaje de $\alpha$ feto proteína, examen clínico y ecografía hepática anual. <b>Tiroides:</b> examen clínico y ecografía tiroidea anual desde la adolescencia. <b>Duodeno:</b> endoscopia cada 6 meses a 5 años, según score de Spiegelman. A partir del momento de la cirugía colónica o a partir de los 20-30 años (lo que suceda primero). <b>Desmoides:</b> TAC o RMN en familias con antecedentes de desmoides.
<b>Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA)</b>	5q21-22	Adenoma	100%	APC: test no informativo; no disponible; PESQUISA ENDOSCÓPICA. APC con mutación familiar conocida, ANÁLISIS GENÉTICO a partir de 10-12 años. En caso +: endoscopia y tratamiento. Negativa: pesquisa de grupo de riesgo promedio.	<b>Colonoscopia</b> anual o bienal a partir de los 20 años. En caso +: tratamiento.	Severa afectación rectal (recto incontrolable): COLOPROCTECTOMÍA Y POUCH ILEAL.  Escasa afectación rectal: COLECTOMÍA TOTAL CON IRA.	Endoscopia anual del <i>pouch</i> .  Endoscopia cada 1 a 2 años del recto remanente.	<b>Hepatoblastoma:</b> 0-5 años dosaje de $\alpha$ feto proteína, examen clínico y ecografía hepática anual. <b>Tiroides:</b> examen clínico y ecografía tiroidea anual desde la adolescencia. <b>Duodeno:</b> endoscopia cada 6 meses a 5 años, según score de Spiegelman. A partir del momento de la cirugía colónica o a partir de los 20-30 años (lo que suceda primero). <b>Desmoides:</b> TAC o RMN en familias con antecedentes de desmoides.
<b>Poliposis Asociada a MUTYH (MAP)</b>	1	Adenoma	100%	MUTYH: test negativo; no disponible: CONTROL COMO PAF. MUTYH BIALÉLICA +: colonoscopia en caso +: tratamiento.	<b>Colonoscopia</b> anual a partir de los 25-30 años. En caso +: tratamiento.	Colectomía en pacientes que no se puedan manejar endoscópicamente.		<b>Duodeno:</b> endoscopia cada 2 a 5 años. A partir de los 20-30 años.

Síndrome	Alteración genética	Tipo de pólipos	Riesgo de CCR	Pesquisa recomendada		Tratamiento	Seguimiento posoperatorio	Manifestaciones extraintestinales y Pesquisa
				Genética	Endoscópica			
<b>Peutz Jeghers</b>	19p13.3	Hamartoma	30%	<p>STK 11/LBK1: test no informativo; no disponible: PESQUISA ENDOSCÓPICA.</p> <p>STK 11/LBK1 con mutación familiar conocida, ANÁLISIS GENÉTICO. En caso +: endoscopia y tratamiento.</p>	<p><b>Colonoscopia:</b> cada 2-3 años a partir de la adolescencia.</p>	<p>Polipectomía endoscópica para pólipos mayores de 1 cm.</p> <p>Colectomía profiláctica en casos excepcionales (pólipos con cambios adenomatosos o displasia de alto grado, pólipos irrecesables por endoscopia, pacientes con síntomas incontrolables).</p>	No determinado	<p><b>Mama:</b> examen clínico y mamografía o RMN mamaria anual a partir de los 25 años.</p> <p><b>Estómago e intestino delgado:</b> endoscopia alta cada 2-3 años y TID o enterotomografía a partir de los 10 años o la aparición de síntomas.</p> <p><b>Ovario, cérvix, útero:</b> examen pélvico y cepillado (PAP) anual y considerar ecografía transvaginal a partir de los 17-20 años en forma anual.</p> <p><b>Testículos:</b> examen testicular anual a partir de los 10 años.</p>
<b>Poliposis Juvenil</b>	18q1.1 10q21-23 9q34.1	Hamartoma	40-50%	BMPRTA, SMAD 4, ENG	<p><b>Colonoscopia:</b> cada 2-3 años a partir de los 15 años.</p>	<p>Colectomía profiláctica en colon con gran cantidad de pólipos, pólipos con cambios adenomatosos o displasia de alto grado, pólipos irrecesables por endoscopia, pacientes con síntomas incontrolables, pacientes con historia familiar de CCR.</p>	Control endoscópico anual.	<p><b>Estómago:</b> endoscopia alta cada 2-3 años a partir de los 15 años.</p>
<b>Cowden Bannayan-Riley- Ruvalcaba</b>	10q21-23	Hamartoma	No documentado	PTEN	Sin recomendaciones específicas.	-	-	-
<b>Poliposis hiperplásica</b>	NO	Hiperplásico	0-50%	-	<p><b>Colonoscopia:</b> con remoción de todos los pólipos &gt;5 mm, luego cada 1 a 3 años dependiendo del número y tamaño de los pólipos.</p>	<p>Cirugía: cuando los pólipos no puedan ser manejados endoscópicamente o exista displasia de alto grado.</p>	-	-

## 4.3 Enfermedad inflamatoria intestinal

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) presentan un mayor riesgo de cáncer de colon que la población general. Es importante resaltar que los enfermos con colitis ulcerosa (CU) poseen un riesgo similar al que tienen los portadores de la enfermedad de Crohn (EC), considerando una duración y una extensión del compromiso colónico similares.

La vigilancia colonoscópica en pacientes con EII tiene como objetivo detectar una lesión precozmente, prevenir la potencial progresión al cáncer de colon e identificar un cáncer invasor en estadio curable.

Existen diferentes publicaciones con recomendaciones sobre vigilancia de cáncer de colon en este grupo de pacientes, con diferentes diseños y resultados controvertidos. En el año 2004, la agrupación Crohn's and Colitis Foundation of America organizó una convención sobre "Cáncer de colon en Enfermedad inflamatoria intestinal", donde un grupo de expertos internacionales efectuó una redefinición de las recomendaciones para pesquisa y vigilancia del cáncer colorrectal que se habían efectuado en el año 2000. La misma fue posteriormente publicada (Itzkowitz, 2005).

### 4.3.1 Factores de riesgo a tener en cuenta en el diseño de un programa de vigilancia

El tiempo de evolución y la extensión de la lesión colónica son las variables demostradas en diferentes estudios como factores de riesgo independiente.

Según un meta-análisis realizado por Eaden y col (Eaden *et al.*, 2001), la prevalencia global del cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa es del 3,7%. El riesgo de desarrollar cáncer de colon en los pacientes con colitis ulcerosa está estimado en un 2% a los 10 años de enfermedad, en un 8% a los 20 años y en un 18% a los 30 años. Ransohoff estimó un riesgo anual de 0,5 a 1% a partir de los 8 a 10 años de evolución (Ransohoff, 1988, 1994).

Diferentes autores reportaron un incremento anual constante desde los 15 años de enfermedad; observándose la mayor parte de los cánceres en las pancolitis, con una prevalencia del 5,4% (Eaden *et al.*, 2001).

El riesgo de cáncer en las proctitis no se ve incrementado, mientras que en las colitis izquierdas es intermedio, observándose 5 a 10 años después de la colitis extensa (Itzkowitz, 2005; Greenstein *et al.*, 1979). Hay distintas metodologías para definir la extensión. La evaluación realizada mediante el colon por enema evidenció en la proctitis un riesgo de 1,7 (IC 95%: 0,8-3,2); en la colitis izquierda de 2,8 (IC 95%: 1,6-4,4) y en la pancolitis de 14,8 (IC 95%: 11,4-18,9) (Ekbon *et al.*, 1990). Debido a estos hallazgos, se recomendó el inicio de la vigilancia a los 8-10 años en la enfermedad extensa y a los 15-20 años en la izquierda (Riddell, 1990; Eaden y Mayberry, 2002).

Hay discrepancias según se realice la clasificación de la extensión, si por criterios endoscópicos o histológicos (desacuerdo: del 22% al diagnóstico y del 40% a los 4 años) (Moum *et al.*, 1999). En la pancolitis la discordancia es menor, no obstante un 13% de los casos se clasificaría como colitis extensa sólo por la histología; inversamente, un 37% de pacientes tenían histología normal en áreas con sospecha endoscópica de lesión (Rhodes, 2001).

Una revisión realizada en piezas quirúrgicas detectó displasia y cáncer en áreas de colitis microscópicas, localizadas proximalmente al segmento comprometido macroscópicamente (Mathy *et al.*, 2003).

#### 4.3.1.1 Colangitis esclerosante primaria

Diferentes estudios reportaron un mayor riesgo de cáncer colorrectal en los pacientes con colangitis esclerosante primaria asociada que en la colitis ulcerosa sin dicha asociación (Brentnall *et al.*, 1996; Broome *et al.*, 1995). Un estudio reportó un riesgo acumulativo absoluto del cáncer o displasia en la colangitis esclerosante primaria asociada a colitis ulcerosa del 9% después de 10 años, 31% después de 20 años y 50% después de 25 años de enfermedad colónica (Broome *et al.*, 1995).

En el Hospital de Gastroenterología de Buenos Aires se realizó un estudio de pacientes con colitis ulcerosa con y sin colangitis esclerosante primaria asociada, detectando un mayor riesgo para cáncer colorrectal (OR: 24,6; IC 95%: 2,9-205,4) (Sambuelli *et al.*, 2002).



Una publicación de la Mayo Clinic llevada a cabo por Loftus y cols. no reportó haber observado mayor riesgo de cáncer en este grupo de pacientes en comparación con el resto de las colitis ulcerosas, aunque describen una prevalencia aumentada en los pacientes trasplantados por el mismo diagnóstico (Loftus *et al.*, 1996, 1998). Las normativas de vigilancia actuales realizan recomendaciones especiales para este subgrupo de pacientes; incluyen a los mismos en un grupo de riesgo alto para desarrollar un cáncer colorrectal.

#### 4.3.1.2 Historia familiar de cáncer colorrectal

Existen reportes de un aumento del riesgo en estos casos, habiéndose estimado en algunos estudios un riesgo duplicado si existe una antecedente familiar de primer grado y de nueve veces más si este familiar es menor de 50 años (Nuako *et al.*, 1998; Askling *et al.*, 2001). Este dato debería documentarse para mejorar la información universal y actuar basándose en el criterio clínico.

#### 4.3.1.3 Grado de actividad endoscópica e histológica

Si bien está reportada la correlación entre displasia y severidad endoscópica-histológica, debe tenerse en cuenta que aquella puede también aparecer en pacientes con enfermedad quiescente. La interpretación histológica es más sencilla cuando la enfermedad está en remisión, ya que algunos rasgos histológicos de la enfermedad activa pueden ser confundidos con displasia.

En líneas generales, la actividad de la enfermedad puede generar incertidumbre en pocos casos y la confiabilidad de la interpretación está más en relación con la experiencia del patólogo. Ello implica que, en el caso de enfermedad activa, no se justifica diferir los estudios demasiado tiempo alterando el programa de vigilancia con el fin de incrementar la exactitud diagnóstica. No obstante, si la demora no es significativa, es aceptable intentar previamente un tratamiento para reducir la inflamación (Recomendación B).

#### 4.3.1.4 Otros factores predisponentes

El inicio de la enfermedad a edad temprana, la presentación clínica crónica continua y el persistente proceso inflamatorio se describen como predisponentes para un mayor riesgo de cáncer (Itzkowitz, 2005; Greenstein *et al.*, 1980; Eaden y Mayberry, 2000). Actualmente, debido a las controversias existentes, estos aspectos no modifican las recomendaciones de vigilancia establecidas (Prior *et al.*, 1982; Rutter *et al.*, 2004).

### 4.3.2 Agentes farmacológicos para la prevención de CCR en la EII (quimioprevención)

La quimioprevención representa un interesante y promisorio abordaje para intervenir tempranamente en la secuencia carcinogénica, antes del desarrollo de displasia o carcinoma, evitando la necesidad de la colectomía. El agente ideal para la quimioprevención debería tener un mecanismo de acción bien comprendido, ser seguro, efectivo y aceptado por los pacientes.

Diferentes estudios han descrito el rol de los aminosalicilatos en la quimioprevención. En el estudio caso-control llevado a cabo por Eaden y col., el uso de aminosalicilatos a dosis de 1,2g/d o mayor estuvo asociado con una reducción del 75% de riesgo de cáncer, aunque el papel protector de esta droga no ha sido universalmente reportado.

Un meta-análisis sobre el uso de 5-asa y el riesgo de displasia o cáncer fue realizado por Velayos y col. incluyendo 1.932 pacientes, con 334 casos de CCR y 140 casos de displasia. El resultado de su análisis reveló un OR 0,51 (CI 95%: 0,38-0,69) para el desarrollo de displasia o cáncer entre los pacientes con EII y que usaban regularmente aminosalicilatos.

El estudio de cohorte Cesame "Cancers et sur-risque associé aux maladies inflammatoires chroniques intestinales en France" confirmó el papel preventivo del 5-asa en la colitis ulcerosa, en un estudio de 19.486 pacientes con EII, de los cuales el 40% eran colitis ulcerosas o EII no clasificada (Carrat *et al.*, 2010). El mencionado estudio francés no demostró el mismo efecto preventivo para la azatioprina, y tampoco se detectó en estudios previos que la azatioprina pueda incrementar el riesgo de cáncer (Carrat *et al.*, 2010; Connell *et al.*, 1994).



El ácido fólico ha mostrado un efecto protector en el CCR. Este hallazgo, sumado a la observación de que muchos pacientes con EII pueden tener déficit de folatos, fue lo que motivó el interés de examinar su rol en la quimioprevención. Aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos, se observó una tendencia hacia un efecto protector del ácido fólico. Algunas evidencias podrían disminuir el riesgo de cáncer, pero no son categóricas, y los factores como el tiempo de tratamiento y dosis no son equiparables entre estudios (Bernstein *et al.*, 2003; Lashner *et al.*, 1997).

El ácido ursodeoxicólico (UDCA) fue evaluado en pacientes con colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria, en los que se observó una disminución del riesgo de cáncer de colon (Tung *et al.*, 2001; Pardi *et al.*, 2003).

#### 4.3.3 Procedimientos endoscópicos para la pesquisa y vigilancia en la EII

##### Conceptos generales de pesquisa/vigilancia

- *Primer examen (pesquisa)*: se define como el primer examen colonoscópico en paciente con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, con el objetivo de detectar displasia o cáncer colorrectal.

- *Exámenes de vigilancia*: colonoscopias subsiguientes realizadas periódicamente con el mismo propósito (Itzkowitz, 2005).

- *Número de biopsias y manejo de las mismas*: el número de biopsias a tomar se determina teniendo en cuenta el cálculo de Rubin, según el cual cada biopsia testea menos del 0,05% del colon y que con 33 biopsias la probabilidad diagnóstica es del 90% (Rubin *et al.*, 1992). Se requieren biopsias en los cuatro cuadrantes, cada 10cm, en todo el colon comprometido, dispuestas en frascos separados, preferentemente no más de 4 muestras por frasco, además de adjuntar separadamente y rotular las biopsias de áreas sospechosas (Kornbluth y Sachar, 1997).

Según diversas encuestas, no se respeta las recomendaciones en la práctica clínica diaria (Itzkowitz y Harpaz, 2004).

La displasia se define como cambios neoplásicos inequívocos de la mucosa intestinal.

La displasia puede ser un marcador de que el cáncer está presente o está próximo en un futuro cercano. Éste es el motivo de su búsqueda mediante el seguimiento colonoscópico (Morson y Pang, 1967; Riddell *et al.*, 1983).

- *Clasificación histológica e interpretación*: se la clasifica en negativa, indefinida y positiva; esta última, subclasificada en alto grado y bajo grado (Riddell *et al.*, 1983). La indefinida puede optativamente subclasificarse en probablemente positiva, probablemente negativa o desconocida. La displasia de bajo grado presenta cambios nucleares confinados en la porción basal de las criptas; en la de alto grado tales cambios son más prominentes y se extienden a la superficie (Riddell *et al.*, 1983).

El proceso inflamatorio puede ocasionalmente provocar cambios epiteliales que simulan displasia; por tal motivo, los estudios para la detección de la displasia deberían realizarse en los períodos de quiescencia (Eaden y Mayberry, 2002; Riddell *et al.*, 1983).

La presencia de un cáncer colorrectal en la pieza quirúrgica se asocia a displasia en el 90% de los casos. La detección de displasia de alto grado en mucosa plana observada en la colonoscopia de pesquisa se asocia con cáncer sincrónico en la pieza quirúrgica en el 42 al 67% de los casos. Si la detección es durante la vigilancia, la prevalencia de malignidad es del 32% (Lennard-Jones *et al.*, 1990; Bernstein *et al.*, 1994).

El hallazgo de la displasia requiere la reconfirmación por al menos otro patólogo experto, ya que existe un grado considerable de variación interobservador. Por lo general, hay un mayor acuerdo en la displasia negativa y la displasia de alto grado, con mayor dificultad para discriminar entre displasia de alto y de bajo grado (Dixon *et al.*, 1988; Melville *et al.*, 1989).

Existen datos contradictorios respecto a la historia natural de la displasia de bajo grado. Bernstein reporta una transformación en displasia de alto grado o displasia asociada a lesión o masa (DALM) en el 29% de los casos, con una evolución a cáncer en el 8,1%, y que un 16% se negativiza (Bernstein *et al.*, 1994). La observación del Hospital St. Marks demostró que la displasia de bajo grado en el 54% era predictiva de displasia de alto grado o cáncer en 5 años, experiencia equiparable a la descrita por Ullman y col., que observaron tal evolución en el 53% en el mismo período,



encontrándose un cáncer estadio 1 en un 18% de los pacientes colectomizados dentro de los 6 meses de la detección de la displasia de bajo grado, y estadio 2-3 en un 20% en los que se negaron a la vigilancia (Connell *et al.*, 1994; Ullman *et al.*, 2003). Estos datos difieren con otras series y con el estudio de Lim y col., que observa porcentajes de 3% y 10% de progresión a displasia de alto grado o DALM y displasia de alto grado o cáncer respectivamente a 10 años (Befrits *et al.*, 2002; Lim *et al.*, 2003).

La displasia de cualquier grado asociada a lesión o masa (DALM) ha sido tradicionalmente considerada indicación de cirugía. En la actualidad, se acepta que no todos los tipos de displasia polipoide en pacientes con colitis ulcerosa tienen el mismo significado.

- Displasia en un “pólipo adenoma-like”: es factible de resear con polipectomía, estrechando la vigilancia (Rubin *et al.*, 1999; Odze *et al.*, 2004).
- Displasia de cualquier tipo en un pólipo no reseable endoscópicamente: es indicación quirúrgica (Itzkowitz, 2005).
- Displasia en mucosa plana: su manejo dependerá de la clasificación histológica. La displasia de alto grado, de confirmarse con un nuevo examen, es indicación de colectomía ya que su hallazgo se asocia con la presencia de un cáncer en el 30-40% de los casos.

#### 4.3.4 Recomendaciones de vigilancia en la colitis ulcerosa

La colonoscopia de pesquisa para descartar displasia o cáncer de colon se recomienda efectuarla 8 a 10 años luego del inicio de los síntomas compatibles con colitis ulcerosa (Recomendación B).

La enfermedad se clasifica en extensa (mayor al ángulo esplénico), izquierda (no sobrepasa el ángulo esplénico con compromiso al menos histológico mayor o igual a 35cm), distal o proctosigmoiditis (recto con o sin lesión en sigmoides) (Itzkowitz, 2005). La extensión se define por endoscopia e histología, eligiendo el método que demuestre el compromiso más extenso. La misma puede cambiar con el tiempo, por esto se debe continuar con la estrategia de vigilancia basada en la máxima extensión documentada.

La vigilancia a efectuar está en relación a la extensión y a la duración de la enfermedad. En la colitis extensa o izquierda con una evolución menor de 20 años, los pacientes que tienen una colonoscopia negativa en la pesquisa deben efectuar el primer estudio de vigilancia 1 a 2 años del mismo. Las biopsias se deben realizar como indica el protocolo de 33 biopsias, tomadas cada 10cm en cuatro cuadrantes. En pacientes con enfermedad menos extensa, se realizan biopsias proximales a la lesión y luego cada 10cm en el segmento afectado (Recomendación B).

El número de biopsias puede afectar los resultados, predisponiendo a una falla en la detección de la displasia de alto grado o cáncer (Itzkowitz, 2005).

El intervalo de 2 años entre las colonoscopias de vigilancia está basado en el tiempo reportado para desarrollo de un cáncer después de una colonoscopia (Connell *et al.*, 1994; Lim *et al.*, 2003).

A partir de los 20 años de evolución, se recomienda realizar vigilancia cada 1 a 2 años, debido al incremento en el riesgo de cáncer de colon (Rubin *et al.*, 1999).

Los pacientes con CEP deben ser seguidos con colonoscopias anuales.

Otros factores de riesgo –como historia familiar de cáncer colorrectal, pólipos inflamatorios, estenosis y una actividad persistente– pueden requerir intervalos de vigilancia más cortos.

Los pacientes con proctosigmoiditis, por tener mínimo o ningún riesgo de cáncer asociado, deben manejarse con las recomendaciones de prevención de cáncer colorrectal similares a la población general (Recomendación C) (Ekbon *et al.*, 1990). En algunos pacientes se observa la presencia de un parche cecal eritematoso con inflamación microscópica, pero de acuerdo a las evidencias disponibles no se debe alterar esta recomendación.

Las guías británicas para pesquisa de cáncer de colon en EII, publicada en Gut, 2010, recomienda comenzar la vigilancia 10 años después del inicio de los síntomas. Clasifica el riesgo de desarrollar cáncer de colon en bajo, medio y alto.



Bajo riesgo: Colitis ulcerosa extensa en remisión.  
Enfermedad de Crohn extensa en remisión.  
CU izquierda con inflamación o EC con afectación menor al 50% de la superficie.

Riesgo intermedio: CU o EC extensa con actividad endoscópica o histológica leve.  
Pólipos posinflamatorios.  
Historia de cáncer de colon en familiar de 1 grado mayor de 50 años.

Riesgo alto: CU o colitis Crohn con actividad endoscópica/histológica moderada a severa.  
CEP (aún después del trasplante).  
Estenosis de colon en los últimos 5 años.  
Displasia de cualquier grado en los últimos 5 años.  
Historia de cáncer de colon familiar de 1 grado menor de 50 años.

La vigilancia propuesta en el grupo de bajo riesgo es colonoscopia a los 5 años; en el de riesgo intermedio, es colonoscopia a los 3 años; y en el de riesgo alto, la indicación es colonoscopia al año (Recomendación B).

Respecto de la vigilancia en los pacientes colectomizados, las recomendaciones en estas guías clasifican a los pacientes en alto y bajo riesgo.  
Pacientes de alto riesgo serían aquellos con displasia rectal previa, displasia o cáncer de colon en la cirugía, CEP o mucosa tipo C en el *pouch* (atrofia severa). La vigilancia endoscópica debe ser anual (Recomendación B). En los pacientes de bajo riesgo (aquellos donde no existe ninguna situación anteriormente descrita) la evaluación es cada 5 años.

#### 4.3.4.1 Manejo de hallazgos anormales en la vigilancia de la CU

Cualquier examen con al menos una biopsia categorizada como “indefinida para displasia”, “displasia de bajo grado”, “displasia de alto grado”, o “adenocarcinoma” es considerado un hallazgo anormal.

La decisión de la colectomía debe ser evaluada basándose en la eficiencia de la vigilancia realizada, involucrando la calidad de la preparación, la suficiencia de las biopsias, y la presencia o ausencia de inflamación activa, que ocasionalmente puede dificultar la interpretación de las biopsias.  
En los últimos años se ha aceptado que el manejo de la displasia polipoide difiere de la displasia en mucosa plana, siendo importante el concepto de factibilidad de reseccabilidad.

#### Presencia de displasia

Displasia de bajo grado en mucosa plana: en primer lugar, se requiere la revisión por un patólogo experto en estas enfermedades.

Debido a la variabilidad de los datos de los estudios, el manejo es controvertido. El hallazgo de la displasia durante la vigilancia no representa el mismo riesgo de progresión a displasia de alto grado o cáncer que cuando se presenta en el examen de pesquisa (Bernstein *et al.*, 1994; Woolrich *et al.*, 1992). El riesgo de progresión a displasia de alto grado o cáncer a 5 años varía de estudios con valores superiores al 50% versus otros con una presentación infrecuente (Connell *et al.*, 1994; Lim *et al.*, 2003). En pacientes con displasia de bajo grado, puede estar presente un cáncer no reconocido en el 20% de los que son sometidos a cirugía a corto plazo (Bernstein *et al.*, 1994; Ullman *et al.*, 2003). Por consiguiente, las opciones deben discutirse con los pacientes, ofreciéndoles una colectomía profiláctica, por la posibilidad de un adenocarcinoma sincrónico, pero también informando las posibles complicaciones de la proctocolectomía restaurativa.

Cuando la displasia bajo grado es multifocal (2 o más biopsias de un mismo examen de vigilancia) o repetitiva (2 o más exámenes con al menos un foco de displasia de bajo grado) tiene indicación de colectomía total profiláctica (Ullman *et al.*, 2003).

Si la elección ante la displasia de bajo grado es continuar con la vigilancia, se recomienda repetir la



colonoscopia en 3 meses (máximo 6 meses) con suficiente toma de biopsias, independientemente de la uni o multifocalidad de la displasia de bajo grado en mucosa plana. Si este examen resulta negativo para displasia, lo aconsejable es continuar con estudios frecuentes (cada 6 meses) y un adecuado muestreo histológico (Ullman *et al.*, 2003; Woolrich *et al.*, 1992).

Si el diagnóstico es el de displasia indefinida en mucosa plana, es necesaria la revisión por un patólogo experto y, de ser ratificado el diagnóstico, se requiere una nueva colonoscopia en 3 a 6 meses.

La displasia de alto grado en mucosa plana deberá ser confirmada por un patólogo experto. En caso de ratificarse el diagnóstico, la conducta es la realización de una proctocolectomía, dada la elevada proporción de adenocarcinomas sincrónicos y metacrónicos (Recomendación B) (Bernstein *et al.*, 1994; Connell *et al.*, 1994).

### Lesiones elevadas (pólipos) con displasia

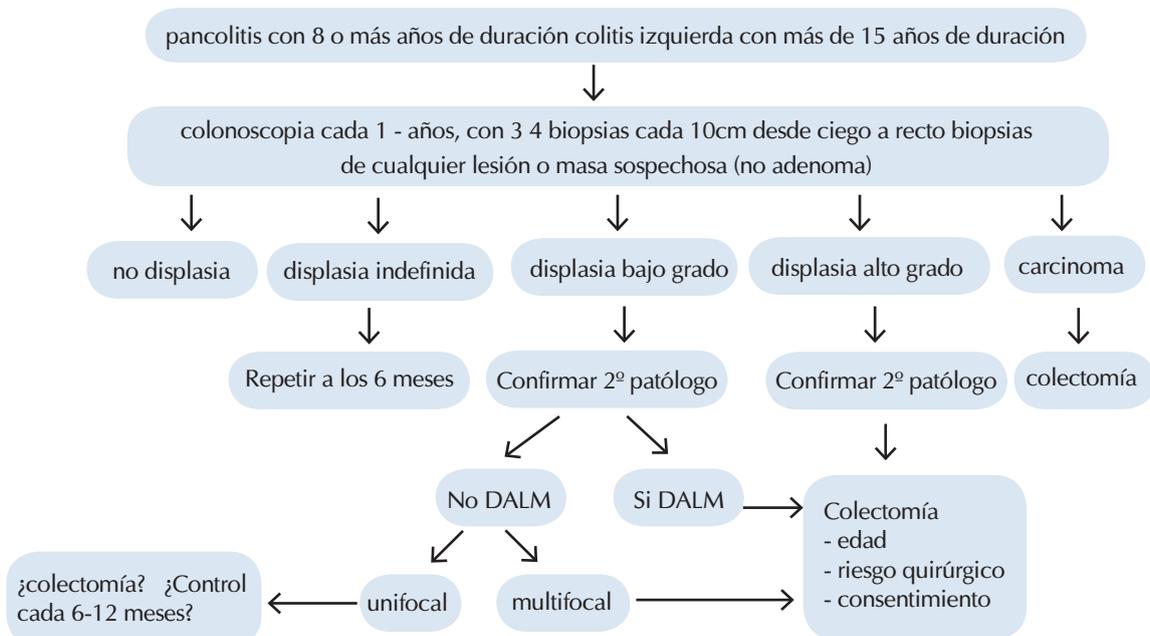
Con respecto a las lesiones polipoideas dentro de las áreas de colitis, si es factible se debe efectuar polipectomía y tomar 4 biopsias de la mucosa adyacente a la misma y enviarlas para su estudio en forma separada (Rubin *et al.*, 1999; Odze *et al.*, 2004). Si la polipectomía es completa y las biopsias adyacentes negativas para displasia, se requiere un nuevo examen en 6 meses. Si éste es negativo, puede continuarse con la vigilancia de rutina.

Si la lesión polipoide no es resecable endoscópicamente o no tiene el aspecto típico de un adenoma (se define como displasia asociada a lesión o masa "DALM"), o si la mucosa circundante presenta algún grado de displasia, está indicada una proctocolectomía por el riesgo aumentado de cáncer colorrectal sincrónico.

La alternativa de realizar una colectomía segmentaria no se ha evaluado en la literatura y debe limitarse a pacientes con un riesgo aumentado para la colectomía.

Los pólipos "adenoma-like" encontrados en áreas del colon libres de enfermedad, pueden manejarse según las recomendaciones de los adenomas esporádicos (Recomendación B) (Winawer *et al.*, 2003).

### Algoritmo para un programa de vigilancia en colitis ulcerosa



### 4.3.5 Recomendaciones para pacientes con colitis de Crohn

En los pacientes con EC con compromiso sólo del intestino delgado, las recomendaciones para la prevención del cáncer de colon son las mismas que para la población general (Winawer *et al.*, 2003).

En los enfermos con colitis de Crohn, el riesgo es similar a la colitis ulcerosa con la misma extensión de compromiso colónico y tiempo de evolución (Sachar, 1994).

Se conoce poco sobre quimioprevención (Friedman *et al.*, 2001).

#### 4.3.5.1 Recomendaciones para la vigilancia en pacientes con EC

El comienzo de la vigilancia endoscópica aconsejado es 8 a 10 años después del inicio de los síntomas (Recomendación B).

Arbitrariamente está indicada la vigilancia a pacientes que tienen comprometido más de la tercera parte del colon al examen endoscópico (no se consensuó por el compromiso histológico) (Friedman *et al.*, 2001).

En la colangitis esclerosante primaria asociada, debido al aumento del riesgo de cáncer colorrectal, la recomendación es de colonoscopia anual con múltiples biopsias.

Otros factores de riesgo, como historia familiar de cáncer, debut temprano de la enfermedad, grado de actividad endoscópica e histológica, se toman en consideración en algunas guías para modificar las recomendaciones de vigilancia.

En el caso de displasia o cáncer en una enfermedad segmentaria, no hay sustento bibliográfico para decidir el tipo de cirugía, una resección segmentaria o una proctocolectomía.

La eficiencia de un programa de vigilancia depende de varios factores, como son: la selección de los pacientes, la práctica colonoscópica, la preparación del colon, el manejo de las biopsias y la comunicación entre los clínicos, patólogos y colonoscopistas ante hallazgos histológicos anormales.

Se recomienda la conveniencia de efectuar los exámenes de pesquisa o de vigilancia en períodos de inactividad de la enfermedad, ya que en algunos casos puede dificultar la interpretación histológica.

La práctica colonoscópica y el manejo de las muestras son similares a los de la colitis ulcerosa.

### 4.3.6 Manejo de situaciones clínicas especiales

#### 4.3.6.1 Pólipos posinflamatorios

Presentan diferentes formas y tamaño; se puede encontrar desde una única lesión hasta múltiples lesiones en forma de manto. Su historia natural no está bien documentada en cuanto a la posibilidad de evolución a displasia o cáncer, no obstante, en la actualidad se reconoce su asociación con mayor riesgo de cáncer (OR 2,4). La vigilancia colonoscópica debe efectuarse a intervalos cortos o en algunos casos puede evaluarse la polipectomía endoscópica o bien la colectomía en el caso de que la vigilancia no sea factible con seguridad.

#### 4.3.6.2 Estenosis en la colitis ulcerosa

Una estenosis en la colitis ulcerosa es indicación firme de colectomía, debido al porcentaje elevado de asociación de un carcinoma subyacente (Gumaste *et al.*, 1992; Reiser *et al.*, 1994). Puede intentarse trasponer con el colonoscopio pediátrico tomando múltiples biopsias e, incluso, realizar un cepillado para citología en el sitio de la estenosis. Aun cuando estas muestras sean negativas para cáncer o displasia, el paciente tiene una probabilidad muy alta de presentar un cáncer, por lo que debe repetirse la colonoscopia en 3 a 4 meses. Puede evaluarse complementariamente realizar una tomografía computada. Siempre esta situación debe poner en consideración el diagnóstico de enfermedad de Crohn en lugar de colitis ulcerosa.

#### 4.3.6.3 Estenosis en la colitis de Crohn

Si la estenosis es franqueable con el colonoscopio, lo aconsejable es reevaluar la misma mediante una nueva endoscopia al año. Si no es posible, puede intentarse con un equipo pediátrico, de lo contrario se debe evaluar el colon proximal con un colon por enema doble contraste o una



tomografía computada. En los pacientes con enfermedad de 20 años de evolución, la posibilidad de un cáncer colorrectal concomitante asciende al 12%, por lo que debe considerarse la cirugía (colectomía total o resección segmentaria) sobre todo si es imposible evaluar el colon proximal a la estenosis (Friedman *et al.*, 2001). Es aconsejable derivar a un centro especializado. La dilatación endoscópica con balón es una posibilidad a considerar sobre todo en caso de estenosis cortas de la enfermedad de Crohn (<6 cm), (Saunders *et al.*, 2004). La dilatación de estenosis larga presenta un mayor riesgo de perforación.

#### 4.3.6.4 Estenosis anal

En el caso de una estenosis anal, debe realizarse un examen bajo anestesia para descartar malignidad, dado el riesgo elevado de cáncer en esta situación (Connell *et al.*, 1994). No hay datos bibliográficos para sustentar el intervalo recomendable para el control, por lo que el grupo de expertos que diseñó estas normas consensuó provisoriamente un examen anual bajo anestesia.

#### 4.3.7 Nuevas técnicas endoscópicas

Existen diferentes estudios que examinaron la efectividad de la cromoendoscopia comparándola con la colonoscopia convencional en la enfermedad inflamatoria intestinal Kiesslich, 2003 y 2007; Marion, 2008, y Rutter, 2004. La cromoendoscopia detectó significativamente mayor cantidad de lesiones displásicas intraepiteliales, comparada con la colonoscopia convencional, en pacientes con colitis extensa de más de 8 años de evolución. Si bien esta técnica aumenta el tiempo de duración del estudio, la realización de 4 biopsias de muestreo serían suficientes para determinar la extensión de la inflamación y, luego, se efectuarían solamente las biopsias dirigidas a las áreas anormales. Esto evitaría las 33 biopsias randomizadas según determina el protocolo actual. Por estos motivos, en la actualidad distintas guías publicadas avalan esta técnica endoscópica como de primera elección en la vigilancia de la EII (Recomendación A).

Un estudio prospectivo randomizado cruzado demostró que la utilización de “narrow band image” (NBI) no es mejor que la colonoscopia convencional y que no debe recomendarse como alternativa a la cromoendoscopia a estos pacientes (Recomendación C).



## Bibliografía

- Askling, J.; Dickman, P. W.; Karlen, P. *et al.* A. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 120:1356-1362.
- Befrits, R.; Ljung, T.; Jaramillo, E.; Rubio, C. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:615-620.
- Bernstein, C. N.; Blanchard, J. F.; Metge, C.; Yogendran, M. Does the use of 5-aminosalicylates in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2784-2788.
- Bernstein, C. N.; Shanahan, F.; Weinstein, W. M. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343:71-74.
- Brentnall, T. A.; Haggitt, R. C.; Rabinovitch, P. S. *et al.* Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110:331-338.
- Broome, U.; Lindberg, G.; Lofberg, R. Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. A risk factor for the development of dysplasia and DNA aneuploidy. *Gastroenterology* 1992; 102:1877-1880.
- Broome, U.; Lofberg, R.; Veress, B. *et al.* Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22:1404-1408.
- Carrat, F.; Seksik, P.; Bouvier, A. M. *et al.* Aminosalicilylates, Thiopurines and the Risk of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Diseases: A Case-Control Study Nested in the CESAME Cohort. *Gastroenterology* 2010; 138 S 47.
- Connell, W. R.; Kamm, M. A.; Dickson, M.; Balkwill, A. M.; Ritchie, J. K.; Lennard-Jones, J. E. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 343:1249-1252.
- Connell, W. R.; Lennard-Jones, J. E.; Williams, C. B.; Talbot, I. C.; Price, A. B.; Wilkinson, K. H. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107:934-944.
- Connell, W. R.; Sheffield, J. P.; Kamm, M. A. *et al.* Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35:347-352.
- Devroede, G. J.; Taylor, W. F.; Sauer, W. G.; Jackman, R. J.; Stickler, G. B. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1971; 285:17-21.
- Dixon, M. F.; Brown, L. J.; Gilmour, H. M.; Price, A. B.; Smeeton, N. C.; Talbot, I. C.; Williams, G. T. Observer variation in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis. *Histopathology* 1988; 13:385-397.
- Eaden, J.; Abrams, K.; Ekobom, A.; Jackson, E.; Mayberry, J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:145-153.
- Eaden, J. A.; Abrams, K.; Mayberry, J. F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48:526-535.
- Eaden, J. A.; Mayberry, J. F. Colorectal cancer complicating ulcerative colitis: a review. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2710-2719.
- Eaden, J. A.; Mayberry, J. F. British Society for Gastroenterology. Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal



cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 51:10-2.

Edwards, F. C.; Truelove, S. C. The course and prognosis of ulcerative colitis III. Complications. *Gut* 1964; 5:1.

Ekbon, A.; Helmick, C.; Zack, M.; Adami, H. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population based study. *N England J Med* 1990; 323:1228.

Engelsgerd, M.; Farraye, F. A.; Odze, R. D. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 1288-1294.

Friedman, S.; Rubin, P. H.; Bodian, C. *et al.* Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120:820-826.

Greenstein, A. J.; Sachar, D. B.; Smith, H.; Janowitz, H. D.; Aufses, A. H. Jr. Cancer. Patterns of neoplasia in Crohn's disease and ulcerative colitis 1980; 46:403-407.

Gumaste, V.; Sachar, D. B.; Greenstein, A. J. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut* 1992; 33:938-941.

Gyde, S. N.; Prior, P.; Allan, R.; Stevens, A.; Jewell, D.; Truelove, S.; Lofberg, R.; Brostron, O.; Hellers, G. Colorectal cancer in ulcerative colitis: A cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988; 29:206.

Greenstein, A. J.; Sachar, D. B.; Pucillo, A.; Vassiliades, G.; Smith Itzkowitz, S. H.; Present, D. H. Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group. Consensus Conference: Colorectal Cancer Screening and Surveillance in Inflammatory Bowel Disease. *Inflm Bowel Dis* 2005; 11(3):314-321

Itzkowitz, S. H.; Harpaz, N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126:1634-1648.

Jones, H. W.; Grogono, J.; Hoare, A. M. Surveillance in ulcerative colitis: burdens and benefit. *Gut* 1988; 29:325-331.

Kiesslich, R.; Fritsch, J.; Holtmann, M. *et al.* Methylene blueaided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124:880-888.

Kornbluth, A.; Sachar, D. B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:204-211.

Kornfeld, D.; Ekbon, A.; Ihre, T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 1997; 41:522-525.

Kreel, I.; Geller, S. A.; Janowitz, H. D.; Aufses, A. H. Jr. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: clinical and pathologic features. *Mt Sinai J Med* 1979; 46:25-32.

Lashner, B. A.; Heidenreich, P. A.; Su, G. L.; Kane, S. V.; Hanauer, S. B. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1989; 97:255-259.

Lashner, B. A.; Provencher, K. S.; Bozdech, J. M. *et al.* Worsening risk for the development of dysplasia or cancer in patients with chronic ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:377-380.

Lashner, B. A.; Provencher, K. S.; Seidner, D. L.; Knesebeck, A.; Brzezinski, A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112:29-32.



Lennard-Jones, J. E.; Melville, D. M.; Morson, B. C.; Ritchie, J. K.; Williams, C. B. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 1990; 31:800-806.

Lim, C. H.; Dixon, M. F.; Vail, A.; Forman, D.; Lynch, D. A.; Axon, A. T. Dysplasia in ulcerative colitis. *Histopathology* 1988; 13:385-397. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003; 52:1127- 1132.

Loftus, E. V. Jr; Aguilar, H. I.; Sandborn, W. J.; Tremaine, W. J.; Krom, R. A.; Zinsmeister, A. R.; Graziadei, I. W.; Wiesner, R. H. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1998; 27:685-690.

Loftus, E. V. Jr; Sandborn, W. J.; Tremaine, W. J.; Mahoney, D. W.; Zinsmeister, A. R.; Offord, K. P.; Melton, L. J. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1996; 110:432-440.

Mathy, C.; Schneider, K.; Chen, Y. Y.; Varma, M.; Terdiman, J. P.; Mahadevan, U. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9:351-355.

Melville, D. M.; Jass, J. R.; Morson, B. C.; Pollock, D. J.; Richman, P. I.; Shepherd, N. A.; Ritchie, J. K.; Love, S. B.; Lennard-Jones, J. E. Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: comparison with clinical outcome. *Hum Pathol* 1989; 20:1008-1014.

Michener, W. M.; Farmer, R. G.; Mortimer, E. A. Long-term prognosis of ulcerative colitis with onset in childhood or adolescence. *J Clin Gastroenterol* 1979; 1:301-305.

Morson, B. C.; Pang, L. S. C. Rectal biopsy is an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut* 1967; 8:423-424.

Moum, B.; Ekbo, A.; Vatn, M. H.; Elgjo, K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1564-1569.

Nuako, K. W.; Ahlquist, D. A.; Mahoney, D. W.; Schaid, D. J.; Siems, D. M.; Lindor, N. M. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998; 115:1079-1083.

Odze, R. D.; Farraye, F. A.; Hecht, J. L.; Hornick, J. L. *et al.* Longterm follow-up after polypectomy treatment for adenomalike dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:534-541.

Odze, R. D.; Goldblum, J.; Noffsinger, A.; Alsaigh, N.; Rybicki, L. A.; Fogt, F. Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol* 2002; 15:379-386.

Pardi, D. S.; Loftus, E. V. Jr; Kremers, W. K.; Keach, J.; Lindor, K. D. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124:889-893.

Prior, P.; Gyde, S. N.; Macartney, J. C.; Thompson, H.; Waterhouse, J. A.; Allan, R. N. Cancer morbidity in ulcerative colitis. *Gut* 1982; 23:490-497.

Ransohoff, D. F. Colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 94:1089-1091.

Reiser, J. R.; Waye, J. D.; Janowitz, H. D. *et al.* Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:119-122.



- Rhodes, J. M. Ulcerative colitis extent varies with time but endoscopic appearances may be deceptive. *Gut* 2001; 49:322-323.
- Riddell, R. H. Screening strategies in gastrointestinal cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990; 175:177-184.
- Riddell, R. H.; Goldman, H.; Ransohoff, D. F.; Appelman, H. D.; Fenoglio, C. M.; Haggitt, R. C.; Ahren, C.; Correa, P.; Hamilton, S. R.; Morson, B. C.; Sommers, S. C.; Yardley, J. H. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical implications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931-938.
- Rubin, C. E.; Haggitt, R. C.; Burmer, G. C.; Brentnall, T. A.; Stevens, A. C.; Levine, D. S.; Dean, P. J.; Kimmey, M.; Perera, D. R.; Rabinovitch, P. S. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103:1611-1620.
- Rubin, P. H.; Friedman, S.; Harpaz, N.; Goldstein, E.; Weiser, J.; Schiller, J.; Waye, J. D.; Present, D. H. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999; 117:1295-1300.
- Rutter, M. D.; Saunders, B. P.; Schofield, G. *et al.* Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53:256-260.
- Rutter, M.; Saunders, B.; Wilkinson, K.; Rumbles, S.; Schofield, G.; Kamm, M.; Williams, C.; Price, A.; Talbot, I.; Forbes, A. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126:451-459.
- Sachar, D. B. Cancer in Crohn's disease: dispelling the myths. *Gut* 1994; 35:1507-1508.
- Sambuelli, A.; Terg, R.; Negreira, S.; Gil, A.; Coronel, E.; Moreno, L.; Huernos, S.; Kogan, Z.; Cabanne, A.; Doldán, I.; Bai, J. Increased Risk of Malignancies in Patients with Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis. A Case Control Study *Gastroenterology* 2002; 123:A.
- Saunders, B. P.; Brown, G. J.; Lemann, M. *et al.* Balloon dilation of ileocolonic strictures in Crohn's disease. *Endoscopy* 2004; 36:1001-1007.
- Tung, B. Y.; Emond, M. J.; Haggitt, R. C.; Bronner, M. P.; Kimmey, M. B.; Kowdley, K. V.; Brentnall, T. A. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; 134:89-95.
- Ullman, T. A.; Croog, T.; Harpaz, N.; Sachar, D.; Itzkowitz, S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125:1311-1319.
- Winawer, S.; Fletcher, R.; Rex, D.; Bond, J. R.; Ferrucci, J.; Ganiats, T.; Levin, T.; Woolf, S.; Johnson, D.; Kirk, L.; Litin, S.; Simmang, C.; Gastrointestinal Consortium Panel *et al.* Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124:544-560.
- Woolrich, A. J.; DaSilva, M. D.; Korelitz, B. I. Surveillance in the routine management of ulcerative colitis: the predictive value of low-grade dysplasia. *Gastroenterology* 1992; 103: 431-438.



## 4.4 Manejo y control de las lesiones polipoideas colorrectales

La colonoscopia es uno de los pilares fundamentales en la pesquisa del cáncer colorrectal, siendo el método de elección para el tratamiento y vigilancia de los pólipos colorrectales.

La precisión y seguridad del método es operador dependiente. Es por ello que para asegurar la calidad del mismo es necesario establecer parámetros e indicadores válidos y reales que se respeten. Una colonoscopia de alta calidad es la que permite establecer normativas adecuadas y seguras de seguimiento y vigilancia para las diferentes lesiones polipoideas en un programa organizado de pesquisa del CCR.

Este capítulo se dividirá en tres partes: una primera donde se muestran los parámetros y recomendaciones para una colonoscopia segura y de alta calidad, una segunda parte con las recomendaciones de manejo de las diferentes lesiones colorrectales y, por último, una guía de vigilancia de las mismas.

Es importante aclarar que las recomendaciones de calidad en endoscopia son sugerencias, y las decisiones deben ser tomadas en el contexto de cada paciente al momento del procedimiento.

### 4.4.1 Recomendaciones para una colonoscopia segura y de calidad

#### 4.4.1.1 Recomendaciones previas al procedimiento

El paciente que ingresa al plan de pesquisa de cáncer colorrectal deberá tener acceso a los indicadores de calidad de cada centro asistencial para poder elegir dónde realizarse el procedimiento.

Es necesario realizar una entrevista previa al procedimiento en la que el médico recabará los antecedentes del paciente y la medicación habitual, con el objetivo de identificar riesgos para el estudio; es importante consignar: anticoagulación, antiagregación, marcapaso, desfibrilador, hipertensión, afecciones respiratorias, diabetes, profilaxis antibiótica. Se deberá indicar al paciente cómo proceder en cada caso (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).

En esta entrevista se le explicará al paciente el procedimiento y el instrumental que se utilizará, así como también las ventajas y posibles riesgos. El paciente deberá saber por qué se le indica el procedimiento, qué puede suceder durante y después del mismo, y cómo se procederá en caso de imprevistos o emergencias.

Es importante explicarle al paciente la importancia de la preparación colónica, la cual será entregada por escrito al finalizar la entrevista.

Cada centro endoscópico deberá documentar la entrevista y establecer políticas necesarias para la supervisión, auditoría y revisión de los resultados, verificando que se respeten los indicadores de calidad en endoscopia (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).

En la entrevista se resolverán los interrogantes e inquietudes del paciente.

Es de buena práctica clínica establecer como política del servicio una guía donde se incluyan diferentes aspectos a tener en cuenta en la entrevista:

- Consideraciones relacionadas a la medicación que toma el paciente.
- Antecedentes de enfermedades previas.
- Beneficios del procedimiento.
- Preparación para el procedimiento.
- Posibles efectos adversos, incluyendo disconfort y complicaciones.
- Qué debe tener en cuenta el paciente con respecto a los cuidados postsedación (acompañante, imposibilidad de conducir o tomar decisiones importantes).

Existen distintas variables que se deberán conocer previo al procedimiento por estar relacionadas a mayores efectos adversos, a una mayor duración del procedimiento o a la posibilidad de no poder completar los estudios (índice de masa corporal, tratamiento anticoagulante, anatomía, sexo, edad, cirugías abdominales previas y enfermedad diverticular).

Estará predeterminado el procedimiento a realizar en casos en los que se encuentren lesiones cancerosas, se resequen lesiones en forma incompleta o no se pueda evaluar la mucosa correctamente y se requiera una posterior intervención (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).



Debe ser política de la institución o del servicio la configuración de un consentimiento informado por escrito, en donde consten los riesgos del procedimiento que fueron explicados previamente en forma oral. Deberá ser firmado por el paciente e incluir la técnica del procedimiento. El mismo tendrá un apartado que determinará que el paciente podrá retirarse en cualquier momento del estudio, incluso durante el mismo (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).

## Preparación colónica

La preparación colónica consiste en remover el contenido intestinal para poder valorar la mucosa en forma segura y eficaz.

Los pacientes deben conocer la importancia de una buena preparación colónica. Las instrucciones deben ser simples, fáciles de comprender y deberán entregarse por escrito.

Una mala preparación colónica puede resultar en la pérdida de lesiones y en la necesidad de repetir el estudio en intervalos menores a lo estipulado.

La calidad de la preparación colónica es una medida subjetiva. Está determinada por el sentido común del endoscopista y se considera adecuada cuando permite detectar pólipos mayores de 5mm (Fletcher, Nadel *et al.*, 2010).

Es por ello que para evaluar la calidad de la endoscopia se establecen distintas clasificaciones: (Sanchez, Torella *et al.*, 2009):

**Muy buena:** no se observa heces sólidas presencia de líquidos fáciles de aspirar.

**Buena:** se observan heces semisólidas no adheridas a la mucosa colónica que no impiden la visualización de la misma.

**Inadecuada:** se observan heces sólidas adheridas a la mucosa colónica, no permitiendo una correcta visualización de la misma. El examen puede ser terminado, pero no se obtuvo una correcta información.

**Pobre:** heces sólidas imposibles de aspirar. No se consigue una correcta progresión del endoscopio y no se permite la visualización de la mucosa.

Los métodos para la preparación colónica pueden diferir según se trate de una rectosigmoidoscopia o una colonoscopia.

La preparación de la rectosigmoidoscopia flexible consiste tanto en la realización de enemas como en la preparación oral (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010). La realización de enemas se recomienda hasta 2 horas antes del procedimiento, en el domicilio o en el centro endoscópico. No se encontraron diferencias entre una, dos enemas, o preparación oral, siendo esta última menos aceptada por el paciente.

Las principales soluciones orales que se utilizan para la preparación son polietilenglicol y fosfato de sodio. En la actualidad se conoce que la utilización de 4 litros de polietilenglicol no son necesarios, siendo suficiente 2 litros (Sifri, Wendere *et al.*, 2009). El bisacodilo mejora la efectividad.

El polietilenglicol es una medicación segura en pacientes con trastornos hidroelectrolíticos, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia hepática.

Los fosfatos deben evitarse en pacientes con determinadas condiciones médicas, debido a que generan nefropatía aguda. Por tal motivo, los pacientes añosos, con enfermedades renales o aquellos que toman medicación que disminuya la perfusión renal deberán evitar este tipo de preparación (Sifri, Wendere *et al.*, 2009).

Los fosfatos son mejor tolerados por la menor cantidad de líquido ingerido, pero se debe tener especial atención en su seguridad.

Se deberán evitar preparaciones con manitol u otras sustancias que generen malabsorción de hidratos de carbono como el sorbitol, por el riesgo de explosión colónica al utilizar electrocoagulación (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).

Se recomienda la división de la dosis de modo tal que una toma esté cercana al horario del estudio (una por la noche y la otra en la mañana de la realización del estudio). Dicha aseveración vale para los fosfatos como para el polietilenglicol.

Ninguna de las preparaciones demostró ser mejor que otra, excepto por su tolerancia. Respecto a la limpieza intestinal, ambas son iguales (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).



#### 4.4.1.2 Recomendaciones durante el procedimiento

El endoscopista debe combinar técnica, habilidad, conocimiento, capacidad y juicio para reconocer y reseca lesiones de alto riesgo.

Debe realizar un estudio completo, rápido y seguro, con el mayor confort posible para el paciente. El tiempo de salida debe ser suficiente para inspeccionar detenidamente la mucosa del colon (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).

De encontrar una lesión deberá ser reseca y recuperada en forma segura para su posterior análisis.

Para realizar un estudio de alta calidad, se debe conformar un equipo capaz y eficiente, con el mejor instrumental posible.

Es determinante que los beneficios superen los riesgos. Está en cada centro endoscópico procurar que esto se cumpla para ofrecerle la necesaria seguridad al paciente.

El equipo de enfermería debe brindarle bienestar al paciente y estar atento a las necesidades requeridas por el endoscopista durante el procedimiento. También es de suma importancia, durante la terapéutica endoscópica, brindar un adecuado soporte técnico garantizando la disponibilidad del equipamiento y los accesorios.

Una adecuada calidad en endoscopia también requiere el cuidado y el mantenimiento de los equipos. Es esencial que sean reparados por personal idóneo. De lo contrario, se encontrarían expuestos a una gran cantidad de efectos adversos y procedimientos incompletos o no satisfactorios.

En caso de ocurrir alguna intercurencia (perforación, sangrado, infección, etc.), se deberá contar con la logística adecuada para poder resolver el problema acontecido (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).

Las políticas de cada servicio deberán dirigirse a optimizar la sedación con el objetivo de conseguir mayor confort, máxima tolerancia y menores efectos adversos (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).

La sedación varía según los distintos lugares y la disponibilidad de cada centro. Existen tres posibilidades:

- Sin sedación.
- Sedación consciente con opioides o benzodiazepinas.
- Sedación profunda con propofol o anestesia general.

La sedación consciente mostró alta calidad de satisfacción de los pacientes con bajos efectos adversos.

La sedación con propofol requiere de anestesta y ello implica mayores costos.

Debido a que no hay un claro beneficio en las distintas sedaciones, se recomiendan políticas que estén adaptadas a guías internacionales teniendo en cuenta el contexto histórico de cada sociedad, las experiencias personales de pacientes y endoscopistas, además de los costos a afrontar (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).

Uno de los parámetros que determina la eficacia y la calidad en una endoscopia es la detección de adenomas.

La colonoscopia no es 100% sensible y algunas lesiones adenomatosas o cancerosas pueden pasarse por alto. La tasa de adenomas perdidos ronda entre el 25 y el 50 %; siendo más relevante la tasa de lesiones avanzadas perdidas (pólipos mayores de 1cm), entre el 6 y el 12%; y de cáncer, el 4% (Cairns, Scholefield, 2010).

El alto porcentaje de detección de adenomas está relacionado con una adecuada distensión colónica, una buena calidad de la preparación y un examen metódico y exhaustivo de la mucosa. Cada adenoma detectado en una colonoscopia por pesquisa es inversamente proporcional al riesgo de desarrollar cáncer.

La tasa de adenomas en mayores de 50 años es del 15% para las mujeres y 25% para los hombres y aumenta con la edad. No es fácil medir la cantidad de adenomas que encuentra un endoscopista por estudio porque no todos los pacientes tendrán adenomas. Pero sí es medible la tasa de detección de adenomas por cada colonoscopista en todos los estudios realizados (Fletcher, Nadel *et al.*, 2010).

Se considera que cada endoscopista debe tener una *tasa de detección de adenomas del 20%* para determinar calidad endoscópica (Fletcher, Nadel *et al.*, 2010).

Las lesiones de alto riesgo deben ser reseca en forma segura y completa, y, además, deben poder ser auditadas.



Se recomienda que al encontrar una lesión de alto riesgo, y una vez reseca, se proceda a la *marcación de la zona con tinta china*, así permitirá un fácil reconocimiento de la lesión ante el posible posterior abordaje quirúrgico o control endoscópico –dependiendo de la conducta adoptada. La *duración de la retirada del endoscopio no debe ser menor de 6-7 minutos*. Éste es el tiempo con el que se asoció una mayor detección de adenomas (Sánchez, Torella *et al.*, 2009).

Para realizar una endoscopia de alta calidad, ésta deberá ser completa, lo que implica la *intubación cecal*, es decir, no sólo localizar la válvula ileocecal sino también introducirse por debajo de ella e intentar ingresar hasta el íleon terminal (Fletcher, Nadel *et al.*, 2010). Es fundamental documentar en forma fotográfica la válvula ileocecal para demostrar la realización de un estudio completo. Es ideal la insuflación con dióxido de carbono para evitar molestias posteriores.

Los grupos especializados en calidad en endoscopia establecieron que cada endoscopista debe tener una *tasa de intubación cecal mayor del 95%* en procedimientos por pesquisa y del 90% en los procedimientos por síntomas. De no poder completarse el estudio, se sugiere utilizar otro método para evaluar la mucosa colónica restante (tomografía computada, colon por enema, colonoscopia virtual, etc.) (Fletcher, Nadel *et al.*, 2010).

Existe evidencia que demuestra que un endoscopista mejora su capacidad a medida que aumenta el número de procedimientos, ya que este aumento contribuye a disminuir los riesgos. La baja tasa de complicaciones está relacionada con *300 estudios por año*. Se recomienda que el número de procedimientos por cada endoscopista sea cuantificado y registrado (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).

La clave para un programa de endoscopia de pesquisa de cáncer colorrectal está en el nivel de experiencia que tenga cada endoscopista para reseca lesiones de alto riesgo y en la capacidad de resolución cuando existen complicaciones.

El endoscopista debe estar capacitado para reseca lesiones en forma segura. En caso de no poder reseca una lesión, ésta deberá ser documentada y derivar al paciente a otra institución donde tengan la posibilidad de extraerla.

Se ha propuesto que se realice un score para establecer el nivel de complejidad del servicio, el cual depende de la capacidad de cada endoscopista:

**Nivel 0:** el operador no reseca lesiones, sólo deriva al paciente a otros servicios para poder resecarlas, puede tomar biopsia y con el informe histopatológico decidir la conducta a realizar (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).

**Nivel 1:** remueve lesiones menores de 10mm.

**Nivel 2:** pueden reseca lesiones <25mm. Todos los endoscopistas aspiran a este nivel de complejidad.

**Nivel 3:** remueve lesiones planas <20mm, pólipos sésiles y lesiones polipoides grandes. Cualquier persona que realice una colonoscopia por sangre oculta en materia fecal positiva deberá tener este nivel de complejidad.

**Nivel 4:** Resecan lesiones planas o polipoideas que podrían ser tratadas con cirugía. Estos procedimientos se realizan en una segunda endoscopia porque tendrían que ser discutidos con el paciente para ofrecerle la opción quirúrgica o endoscópica. Este nivel es alcanzado únicamente por un pequeño número de endoscopistas especializados.

Poder realizar una endoscopia de alta calidad con resección de pólipos de alto riesgo dependerá tanto de la jerarquía del equipo endoscópico como de la disponibilidad del equipamiento. La competencia y permanente perfeccionamiento del endoscopista, de los asistentes y del material utilizado asegurarán una alta calidad del procedimiento.

Siempre se deben respetar los instructivos de los materiales para su reutilización.

Los centros de endoscopia y los endoscopistas deberán estar en programas de continuo perfeccionamiento, adoptando especialmente los indicadores de calidad y seguridad individual.

La *documentación del procedimiento* mediante una foto o video de la válvula ileocecal y el ciego, para asegurar un estudio completo, es importante (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).



La resección completa de las lesiones de alto riesgo disminuye la probabilidad de desarrollo de cáncer. Un incompleto análisis del tejido por el patólogo generará un diagnóstico equivocado. Si bien no existe ningún método para medir la resecabilidad de una lesión, se recomienda la utilización de cromoscopia, ya que facilita la delimitación de las lesiones.

Es de buena práctica endoscópica describir en el informe *el número, la localización, el tamaño, la morfología y la técnica de resección de los pólipos* encontrados. Se debería entregar al patólogo una copia del informe junto con las muestras y especificar algún hallazgo particular (Fletcher, Nadel *et al.*, 2010).

Las reacciones adversas del procedimiento pueden ser inmediatas o luego de varios días. Las inmediatas ocurren hasta el momento en el que el paciente se retira del centro endoscópico.

El mantenimiento de los equipos y una correcta limpieza y desinfección forman parte del plan para disminuir las reacciones adversas.

Cada centro endoscópico debe tener *identificada y registrada la tasa de complicaciones* tardías. Éstas se pueden establecer contactando al paciente, consignando la mortalidad relacionada al procedimiento por pesquisa luego de 30 días y la tasa de reinternación pasados los 8 días (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).

#### 4.4.1.3 Recomendaciones posteriores al procedimiento

Como primera medida se deberá esperar la recuperación de la sedación. Para ello, deberá existir un área con equipos de monitoreo cardíaco y planes preestablecidos en caso de emergencias.

Una vez recuperado el paciente, se procederá a la entrega del informe tanto oral como escrito, donde se le explicarán los hallazgos del procedimiento. Se comentará cómo proceder de acuerdo a los resultados y las posibles complicaciones posprocedimiento (distensión abdominal, eliminación de gases, somnolencia postsedación, etc.). Es de buena práctica ofrecerles el teléfono del centro asistencial para poder comunicarse en caso de alguna duda o emergencia.

El informe escrito debe ser consistente y estandarizado. Las guías internacionales establecen un formato clave que incluye (Sifri, Wendere *et al.*, 2009):

- Datos demográficos y personales del paciente.
- Antecedentes médicos y/o comorbilidades.
- Motivo del estudio.
- Descripción de la técnica realizada.
- Hallazgos colonoscópicos.
- Valoración del endoscopista.
- Intervención realizada.
- Plan de seguimiento.

Deberá existir un proceso de registros sistemático de los procedimientos y de los informes que permita un acceso rápido y eficaz (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).

El paciente podrá hacer un *feedback* de lo acontecido con sugerencias que le permitirán al equipo endoscópico un perfeccionamiento constante.

En caso de ser necesario, el endoscopista se pondrá en contacto con el médico solicitante del estudio, para comentarle lo acontecido y diagramar en forma conjunta la conducta a seguir (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).

Se debe desinfectar correctamente el endoscopio luego del procedimiento.

Cada servicio de endoscopia deberá adoptar diferentes guías normatizadas y preestablecidas de los diferentes temas de importancia que influyan en la labor diaria (Segnan, Patnick, von Karsa, 2010).

- Sedación.
- Profilaxis antibiótica.
- Anticoagulación.
- Preparación colónica.
- Remoción endoscópica de lesiones.
- Marcación de lesiones de alto riesgo.
- Manejo de lesiones de alto riesgo.
- Equipamiento.



## Bibliografía

Morán Sánchez, S.; Torrella, E.; Delgado, P. E.; Baños Madrid, R.; García, A.; Ono, A.; Pérez Cuadrado, E.; Parra, P.; Cruzado Quevedo, J.; Pérez Riquelme, F.; Carballo Álvarez, F. Colonoscopy quality assessment, REV ESP ENFERM DIG (Madrid) 2009. Vol. 101. N 2, pp. 107-116.

Segnan, N.; Patnick, J.; von Karsa, L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis - First edition, Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010.

Sifri, R. MD; Wender, R. MD; Lieberman, D. *et al.* Developing a Quality Screening Colonoscopy Referral System in Primary Care Practice. A Report from the National Colorectal Cancer Roundtable. CA CANCER J CLIN 2010; 60:40-49.

Fletcher, R.H., Nadel, M.R., Allen, J.I. *et al.* The quality of colonoscopy services--responsibilities of referring clinicians: a consensus statement of the Quality Assurance Task Group, National Colorectal Cancer Roundtable. J Gen Intern Med 2010; 25:1230.

Cairns, S. R.; Scholefield, J. H.; Steele, R. J. *et al.* Developed on behalf of The British Society of Gastroenterology, and the Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut 2010; 59:666-689 doi:10.1136/gut.2009.179804.



## 4.5 Manejo de lesiones colónicas halladas durante la colonoscopia de pesquisa

Los adenomas colónicos son lesiones con capacidad de progresar hacia el CCR, por lo que su detección temprana y su correcta extracción van a impactar en la incidencia del CCR y, finalmente, en la mortalidad. Sin embargo, el éxito de la pesquisa no sólo depende del correcto manejo de las lesiones encontradas durante un estudio, sino también de un programa de vigilancia constituido por correctos intervalos de tiempo. En esta parte del capítulo desarrollaremos recomendaciones basadas en las mejores evidencias disponibles para el manejo de las lesiones colónicas (premalinas y malignas) encontradas durante un colonoscopia.

La colonoscopia no es solamente un estudio diagnóstico sino que también es un herramienta terapéutica. Por este motivo es importante que el endoscopista que realice colonoscopias de pesquisa de CCR tenga el suficiente entrenamiento como para extraer la mayoría de los pólipos hallados y manejar sus complicaciones.

El CCR debería manejarse a través de un equipo multidisciplinario formado por expertos: patólogos, cirujanos, endoscopistas, oncólogos, radioterapeutas, enfermeros y médicos entrenados en cuidados paliativos.

### 4.5.1 Manejo de lesiones colorrectales premalignas

Todas las lesiones halladas por endoscopia que podrían corresponder a un adenoma deberían ser extraídas si técnicamente fuera posible (Recomendación A). Las extracciones deberían ser realizadas por endoscopistas entrenados en las distintas técnicas de polipectomía. Con el fin de homogenizar la descripción de las lesiones colónicas proponemos utilizar la clasificación de París. Esta clasificación ha ganado aceptación mundialmente en los últimos años. Consta de las siguientes categorías: lesiones protruidas de tipo pediculadas (0-Ip) y de tipo sésiles (0-Is); las lesiones planas de tipo elevada (0-IIa), de tipo plana-plana (0-IIb) y de tipo levemente deprimida (IIc); y, por último, las lesiones excavadas (0-III).

#### Clasificación de París

<b>Lesiones protruidas</b>	Pediculadas (0-Ip)
	Sésiles (0-Is)
<b>Lesiones planas</b>	Plana elevada (0-IIa)
	Plana-plana (0-IIb)
	Plana deprimida (0-IIc)
<b>Lesiones excavadas</b>	Excavadas (0-III)



A continuación, con el fin de realizar un enfoque práctico del manejo de las lesiones, las agruparemos en las siguientes entidades: pólipos pequeños (<5mm), pólipos sésiles y pediculados, pólipos sésiles grandes (>10mm) del colon y, por último, pólipos sésiles grandes del recto.

### **Pólipos pequeños**

Con el objetivo de obtener una muestra histológica representativa y lograr el tratamiento definitivo, aquellos pólipos  $\leq 5$ mm deben resecarse con ansa de polipectomía. Aquellos  $\leq 5$ mm pueden ser removidos con pinza de biopsia o ansa fría. La pinza caliente puede ser de utilidad para destruir el tejido residual en polipectomías incompletas realizadas con pinza de biopsia. Un estudio randomizado controlado comparó la polipectomía con pinza caliente con la polipectomía usando pinza de biopsia seguida de coagulación bipolar, mostrando una similar eficacia y seguridad (Paspatis *et al.*, 2005). Sin embargo, en algunos estudios la polipectomía con pinza caliente se asoció a un mayor riesgo de hemorragia que con la pinza de biopsia fría y, sobre todo, en el colon derecho (Weston & Campbell, 1995; Parra-Blanco, 2000).

El ansa fría también se puede utilizar con seguridad en pólipos  $\leq 6$ mm (Uno *et al.*, 1997). Las lesiones <10mm no suelen presentar mayor dificultad técnica y pueden extraerse en forma segura usando un ansa de polipectomía con electrocoagulación. La elevación del pólipo mediante inyección submucosa de solución salina previa a la polipectomía permite separar el pólipo de la capa muscular y disminuir el riesgo de perforación. Esta consideración es más importante en el colon derecho, en donde la capa muscular es más delgada y, por ende, el riesgo de perforación es mayor (Cotton & Williams, 1996).

### **Pólipos pediculados**

Los pólipos pediculados, inclusive aquellos de gran tamaño (>2cm), pueden extraerse correctamente con ansa con electrocoagulación (Church, 2003). En aquellos pólipos con pedículos con un diámetro mayor a 10mm, el riesgo de sangrado postpolipectomía es mayor, y por este motivo se debe considerar realizar un tratamiento previo sobre el pedículo. La infiltración del pedículo con adrenalina con una dilución 1 en 10.000 en solución fisiológica (Hsieh *et al.*, 2001) y la colocación de un *endoloop* (ansa desmontable) o de un hemoclip han demostrado ser efectivos en reducir el riesgo de sangrado postpolipectomía inmediato (Brandimarte & Tursi, 2001). En caso de ocurrir un sangrado arterial inmediato a la resección del pedículo, éste puede manejarse a través de la compresión con un ansa durante algunos minutos, hasta lograr la hemostasia, y posteriormente se puede aplicar algún método de infiltración (adrenalina o agentes esclerosantes) o mecánico (*endoloop* o hemoclip) (Cotton & Williams, 1996).

### **Pólipos sésiles grandes colónicos**

El tratamiento de los pólipos sésiles de gran tamaño se puede realizar a través de la resección endoscópica o quirúrgica (Recomendación A). La decisión de la mejor estrategia para el paciente va a depender de la habilidad del endoscopista o del centro de derivación en técnicas endoscópicas avanzadas (Perez Roldan *et al.*, 2004).

En aquellos adenomas sésiles de hasta 20mm se puede lograr una resección completa mediante una polipectomía con ansa, previa elevación de la lesión con infiltración de solución salina o solución salina con adrenalina en la submucosa (mucosectomía endoscópica). La infiltración con solución salina tiene dos objetivos principales: el primero es elevar la lesión para facilitar el posicionamiento del ansa alrededor de la lesión para su extracción completa, y el segundo la separación de la lesión de la capa muscular para disminuir el riesgo de perforación. En aquellas lesiones >20mm se puede utilizar una técnica similar, pero la resección será en fragmentos (mucosectomía en fragmentos), ya que el área del ansa de polipectomía es menor que el área de la lesión (Doniec *et al.*, 2003). La prevalencia de tejido adenomatoso residual es muy alta luego de una mucosectomía en fragmentos, por esto se recomienda la coagulación con argón plasma de los fragmentos residuales (García *et al.*, 2004). En caso de que la lesión no se eleve mediante la inyección submucosa de solución salina, no se recomienda reseca la lesión, ya que existen altas chances de compromiso de capa muscular (Cotton & Williams, 1996).



## **Pólipos sésiles grandes del recto**

Los adenomas rectales <20mm pueden ser tratados con ansa de polipectomía al igual que las lesiones colónicas. Aquellas lesiones mayores a 20mm o las de expansión lateral (*lateral spreading*) deben enviarse a resección quirúrgica transanal (Recomendación B).

Esto se debe a que la resección endoscópica en fragmentos presenta una mayor tasa de tejido residual que la resección transanal que permite una resección en bloque de la lesión. Esto cobra mayor importancia en el recto inferior, en donde la falla de la polipectomía endoscópica será indicación de una cirugía de alta morbilidad, como es la amputación abdominoperineal (Miles).

## **Recuperación de las lesiones resecadas**

Todas las lesiones resecadas endoscópicamente deben ser recuperadas y enviadas para su posterior examen histológico, de esta forma sabremos si la resección fue completa y la naturaleza, benigna o maligna, de la lesión (Recomendación A). Los pólipos de mayor tamaño se pueden atrapar con el ansa y los de menor tamaño se pueden recuperar aspirándolos hacia el canal de biopsia y capturándolos con un atrapa pólipos. Cuando existen varias lesiones o fragmentos, una canasta –de las que se utilizan para sacar cuerpos extraños– puede ser de suma utilidad.

## **Manejo de situaciones especiales**

### **A. Resección endoscópica incompleta**

Como se mencionó previamente, la resección incompleta es más frecuente en las mucosectomías en fragmentos, sin embargo, puede ocurrir en cualquier situación. Si luego de la resección de la lesión se logra visualizar tejido residual, se debería intentar resecarlo con el ansa o, en caso de ser de menor tamaño, deberían ser tratados directamente con electrocoagulación o argón plasma (Brooker *et al.*, 2002; Boix *et al.*, 2007).

En aquellos pacientes en los cuales el informe histopatológico demuestra una resección incompleta, un nuevo examen colonoscópico debería repetirse a los 3 meses del estudio previo. En caso de encontrarse nuevamente tejido residual, éste debería ser tratado como mencionamos previamente; en caso de no poder realizarse este tratamiento, la indicación quirúrgica es mandataria.

### **B. Manejo de lesiones premalignas en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes**

La evidencia existente demostró un mayor riesgo de sangrado postpolipectomía en pacientes bajo tratamiento anticoagulante (warfarina), pero no en aquellos bajo tratamiento con AINEs, antiagregantes plaquetarios o aspirina. El clopidogrel (un antiagregante de gran potencia), y especialmente en combinación con aspirina, podría también presentar un mayor riesgo de sangrado postpolipectomía y, pese a que hay poca evidencia avalando esta observación, se debería tomar en consideración.

#### **Las siguientes observaciones se deben considerar para el manejo de los pacientes bajo estos tratamientos (Recomendación B):**

- ✓ Riesgo de discontinuar la anticoagulación.
- ✓ Riesgo de sangrado asociado a la polipectomía.
- ✓ Tasa de morbilidad y mortalidad de las complicaciones tromboembólicas en comparación con la de las hemorrágicas.
- ✓ Tiempo de cesación y de reinstitución de anticoagulantes y antiagregantes.



La warfarina debería suspenderse de 3 a 5 días antes del procedimiento. Aquellos pacientes con alto riesgo de eventos protrombóticos pueden recibir heparina de bajo peso molecular suspendiéndose al menos 8 horas antes del procedimiento y reiniciándose 6 horas después del mismo.

Otra opción es realizar una colonoscopia diagnóstica inicial sin suspender la anticoagulación y, en caso de hallarse una lesión, programarse un segundo estudio utilizando la heparina de bajo peso como mencionamos. En pacientes con un riesgo tromboembólico extremadamente alto (por ej., pacientes cursando trombosis venosa profunda), se debería postergar la mayor cantidad de tiempo posible la polipectomía con el fin de disminuir el riesgo de eventos protrombóticos.

Los pacientes medicados con clopidogrel deberían suspenderlo 7 días previos a la realización de una polipectomía. Sin embargo, en pacientes con stent coronarios, suspender el clopidogrel dentro del mes previo al estudio, y dentro de los 12 meses en aquellos con stent liberadores de droga, pues conlleva un elevado riesgo de trombosis aguda del stent e infarto agudo de miocardio. Por este motivo, en pacientes con stent coronario liberador de droga y necesidad de polipectomía temprana, se deberá realizar recién a los 6 meses de la colocación del mismo discontinuando el clopidogrel pero manteniendo el tratamiento con aspirina.

#### 4.5.2 Manejo de cáncer pT1 (pólipo cáncer)

Se define al cáncer de colon pT1 como un cáncer invasor confinado a la submucosa. Se los llama como pólipo cáncer porque suelen encontrarse y ser removidos macroscópicamente como pólipos (Recomendación A). Debemos resaltar que la evidencia que sustenta el tratamiento endoscópico de estas lesiones proviene de estudios observacionales y posteriores revisiones narrativas (Bentrem *et al.*, 2005; Endreseth *et al.*, 2005; Hahnloser *et al.*, 2005; Floyd & Saclarides, 2006; Chok & Law, 2007; Mitchell & Aboubi, 2008).

El manejo inicial de estas lesiones debe ser idéntico al de los adenomas; de hecho, el diagnóstico se logra recién con el examen histológico, que como sabemos es posterior a la resección. Sin embargo, ciertas características deberían hacernos sospechar el diagnóstico de pólipos cáncer antes de realizar la polipectomía:

- ✓ Pólipos >2cm.
- ✓ Lesión indurada.
- ✓ Lesión ulcerada.

La identificación del sitio de la lesión durante la cirugía para lograr una resección colónica segmentaria suele ser dificultoso. Por este motivo resulta de suma utilidad realizar un tatuaje con tinta china en las estas lesiones (Recomendación B).

La marca tendrá que hacerse en forma distal a la lesión y deberá comprender tres cuadrantes del colon. Con el objetivo de disminuir el riesgo de “peritonitis por tinta china” (reacción peritoneal provocada por el pasaje de tinta china hacia la cavidad peritoneal), se sugiere –previo a la inyección con tinta china– elevar el área de mucosa a ser tatuada mediante la inyección submucosa de solución fisiológica.

Estas lesiones (pólipo cáncer) se dividen en dos categorías de acuerdo al riesgo de presentar metástasis ganglionares:

	Características	Riesgo de metástasis ganglionar
<b>Bajo riesgo</b>	Tumor bien diferenciado. Sin invasión vascular ni linfática.	<5%
<b>Alto riesgo</b>	Tumor pobremente diferenciado. Invasión vascular o linfática.	15-35%



Aquellos pacientes en los que se realiza una resección completa de un cáncer pT1 de bajo riesgo (bien diferenciado y sin invasión linfo-vascular) no requieren cirugía por el bajo riesgo de metástasis ganglionar.

En los casos en las que la resección también es completa (R0), pero la histología es la de un pólipo cáncer de alto riesgo, la decisión acerca de realizar una resección quirúrgica con linfadenectomía debe ser discutida con un equipo multidisciplinario y con el paciente (Recomendación A). Debido al bajo índice de acuerdo interobservador que existe entre los patólogos para el diagnóstico de este tipo de lesiones de alto riesgo, es recomendable la evaluación por un segundo patólogo (Recomendación B).

El tipo de cirugía va a depender fundamentalmente del sitio del pólipo cáncer, por ello es fundamental la marcación con tinta china cuando existe sospecha de pólipo cáncer.

En aquellos pacientes en los que no se logra realizar una resección completa, no se puede descartar la invasión más allá de la submucosa, y aun en aquellas lesiones de bajo riesgo la necesidad de cirugía será mandatoria.

Indicaciones de cirugía en pólipo cáncer	
✓	Cáncer invasor con menos de 1mm de margen de resección.
✓	Cáncer poco diferenciado.
✓	Invasión vascular o linfática.

## Seguimiento

Luego de la resección de un cáncer PT1, es importante implementar un régimen de seguimiento. En aquellos pólipos cáncer extraídos de forma completa, la vigilancia colonoscópica debe ser similar a la de un adenoma de alto riesgo (Recomendación B). En los pólipos cáncer de alto riesgo que son resecados sin cirugía posterior, la vigilancia debe ser más intensiva debido al alto riesgo de recurrencia. Durante el primer año se recomienda realizar una colonoscopia cada 3 meses y, luego de transcurrido el primer año, en forma bianual. También se ha sugerido en algunos estudios la realización de estudios por imágenes dos veces al año por un período de 3 años.

Programa de vigilancia	
Extracción de pólipo cáncer de bajo riesgo	✓ Seguimiento con colonoscopia igual que adenoma de alto riesgo.
Extracción de pólipo cáncer de alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Colonoscopia cada 3 meses por un año y, luego, bianual.</li> <li>✓ Tomografía de abdomen cada 6 meses en el primer año.</li> </ul>



## Bibliografía

Bentrem, D. J.; Okabe, S.; Wong, W. D. *et al.* (2005). T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Ann.Surg.*, vol. 242, N° 4, pp. 472-477.

Boix, J.; Lorenzo-Zuniga, V.; Moreno, V. *et al.* (2007). Endoscopic removal of large sessile colorectal adenomas: is it safe and effective?, *Dig.Dis.Sci.*, vol. 52, N° 3, pp. 840-844.

Brandimarte, G.; Tursi, A. (2001). Endoscopic snare excision of large pedunculated colorectal polyps: a new, safe, and effective technique, *Endoscopy*, vol. 33, N° 10, pp. 854-857.

Brooker, J. C.; Saunders, B. P.; Shah, S. G.; Thapar, C. J.; Suzuki, N.; Williams, C. B. (2002). Treatment with argon plasma coagulation reduces recurrence after piecemeal resection of large sessile colonic polyps: a randomized trial and recommendations, *Gastrointest.Endosc.*, vol. 55, N° 3, pp. 371-375.

Chok, K. S.; Law, W. L. (2007). Prognostic factors affecting survival and recurrence of patients with pT1 and pT2 colorectal cancer, *World J Surg.*, vol. 31, N° 7, pp. 1485-1490.

Church, J. M. (2003). Experience in the endoscopic management of large colonic polyps, *ANZ.J Surg.*, vol. 73, N° 12, pp. 988-995.

Cotton, P. B.; Williams, C. B. (1996). Colonoscopic polypectomy and therapeutic procedures, in *Practical Gastrointestinal Endoscopy* (4th Edition), Blackwell Science, pp. 275-302.

Doniec, J. M.; Lohnert, M. S.; Schniewind, B. *et al.* (2003). Endoscopic removal of large colorectal polyps: prevention of unnecessary surgery?, *Dis Colon Rectum*, vol. 46, N° 3, pp. 340-348.

Endreseth, B. H.; Myrvold, H. E.; Romundstad, P. *et al.* (2005). Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer, *Dis Colon Rectum*, vol. 48, N° 7, pp. 1380-1388.

Floyd, N. D.; Saclarides, T. J. (2006). Transanal endoscopic microsurgical resection of pT1 rectal tumors, *Dis Colon Rectum*, vol. 49, N° 2, pp. 164-168.

García, A.; Nunez, O.; Gonzalez-Asanza, C. *et al.* (2004). Safety and efficacy of argon plasma coagulator ablation therapy for flat colorectal adenomas, *Rev.Esp.Enferm.Dig.*, vol. 96, N° 5, pp. 315-321.

Hahnloser, D.; Wolff, B. G.; Larson, D. W.; Ping, J.; Nivatvongs, S. (2005). Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise?, *Dis Colon Rectum*, vol. 48, N° 3, pp. 429-437.

Hsieh, Y. H.; Lin, H. J.; Tseng, G. Y.; Perng, C. L.; Li, A. F.; Chang, F. Y.; Lee, S. D. (2001). Is submucosal epinephrine injection necessary before polypectomy? A prospective, comparative study, *Hepatogastroenterology*, vol. 48, N° 41, pp.1379-1382.

Mitchell, P. J.; Haboubi, N. Y. (2008). The malignant adenoma: when to operate and when to watch, *Surg.Endosc.*, vol. 22, N° 7, pp. 1563-1569.

Parra-Blanco, A.; Kaminaga, N.; Kojima, T.; Endo, Y.; Tajiri, A.; Fujita, R. (2000). Colonoscopic polypectomy with cutting current: is it safe?, *Gastrointest.Endosc.*, vol. 51, N° 6, pp. 676-681.

Paspatis, G. A.; Vardas, E.; Charoniti, I.; Papanikolaou, N.; Barbatzas, C.; Zois, E. (2005). Bipolar electrocoagulation vs conventional monopolar hot biopsy forceps in the endoscopic treatment of diminutive rectal adenomas, *Colorectal Dis.*, vol. 7, N° 2, pp. 138-142.



Perez Roldan, F.; Gonzalez Carro, P.; Legaz Huidobro, M. L. *et al.* (2004). Endoscopic resection of large colorectal polyps, *Rev.Esp.Enferm.Dig.*, vol. 96, N° 1, pp. 36-47.

Uno, Y.; Obara, K.; Zheng, P.; Miura, S.; Odagiri, A.; Sakamoto, J.; Munakata, A. (1997). Cold snare excision is a safe method for diminutive colorectal polyps, *Tohoku J.Exp.Med.*, vol. 183, N° 4, pp. 243-249.

Weston, A. P.; Campbell, D. R. (1995). Diminutive colonic polyps: histopathology, spatial distribution, concomitant significant lesions, and treatment complications, *Am.J.Gastroenterol.*, vol. 90, N° 1, pp. 24-28.



## 4.6 Vigilancia colonoscópica postpolipectomía

El adenoma es el principal precursor del cáncer colorrectal (CCR) y la lesión colónica más frecuentemente hallada en las colonoscopias realizadas por pesquisa (Imperial *et al.*, 2000).

Previamente nos hemos referido al manejo de las lesiones colónicas halladas durante una colonoscopia de pesquisa; en este capítulo se abordará acerca de la necesidad de un plan de vigilancia con colonoscopia, luego de la extracción de un pólipo y de su correcto diagnóstico histológico (Recomendación B).

Luego de la extracción de adenomas del colon, de un tercio a la mitad de los pacientes van a presentar adenomas en colonoscopias posteriores realizadas a los tres años. Más aún, entre un 0,3 y 0,9% de ellos presentarán cáncer dentro de los 5 años (Nozaki *et al.*, 1997; Alberts *et al.*, 2000; Schatzkin *et al.*, 2000; Lund *et al.*, 2001; Barón *et al.*, 2003; Robertson *et al.*, 2005; Arber *et al.*, 2006). Muchas de estas lesiones representan pólipos pasados por alto en colonoscopias basales (pólipos perdidos), lo que nos remarca la importancia de realizar una colonoscopia de alta calidad (Rex *et al.*, 2002).

El objetivo principal de la vigilancia colonoscópica es prevenir el desarrollo de CCR a través de la resección de nuevos adenomas o de aquellos pasados por alto en estudio previos. La colonoscopia no es perfecta y no todos los CCR son prevenidos por este método, por lo cual la vigilancia también está dirigida a detectar CCR en estadios tempranos y, de este modo, mejorar la sobrevida de estos pacientes (Bressler *et al.*, 2004; Robertson *et al.*, 2005).

La colonoscopia es un procedimiento invasivo con un riesgo de complicaciones bajo, aunque no despreciable: perforación (0,06% en estudios diagnósticos y 2% en estudios con polipectomía) y hemorragia (0,2%-2,7%, dependiendo del tamaño de la lesión) (Macrae, Tan, Williams, 1983; Nivatvongs, 1986; Waye, Lewis, Yessayan, 1992; Rosen *et al.*, 1993). También representa un alto costo a los sistemas de salud. En EE.UU., el 22% de las colonoscopias realizadas en mayores de 55 años corresponden a estudios de vigilancia (Lieberman *et al.*, 2005). Por todo esto mencionado, es fundamental dirigir la vigilancia a aquellos pacientes que realmente se beneficien de ella, y con la mínima frecuencia requerida para proveer protección contra el desarrollo de CCR con una baja tasa de complicaciones. A continuación describiremos los distintos factores de riesgo para el desarrollo de CCR, que determinarán posteriormente la necesidad de vigilancia.

### 4.6.1 Factores de riesgo para desarrollo de lesiones neoplásicas avanzadas (LNA) y CCR luego de resección basal de adenomas

#### 4.6.1.1 Factores relacionados al procedimiento endoscópico

##### A. Calidad de la colonoscopia

La sensibilidad de la colonoscopia no alcanza al 100% ni siquiera en colonoscopias completas. Adenomas, LNA y cáncer pueden ser pasados por alto, sobre todo en estudios con preparaciones deficientes (Rex, 2000). La tasa de pólipos perdidos en colonoscopias tándem (dos estudios realizados en el mismo día) varía entre un 25 a 50%. Más preocupante aún es el hecho de que el 6% de las lesiones >1cm y un 4% de CCR también son pasados por alto por la colonoscopia (Bressler *et al.*, 2004).

Estos hallazgos son similares a la tasa de detección de adenomas y de lesiones avanzadas en los primeros estudios de vigilancia postpolipectomía, lo que sugiere que la mayoría de las lesiones encontradas en los estudios de vigilancia temprana corresponden a pólipos perdidos.

La estratificación del riesgo para realizar vigilancia colonoscópica surge de asumir que los pacientes con múltiples adenomas o lesiones avanzadas presentan mayor riesgo de desarrollar nuevas lesiones de similares características, sumado a un mayor riesgo de otras lesiones pasadas por alto durante la colonoscopia. Por este motivo resulta esencial lograr llevar a cabo colonoscopias de alta calidad, con preparaciones adecuadas, un examen exhaustivo de la mucosa y resecciones completas de las lesiones encontradas.



Las colonoscopias de vigilancia también deben ser realizadas con los máximos estándares de calidad. La mayor parte de los cánceres de intervalo en pacientes, realizando colonoscopias de vigilancia, surge de lesiones reseçadas en forma incompleta o pasadas por alto durante el estudio (Pabby *et al.*, 2005; Robertson *et al.*, 2005).

*Las colonoscopias de alta calidad realizadas con poca frecuencia son más efectivas en prevenir el CCR que aquellas de baja calidad realizadas frecuentemente (Recomendación B).*

Las colonoscopias se deben llevar a cabo con preparaciones satisfactorias, en forma completa y con un adecuado tiempo de retirada (al menos 6 minutos), que permita una correcta evaluación de la mucosa.

A aquellos pacientes con estudios en los que no se logra la intubación cecal, se les recomienda repetir el estudio o realizar algún estudio alternativo complementario, especialmente en pacientes con alto riesgo de CCR.

La decisión dependerá también de las características del paciente (edad, grupo de riesgo), de los hallazgos del estudio, del riesgo de repetir el estudio, del estado de salud y de la preocupación del paciente. También, de factores locales tales como las listas de espera y la posibilidad de ser realizado por otro endoscopista de mayor experiencia.

## **B. Adenomas resecados en forma incompleta**

Un cuarto de todos los cánceres colorrectales que se diagnostican antes de los tres primeros años de realizada una colonoscopia se desarrollan en el sitio de la resección previa de una lesión (Pabby *et al.*, 2005; Lieberman *et al.*, 2007).

Las lesiones planas grandes reseçadas mediante fragmentos, como mencionamos previamente, presentan un mayor riesgo de tejido neoplásico residual. Por este motivo se detalló, en el capítulo anterior, la importancia del reexamen del sitio de polipectomía a los 3 meses. Las áreas pequeñas de tejido residual pueden reseccarse endoscópicamente. En caso de presencia de áreas extensas de tejido residual se recomienda la resección quirúrgica.

### **4.6.1.2 Factores relacionados con las características de los adenomas**

#### **A. Número de adenomas**

La presencia de múltiples adenomas en la colonoscopia de base es el predictor más consistente para el hallazgo de lesiones avanzadas y cáncer en colonoscopias de vigilancia.

Un meta-análisis de estudios de vigilancia (Saini, Kim, Schoenfeld, 2006) con colonoscopia demostró que los pacientes con más de 3 adenomas en el estudio basal presentaban duplicado el riesgo de encontrar LNA. Un *pool* análisis posterior que incluyó 9.167 pacientes (Martínez *et al.*, 2009) confirmó la asociación de más de 3 pólipos con el hallazgo de lesiones avanzadas y cáncer; sin embargo, el riesgo era 4 veces mayor ante la presencia de 5 o más adenomas.

La alta tasa de detección de lesiones avanzadas y cáncer en colonoscopias de vigilancia luego de la resección de múltiples adenomas probablemente resulte de: un alta tasa de pólipos perdidos sumado al potencial de dichos adenomas de desarrollar lesiones avanzadas.

#### **B. Tamaño del adenoma**

Un meta-análisis publicado recientemente (Martínez *et al.*, 2009) mostró que aquellos pacientes con al menos un pólipo mayor a 1cm y a 2cm en colonoscopias de base tenían 2 y 4 veces más de chance, respectivamente, de presentar lesiones avanzadas y cáncer en estudios de vigilancia.

Se recomienda en lo posible la medición del pólipo en mm y con algún instrumento de medición, ya que la visión endoscópica suele ser muy subjetiva. En lo posible se deberá tomar en cuenta la medición del patólogo. Este aspecto es importante ya que va a definir el intervalo de vigilancia.



### C. Histología

EL componente vellosa o tubulovellosa en adenomas presentes en las colonoscopias basales es un predictor inconsistente de posteriores lesiones avanzadas y cáncer. Tomando en cuenta ciertas características que de por sí representan un factor de riesgo contundente –como el número y el tamaño de los pólipos–, sumado al pobre acuerdo interobservador de las clasificaciones histológicas para definir adenoma vellosa, la histología individualmente no debería tomarse como un factor de riesgo significativo para el posterior desarrollo de las lesiones mencionadas.

### D. Grado de displasia

Algunos estudios observacionales (Saini, Kim, Schoenfeld, 2006) sugirieron una relación significativa entre displasia de alto grado (DAG) en las lesiones basales y el hallazgo de LNA y cáncer en estudios posteriores. Sin embargo, un *pool* análisis que incluyó 6 estudios, luego de ajustar por diferentes factores de riesgo –tales como tamaño y número de pólipos–, la DAG no demostró ser un factor de riesgo independiente. Debemos analizar esta evidencia con precaución ya que la prevalencia de DAG en pólipos menores a 10mm es sólo del 1% y, por lo tanto, los estudios publicados carecen del poder estadístico necesario para confirmar o descartar esta asociación. La vigilancia luego de la extracción de pólipos pequeños con DAG deberá ser discutida localmente por cada grupo dependiendo de su situación y las posibilidades.

## 4.6.2 Factores relacionados con las características de los pacientes

### A. Edad y sexo

Aunque la edad avanzada ha demostrado ser un factor de riesgo para LNA (Yamaji *et al.*, 2004), ésta no se considera un motivo para intensificar la vigilancia colonoscópica. La colonoscopia resulta menos efectiva y más riesgosa en pacientes ancianos. Además, el tiempo de progresión de un adenoma a cáncer, que es de aproximadamente 10 a 20 años, es similar a la expectativa de vida de un paciente de 75 años. Esto sugiere que la mayoría de los pacientes a esta edad no se va a beneficiar de realizar vigilancia con colonoscopia.

Si bien el sexo masculino ha demostrado ser un factor de riesgo moderado en algunos estudios (Yamaji *et al.*, 2004), aún no es claro si este factor debería influir en la vigilancia.

### B. Historia familiar

Varios estudios demostraron que existe una mayor prevalencia de adenomas en colonoscopias basales de pesquisa en aquellos pacientes con antecedentes familiares de CCR (Bonelli *et al.*, 1988; Canon-Albright *et al.*, 1988). Si bien algunos estudios pequeños reportaron un mayor riesgo de LNA en la vigilancia colonoscópica de aquellos pacientes con antecedentes familiares de CCR, un estudio prospectivo de 1.287 pacientes (Martínez *et al.*, 2001) y un meta-análisis posterior (2009) no pudieron confirmar esta asociación. En consecuencia, no existe evidencia consistente para sustentar la recomendación de intensificar la vigilancia en pacientes con antecedentes familiares de CCR, a menos que se sospeche una condición hereditaria.

## 4.6.3 Recomendaciones e intervalos de vigilancia para los pólipos colorrectales

Las recomendaciones de varios países Europeos y de EE.UU. han definido tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) basados en el número y en las características de los adenomas detectados en la colonoscopia de base (Hoff *et al.*, 1996; Atkin, Saunders, 2002; Bjork *et al.*, 2003; Winawer *et al.*, 2006; Schmiegel *et al.*, 2008). La correcta estratificación, según el riesgo de los pacientes y la adecuación de los intervalos de vigilancia, reduciría la realización de estudios innecesarios, los costos y, finalmente, las complicaciones.



## A. Grupo de bajo riesgo

Cinco estudios (Van Stolk *et al.*, 1998; Zauber *et al.*, 1999; Noshirwani *et al.*, 2000; Martínez *et al.*, 2001; Lieberman *et al.*, 2007) realizados en pacientes bajo vigilancia colonoscópica identificaron un grupo de pacientes con un bajo riesgo de desarrollar LNA y CCR. Excepto en uno de estos estudios (Martínez *et al.*, 2001), hubo acuerdo en que la presencia de 1 o 2 adenomas confiere un riesgo bajo de LNA posteriores. Como mencionamos previamente, hubo desacuerdo en cuanto al tamaño y a la histología, que son variables estrechamente relacionadas entre sí y resulta difícil separar el efecto de cada variable.

Un estudio realizado en EE.UU. (Lieberman *et al.*, 2007) fue el único estudio que comparó el riesgo de LNA en vigilancia colonoscópica entre pacientes con 1-2 adenomas y aquellos sin ninguna lesión en colonoscopia de base. Aunque los resultados demostraron que luego de 5 años no hubo diferencia entre ambos grupos, confiriendo un bajo riesgo a los pacientes con 1-2 adenomas, debemos aclarar que en este estudio existió una importante pérdida de seguimiento de los pacientes incluidos.

El estudio nacional del pólipo (Winawer *et al.*, 1993) demostró que el riesgo acumulativo de CCR 6 años después de la colonoscopia basal era un 75% más bajo que en la población general. En este estudio también se identificaron como pacientes de alto riesgo aquellos con más de 3 pólipos o aquellos con pólipos de gran tamaño, y como de bajo riesgo a aquellos con 1 a 2 adenomas pequeños.

Por lo mencionado se considera como de bajo riesgo para el desarrollo de LNA o CCR a aquellos pacientes con 1 o 2 adenomas pequeños, independientemente de la histología en estudios basales (Recomendación B).

El beneficio de la vigilancia con colonoscopia en este grupo de pacientes es pobre y probablemente poco costo-efectivo. La recomendación para este grupo es la de realizar pesquisa de rutina (Recomendación B).

## B. Grupo de riesgo intermedio

Ha sido demostrado que aquellos pacientes con 3 o más adenomas en estudios basales y particularmente si uno de ellos es mayor a 10mm presentan un mayor riesgo de LNA y CCR (Noshirwani *et al.*, 2000; Martínez *et al.*, 2009).

En el estudio nacional de pólipo (Winawer *et al.*, 1993), el 9% de los pacientes con más de 3 adenomas y el 5% de aquellos con adenomas grandes en colonoscopias de base desarrollaban LNA en el primer estudio de vigilancia. En comparación con lo mencionado, sólo el 1% de los pacientes que presentaban un adenoma pequeño desarrollaban LNA.

Otro estudio de la Cleveland Clinic (Noshirwani *et al.*, 2000) demostró que, en comparación con la presencia de 1 o 2 adenomas en estudios basales, la presencia de más de 4 adenomas incrementaba 5 veces el riesgo de desarrollar LNA, y la presencia de al menos un adenoma mayor a 10mm incrementaba 10 veces este riesgo.

Dos estudios evaluaron el riesgo de desarrollar CCR a largo plazo luego de la extracción de pólipos colónicos grandes. En el primero de ellos (Lotfi *et al.*, 1986), el riesgo de CCR fue 3 veces mayor en aquellos pacientes a los que se les reseco un adenoma >10mm que en la población general. En el segundo estudio (Atkin, Morson, Cuzick, 1992), el riesgo fue 4 veces mayor luego de la extracción de adenomas >10mm o con componente vellosos, y de hasta 7 veces mayor si los adenomas también eran múltiples.



Ya que la presencia de más de 3 adenomas o de 1 adenoma >10mm confiere un incremento del riesgo de desarrollar LNA o CCR, se considera mandatorio realizar vigilancia colonoscópica en este grupo. Los resultados del estudio nacional de pólipo (Winawer *et al.*, 1993) sugieren que un intervalo de 3 años desde la colonoscopia de base es adecuado para la mayor parte de los pacientes en este grupo (Recomendación B).

### C. Grupo de alto riesgo

Estudios recientes mostraron que una proporción no despreciable de pacientes realizando estudios de vigilancia a los 3 años aún presentaban un mayor riesgo de desarrollar neoplasias. En el *pool* análisis del grupo de EE.UU. (Martínez *et al.*, 2009), la presencia de 5 adenomas o uno >20mm incrementaba este riesgo por 4 veces. Los pólipos perdidos y las resecciones incompletas probablemente sean la explicación de este incremento de riesgo.

Por lo tanto, aquellos pacientes con más de 5 adenomas o uno mayor a 20mm se beneficiarían de realizar una vigilancia colonoscópica temprana a los 12 meses. Ya que 12 meses es poco tiempo para el desarrollo de lesiones de novo, el objetivo primordial va a ser detectar y reseccionar lesiones sincrónicas. Por este motivo la realización de una colonoscopia de alta calidad es fundamental (Recomendación B).

## 4.6.4 Ajuste de la vigilancia

### A. Significado de un estudio de vigilancia normal

Un estudio retrospectivo (Khoury *et al.*, 1996) de 389 pacientes bajo vigilancia con colonoscopia anual mostró una tasa de detección de adenomas de sólo el 10% si la colonoscopia previa era normal, de 40% si tenía pólipos y de 70% si tenía múltiples pólipos. Otro estudio (Wegener, Borsch, Schmidt, 1986) demostró que sólo una colonoscopia de vigilancia negativa no descarta el subsecuente hallazgo de pólipos en posteriores estudios de vigilancia.

Por ello, y ante la existencia de evidencia de pobre calidad metodológica, debemos asumir que aquellos pacientes de riesgo alto e intermedio continúan teniendo un alto riesgo pese a la presencia de un colonoscopia de vigilancia negativa. Luego de una segunda colonoscopia negativa podemos tener más confianza de no haber pasado por alto adenomas y, por ende, de que el riesgo va a ser menor.

Ante la falta de evidencia, en pacientes de riesgo intermedio se recomienda extender el intervalo a cinco años luego de un primer estudio de vigilancia negativo. Luego de dos estudios consecutivos negativos, la vigilancia puede suspenderse (Recomendación B).

En los pacientes de alto riesgo, luego de dos estudios anuales consecutivos negativos, se recomienda prolongar el intervalo a 2 años (Recomendación B). Ante la falta de evidencia no se recomienda discontinuar la vigilancia.

### B. Suspensión de la vigilancia

El beneficio de la realización de vigilancia debe ser medido según la edad y las comorbilidades del paciente. La edad que se considera como límite es la de 75 años; sin embargo, va a depender de la voluntad, de las comorbilidades y del tipo de pólipo.



### C. Desarrollo de síntomas en intervalos de vigilancia

Ya que la vigilancia reduce el riesgo de desarrollar neoplasias pero no lo elimina, la presencia de síntomas sugestivos nuevos debe ser tenida en cuenta para su estudio.

#### 4.6.5 Vigilancia colonoscópica luego de la resección de otro tipo de lesiones

##### A. Resección de cáncer colorrectal pT1

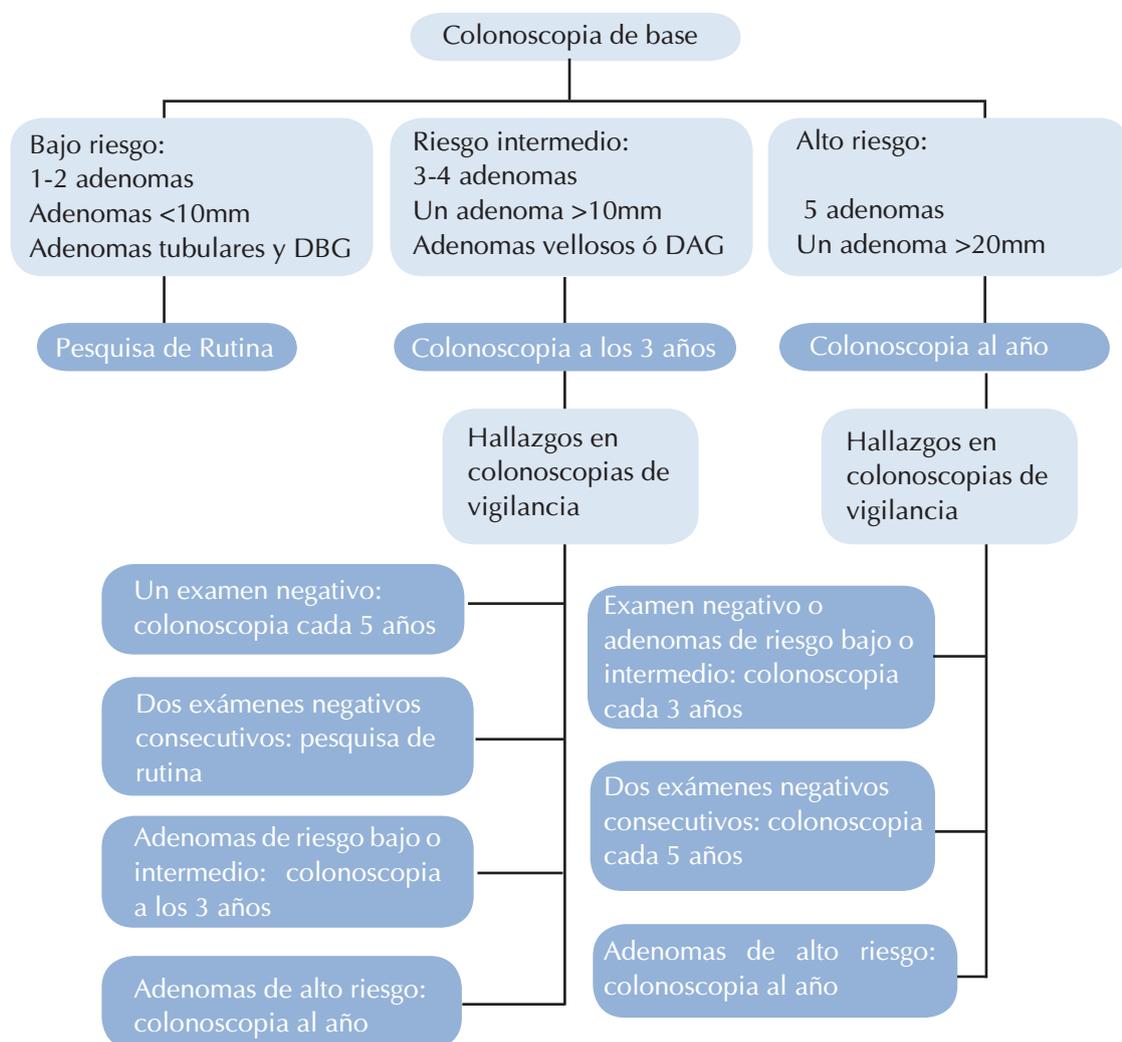
Existen dos razones para realizar vigilancia luego de la extracción de este tipo de lesiones: evaluar la recurrencia y la detección de lesiones sincrónicas.

Por su naturaleza, los pólipos cáncer son lesiones con un alto riesgo de desarrollar lesiones neoplásicas. Por este motivo se recomienda realizar una estrategia de vigilancia similar a la de los pacientes de alto riesgo. Esta recomendación asume que el estudio basal fue de alta calidad, que la resección del pólipo cáncer fue completa y que el sitio de resección fue re examinado previamente.

##### B. Adenomas serratos

Existe aún poca evidencia acerca de la vigilancia luego de la extracción de pólipos serratos. Sin embargo por presentar un riesgo de desarrollo de LNA similar al de los adenomas, se recomienda realizar una vigilancia equivalente a la de los pacientes con adenomas, teniendo en cuenta también el número y tamaño de las lesiones.

#### Algoritmo de vigilancia colonoscópica luego de la resección de adenomas



## Bibliografía

Alberts, D. S.; Martinez, M. E.; Hess, L. M. *et al.* (2005). Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence, *J. Natl. Cancer Inst.*, vol 97, N° 11, pp. 846-853.

Arber, N.; Eagle, C. J.; Spicak, J. *et al.* (2006) Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps, *N.Engl.J.Med*, vol 355, N° 9, pp. 885-895.

Atkin, W. S.; Saunders, B. P. (2002). Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps, *Gut*, vol. 51 Suppl 5, pp. V6-V9.

Atkin, W. S.; Morson, B. C.; Cuzick, J. (1992). Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas, *N.Engl.J.Med.*, vol. 326, N° 10, pp. 658-662.

Baron, J. A.; Cole, B. F.; Sandler, R. S. *et al.* (2003). A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas, *N. Engl.J.Med.*, vol. 348, N° 10, pp. 891-899.

Bjork, J.; Borjesson, L.; Hertvig, E.; Lindmark, G.; Ost, A. (2003). Sporadic colorectal polyps. Updated guidelines for endoscopic surveillance. *Lakartidningen*, vol. 100, N° 34, pp. 2584-2588.

Bonelli, L.; Martines, H.; Conio, M.; Bruzzi, P.; Aste, H. (1988). Family history of colorectal cancer as a risk factor for malignant tumours of the large bowel. A case control study, *Int.J. Cancer*, vol. 41, N° 4, pp. 513-517.

Bressler, B.; Paszat, L. F.; Vinden, C.; Li, C.; He, J.; Rabeneck, L. (2004). Colonoscopic miss rates for right-sided colon cancer: a population-based analysis, *Gastroenteology*, vol. 127, N° 2, pp. 452-456.

Cannon-Albright, L. A.; Skolnick, M. H.; Bishop, D. T.; Lee, R. G.; Burt, R. W. (1988). Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated colorectal cancers, *N.Engl.J.Med*, vol. 319, N° 9, pp. 533-537.

Hoff, G.; Sauar, J.; Hofstad, B.; Vatn, M. H. (1996). The Norwegian guidelines for surveillance after polypectomy: 10-year intervals, *Scan.J.GAstroenterol*, vol. 31, N° 9, pp. 834-836.

Imperiale, T. F.; Wagner, D. R.; Lin, C. Y.; Larkin, G. N.; Rogge, J. D. (2000). Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings, *N. ENgl:J. Med.*, vol.343, N° 3, pp. 169-174.

Khoury, D. A.; Opelka, F. G.; Beck, D. A. *et al.* (1996). Colon surveillance after colorectal cancer surgery, *Dis. Colon Rectum*, vol. 39, N° 3, pp. 252-256.

Lieberman, D. A.; Weiss, D. G.; Harford, W. V. *et al.* (2007). Five year colon surveillance after screening colonoscopy, *Gastroenterology*, vol. 133, N° 4, pp. 1077-1085.

Lotfi, A. M.; Spencer, R. J.; Ilstrup, D. M.; Melton, L. J. (1986). Colorectal polyps and the risk of subsequent carcinoma, *Mayo Clin, Proc.*, vol. 61, N° 5, pp. 337-343.

Lund, J. N.; Scholefield, J. H.; Grainge, M. J. *et al.* (2001). Risks, costs, and compliance limit colorectal adenoma surveillance: lessons from a randomized trial, *Gut*, vol. 49, N° 1, pp. 91-96.

Macrae, F. A.; Tan, K. G.; Williams, C. B. (1983). Towards safer colonoscopy: a report on the complications of 5000 diagnostic or therapeutics colonoscopies, *Gut*, col 24, N° 5, pp. 376-383.

Martinez, M. E.; Baron, J. A.; Lieberman, D. A. *et al.* (2009). A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy, *Gastroenterology*, vol. 136, N° 3, pp. 832-841.



- Martinez, M. E.; Sampliner, R.; Marshall, J. R.; Battacharyya, A. K.; Reid, M. E.; Alberts, D. S. (2001). Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas, *Gastroenterology*, vol. 120, N° 5, pp. 1077-1083.
- Nivatvongs, S. (1986). Complications in colonoscopy polypectomy. An experience with 1,555 polypectomies, *Dis. Colon Rectum*, vol. 29, N° 12, pp. 825-830.
- Noshirwani, K. C.; Van Stolk, R. U.; Rybicki, L. A.; Beck, G. J. (2000). Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy, *Gastrointest. Endosc.*, vol. 51, N° 4 pt 1, pp. 433-437.
- Nozaki, R.; Takagi, K.; Takano, M.; Miyata, M. (1997). Clinical investigation of colorectal cancer detected by follow-up colonoscopy after endoscopic polypectomy, *Dis Colon Rectum*, vol. 40, N° 10 Suppl, pp. S16-622.
- Pabby, A.; Schoen, R. E.; Weissfeld, J. L. *et al.* (2005). Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial, *Gastrointest. Endosc.*, vol. 61, N° 3, pp. 385-391.
- Rex, D. K. (2000). Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates, *Gastrointest. Endosc.*, vol. 51, N° 1, pp. 33-36.
- Rex, D. K.; Bond, J. H.; Winawer, S. *et al.* (2002). Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, *Am.J.Gastroenterol.*, vol. 97, N° 6, pp. 1296-1308.
- Robertson, D. J.; Reenberg, E. R.; Beach, M. *et al.* (2005). Colorectal cancer in patients under close colonoscopic polypectomy, *Dis Colon Rectum*, vol. 36, N° 12, pp. 1126-1131.
- Rosen, L.; Bub, D. S.; Reed, J. F.; III & Nastasee, S. A. (1993). Hemorrhage following colonoscopic polypectomy, *Dis. Colon Rectum*, vol. 36, N° 12, pp. 1126-1131.
- Saini, S. D.; Kim, H. M.; Schoenfeld, P. (2006). Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review, *Gastrointest. Endosc.*, vol. 64, N° 4, pp. 614-626.
- Schatzkin, A.; Lanza, E.; Corle, D. *et al.* (2000). Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group, *N. ENGL. J. Med*, vol. 342, N° 16, pp. 1149-1155.
- Schmiegel, W.; Reinacher-Schick, A.; Arnold, D. *et al.* (2008). Update s3-guideline "colorectal cancer" 2008, *Z. Gastroenterol.*, vol. 46, N° 8, pp. 799-840.
- Van Stolk, R.; Beck, G. J.; Baron, J. A.; Haile, R.; Summer, R. (1998). Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. The polyp prevention Study Group, *Gastroenterology*, vol. 115, N° 1, pp. 13-18.
- Waye, J. D.; Lewis, B. S.; Yessayan, S. (1992). Colonoscopy: a prospective report of complications, *J. Clin. Gastroenterol*, vol. 1, N° 4, pp. 347-351.
- Wegener, M.; Borsch, G.; Schmidt, G. (1986). Colorectal adenomas. Distribution, incidence of malignant transformation, and rate of recurrence, *Dis. Colon Rectum*, vol. 29, N° 6, pp. 383-387.



Winawer, S. J.; Zauber, A. G.; Fletcher, R. H. *et al.* (2006). Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society, *Gastroenterology*, vol. 130, N° 6, pp. 1872-1885.

Yamaji, Y.; Mitsushina, T.; Ikuma, H.; Watabe, H.; Okamoto, M.; Kawabe, T.; Wada, R.; Doi, H.; Omata, M. (2004). Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese, *Gut*, vol.53, N°4, pp.568-572.

Zauber, A.; Winawer, S.; Waye, J.; Schapiro, M.; Stewart, E. T. (1999). Long term National Polyp Study(NPS) data on post-polypectomy surveillance. *Endoscopy* 31, E13.



## Capítulo 5

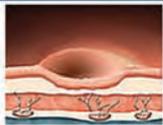
# Prevención y detección temprana del CCR en la población de riesgo promedio

El riesgo de padecer un CCR a lo largo de toda la vida se estima entre un 3 y un 5% y el 90% de los casos ocurre después de los 50 años de edad (Jemal *et al.*, 2010).

Más del 95% de los CCR son adenocarcinomas y en la mayoría de los casos (80-90%) están precedidos por lesiones preneoplásicas –los pólipos adenomatosos o adenomas– (Sack *et al.*, 2000; Bujanda *et al.*, 2010).

Más del 60% de las personas que desarrollan un CCR presentan enfermedad avanzada, ya sea regional o a distancia, con el consiguiente impacto negativo en la sobrevida, que es de 5 años (Figura 1).

Figura 1. Estadios y sobrevida del cáncer colorrectal

CLASIFICACIÓN TNM	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV
DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD				
DEFINICIÓN DEL ESTADIO	T1 N0 M0 T2 N0 M0	A: T3 N0 M0 B: T4 N0 M0	A: T1-2 N1 M0 B: T3-4 N1 M0 C: cualquier T N2 M0	Cualquier T Cualquier N M1
SOBREVIDA 5 AÑOS	95%	80%	50%	5%
ESTADIO AL DIAGNÓSTICO	37%		63%	

Elaboración propia de acuerdo a datos de: Cancer Staging Manual, Seven Edition, 2009. American Joint Committee on Cancer.

Cuando al diagnóstico se puede efectuar en etapas tempranas de la enfermedad (Estadios I y II), situación que ocurre en el 37% de los casos, la sobrevida global alcanza el 90%.

El objetivo de la pesquisa del CCR es reducir la carga de esta enfermedad mediante el diagnóstico en su etapa temprana, que permite un tratamiento más eficaz con reducción de la mortalidad. Por otro lado, la detección y resección de los adenomas permite disminuir la incidencia de CCR.

En 1968, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define los principios para justificar el cribado de una enfermedad (Wilson y Jungner, 1968).

Éstos son:

1. La condición debe ser un problema de salud importante para el individuo y la comunidad.
2. Debe existir un tratamiento aceptado o una intervención útil para los pacientes con la enfermedad.
3. Tiene que haber recursos instalados disponibles para el diagnóstico y el tratamiento.



4. La enfermedad debe tener una fase latente reconocible o sintomática temprana.
5. Debe existir una prueba o examen de tamizaje conveniente.
6. La prueba tiene que ser aceptable para la población.
7. La historia natural de la enfermedad debe ser adecuadamente conocida.
8. Tiene que existir una política consensuada para referir a un nuevo examen complementario y para el tratamiento de los pacientes que lo requieran.
9. El costo debe ser económicamente equilibrado en relación a los gastos en atención médica del conjunto.
10. La detección de casos tiene que ser un proceso continuo y no un evento de una sola vez.

El CCR cumple con los principios enunciados y, por lo tanto, se justifica su pesquisa en la población general:

- Tiene una historia natural conocida: la mayoría de los cánceres colorrectales se originan en pólipos adenomatosos cuya progresión a cáncer (secuencia adenoma-carcinoma) se estima en más de diez años (Winawer *et al.*, 1997).
- Existen test disponibles para la pesquisa del CCR con buena sensibilidad para detectar los pólipos precancerosos o el cáncer en etapa temprana.
- La lesión precursora (pólipo adenomatoso) puede ser detectada y tratada efectivamente mediante la colonoscopia en más del 90% de los casos, disminuyendo la incidencia de CCR al evitar su progresión.
- El tratamiento del CCR en etapa temprana (presintomática) permite su curación en más del 90% de los casos, cifra significativamente mayor a la curación obtenida con el tratamiento de la enfermedad sintomática (50%-60%).
- Todas las estrategias de pesquisa del CCR han demostrado ser costo-efectivas.

En los EE.UU., tanto la incidencia como la mortalidad por CCR han disminuido en las últimas décadas. Un modelo de microsimulación, MISCAN-Colon, utilizado para evaluar el impacto relativo de la pesquisa, la modificación de los factores de riesgo y el tratamiento en la disminución de la mortalidad por CCR, sugiere que la pesquisa puede ser responsable del 53% de la reducción observada en la mortalidad (Edwards *et al.*, 2010).

La pesquisa del cáncer colorrectal puede realizarse básicamente de dos formas: oportunista o individual y poblacional organizada (programa).

### **Pesquisa oportunista o individual**

Este tipo de cribado puede ser el resultado de una petición del paciente, o una recomendación hecha durante la consulta médica de rutina, o como consecuencia de antecedentes o factores de riesgo aumentados. La detección oportunista es menos eficiente y más costosa, en términos de recursos y eventuales daños, no asegura la accesibilidad de toda la población objetivo y carece de controles de calidad, monitoreo y evaluación del impacto.

En estudios realizados en programas de pesquisa organizados de cáncer de cuello uterino y de mama (Ronco *et al.*, 2005) (Puliti *et al.*, 2008), se observó una disminución de las tasas de incidencia de cáncer invasor y un aumento de los porcentajes de cobertura de la población diana en comparación con la pesquisa oportunista. Los datos disponibles de estudios realizados en el contexto de pesquisa del CCR indican que la introducción de programas organizados puede tener un impacto similar (Eisinger *et al.*, 2008).

### **Pesquisa poblacional organizada**

Un programa poblacional organizado de detección temprana determina el público objetivo, la zona geográfica, la prueba de detección, el intervalo y el diagnóstico y tratamiento de las personas que lo necesitan.



Los potenciales participantes son activamente invitados siguiendo un protocolo explícito y predefinido que especifica el intervalo de tamizaje previsto, así como las pruebas y procedimientos de evaluación. Las pruebas de pesquisa y las evaluaciones relacionadas son generalmente gratuitas para la población objetivo.

El programa prevé garantías y controles de calidad de todos los procesos: pesquisa, diagnóstico y tratamiento de las lesiones detectadas y vigilancia mediante un monitoreo y evaluación periódicos predeterminados.

Tomando como base los principios para la pesquisa señalados por la OMS, fueron elaborados otros complementarios para la consideración de programas poblacionales en el Plan Nacional de Programas de cribado en los Países Bajos (Hanselaar, 2002):

1. El tratamiento de la enfermedad detectada en etapa temprana debe tener mejores resultados que el tratamiento en etapas más avanzadas.
2. El tiempo entre la prueba de tamizaje y su resultado y entre el resultado y el tratamiento debe ser lo más corto posible.
3. El procedimiento de reclutamiento o convocatoria debe ser efectivo y no debe limitarse a la voluntad de las personas en su libertad de participar.
4. Los potenciales participantes deben recibir información adecuada sobre las ventajas y desventajas de la participación.
5. Los beneficios y los riesgos también deben ser bien conocidos por los profesionales sanitarios.
6. La educación pública debe promover una amplia accesibilidad al programa.
7. Debe haber garantías de calidad (QA) y controles de calidad (CC) de los procedimientos en todas las fases del programa.
8. Los programas de cribado son acciones concertadas para cumplir con los requisitos de organización y gestión.

Estos principios se han tenido en cuenta en la actual política de la Unión Europea (UE) establecida en la Recomendación del Consejo sobre el cribado del cáncer de diciembre de 2003 (Consejo de la UE, 2003). En la misma se incluye el cribado del CCR, ya que cumple los criterios anteriores establecidos para la implementación de programas poblacionales.

Los programas de cribado están dirigidos a personas predominantemente sanas, por lo cual debe garantizarse la calidad de la pesquisa previniendo el daño potencial que puedan causar.

La calidad general depende del rendimiento en cada paso en el proceso de pesquisa y para lograr el beneficio potencial, por lo tanto, la calidad debe ser óptima en cada paso del proceso. Esto incluye la identificación y la invitación de la población objetivo, los resultados de la prueba de tamizaje y, si es necesario, los adecuados diagnóstico, tratamiento, vigilancia y cuidado posterior de las lesiones detectadas (Perry *et al.*, 2008; von Karsa *et al.*, 2010; Arbyn *et al.*, 2010).

La aplicación a nivel nacional de programas de pesquisa de base poblacional hace que el desempeño de los servicios tenga altos estándares disponibles para toda la población elegible, tanto para el tamizaje como para el tratamiento de las patologías detectadas.

Un gran número de profesionales llevarán a cabo una mayor capacitación para cumplir con los estándares del cribado. En consecuencia, estos esfuerzos a nivel nacional también contribuyen a una mejora generalizada en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad sintomática (von Karsa *et al.*, 2010).

Dos estudios en EE.UU. demuestran la necesidad de garantías de calidad para evitar los errores que ponen en riesgo la efectividad de un programa.

En el primero, sobre una población con test de sangre oculta en materia fecal con guayaco (SOMFg) positiva, el 58% no se había realizado la colonoscopia de evaluación dentro del año. Se comprobó que una parte de las personas tenían morbilidades asociadas y no deberían haber iniciado la pesquisa (Carlson *et al.*, 2010).



En otro estudio, casi la mitad de la población que había participado de una pesquisa con SOMFg anual no habían realizado la segunda tanda de la prueba en un período de dos años (Fenton *et al.*, 2010).

## 5.1 Evidencia científica sobre los métodos de pesquisa del cáncer colorrectal en personas de riesgo promedio

Hay muchos factores que influyen en la elección de una prueba de pesquisa: evidencia de la eficacia, magnitud del efecto (reducción de la incidencia o la mortalidad por CCR), seguridad, conveniencia, comodidad, disponibilidad y costo-efectividad. Las opciones para la pesquisa del CCR disponibles para la detección temprana del CCR y sus lesiones precursoras difieren sustancialmente en muchas de estas dimensiones (Winawer *et al.*, 2003).

Antes de la elección de cualquier prueba primaria de tamizaje, debe asegurarse la posibilidad de disponer de una colonoscopia diagnóstica y/o terapéutica. Cualquiera de los métodos empleados con resultados positivos (por ej., SOMF positiva) llevan a un estudio endoscópico colónico complementario, por lo cual la falta de recursos endoscópicos hace inviable la ejecución de un programa de pesquisa organizado.

La disponibilidad de colonoscopia es un factor esencial para cualquier programa de pesquisa del CCR y este recurso varía según el país y por regiones dentro de un mismo país, por lo cual deben evaluarse las condiciones locales para decidir el método.

En países como los EE.UU., donde se plantea la colonoscopia como método primario, un programa de pesquisa basado en la colonoscopia o incluso con sigmoideoscopia flexible para la población objetivo mayor de 50 años, requieren mayores recursos de endoscopia que los disponibles actualmente (Rodríguez-Moranta *et al.*, 2008).

Esta situación es aún más relevante en países con medianos o bajos recursos.

La mayoría de los modelos de costo-efectividad han encontrado que todas las opciones de cribado de CCR son tan costo-efectivas como las pruebas de pesquisa aceptadas para otras enfermedades (Frazier *et al.*, 2000; Sonnenberg *et al.*, 2000; Pignone *et al.*, 2002b).

En EE.UU. todas las pruebas están dentro del umbral de aceptación general de costo-efectividad, es decir, menos de U\$S 50.000 por año de vida ganado (Pignone *et al.*, 2002).

Los diferentes modelos utilizados en los EE.UU., que fueron diseñados de forma independiente, por lo general llegan a conclusiones similares con una costo-efectividad en el mismo rango para las siguientes estrategias: SOMF de alta sensibilidad (Hemoccult Sensa o prueba inmunoquímica) anual, la sigmoideoscopia flexible cada 5 años más un test de SOMF sensible anual, o una colonoscopia cada 10 años (Zauber *et al.*, 2008).

La colonografía por TC (CTC) y las pruebas de ADN en heces son mucho menos costo-efectivas en los costos actuales (Knudsen *et al.*, 2010; Landsdorp-Vogelaar *et al.*, 2010).

Algunos modelos de costo-efectividad han encontrado que la pesquisa del cáncer colorrectal incluso permite ahorrar costos, debido a los gastos elevados de las nuevas quimioterapias dirigidas en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado (Landsdorp-Vogelaar *et al.*, 2009).

Las preguntas clínicamente relevantes para este capítulo son:

1. ¿Cuál es el mejor método para realizar la pesquisa del CCR en población de riesgo promedio?
2. ¿Es posible recomendar un algoritmo para la elección de un método de pesquisa del CCR?



La práctica diaria plantea al médico el desafío de hacer una prescripción a un paciente individual con base en el análisis de las pruebas existentes, con el objetivo de no hacer “lo que nos parece” en forma casi automática, sino tener la posibilidad de reflexionar personalmente y con sus pacientes acerca de las prescripciones que recomienda. Las recomendaciones que el médico realiza exigen un análisis sistematizado de las distintas variables que las convertirán en una recomendación fuerte –aquella en la que los beneficios superan a los perjuicios–, o en una débil –aquella en la que los beneficios y perjuicios están balanceados.

La medicina basada en las pruebas es una metodología interesante para optimizar lo que leemos, lo que aprendemos y lo que hacemos. Hace unas décadas, nos enfocábamos en plantearnos una pregunta adecuada a nuestro problema y buscar estudios randomizados por considerarlos la mejor evidencia; luego, empezamos a interesarnos en los meta-análisis, que integran los resultados de distintos estudios en un único estimador; y hoy por hoy, parecería que las guías de práctica clínica (GPC) son la herramienta más completa para recopilar la mejor evidencia científica disponible y para considerar su aplicación más pertinente (Guyatt *et al.*, 2006).

Las guías de práctica clínica son “un conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática, para ayudar a los médicos y a los pacientes en el proceso de la toma de decisiones, sobre cuáles son las intervenciones más adecuadas para resolver un problema médico en unas circunstancias sanitarias específicas”. Su finalidad primordial consiste en ofrecer una serie de directrices con las que poder resolver, a través de la evidencia científica, los problemas que surgen diariamente con los pacientes (Imperiale *et al.*, 2010).

Antes de 2008, las guías de práctica clínica (GPC) sobre la pesquisa del cáncer colorrectal generalmente coincidían y ninguna estrategia de prevención se consideraba mejor que otra, a tal punto que la recomendación siempre era: “el mejor test de pesquisa es aquel que acepta el paciente” (Guyatt *et al.*, 2008, Imperiale *et al.*, 2010).

Muchas de las guías actualmente existentes, incluso la guía de recomendaciones elaborada en la Argentina por las sociedades científicas, adoptaron la premisa de ofrecer una gama de opciones de estudios analizando la evidencia científica, para elegir dentro de una pesquisa oportunista o, eventualmente, como alternativa en un programa organizado (Sung *et al.*, 2008; Leddin *et al.*, 2010; Levin *et al.*, 2008; Castells *et al.*, 2009; Guía de Recomendaciones Intersocietaria Argentina, 2010; Zauber *et al.*, 2008; Rex *et al.*, 2009).

A partir de mediados de 2008, se empezaron a notar diferencias entre los dos grandes grupos de guías: el primer grupo, representado por la Guía de US Preventive Services Task Force (USPSTF), y el segundo, por la Guía de American Cancer Society (ACS), Multi-society Task Force (MSTF) y American College of Radiology (ACR), que delinearon las guías de prevención del cáncer colorrectal, con implicancias en la práctica diaria (Guyatt *et al.*, 2009).

Las principales diferencias entre las recomendaciones de exámenes para la pesquisa del CCR entre ambas guías se observan en la tabla 1.



**Tabla 1. Comparación de recomendaciones de las guías de USPSTF y ACS/MSTF/ACR para la pesquisa del cáncer colorrectal**

Prueba de pesquisa	ACS/MSTF/ACR	USPSTF	Acuerdo entre guías
SOMF por guayaco	No recomendado	Anual	No
SOMF inmunoquímico	Anual	Anual	Sí
Sigmoideoscopia	Cada 5 años	Cada 5 años	Sí
SOMF y sigmoideoscopia	Anual y cada 5 años	Anual y cada 5 años	Sí
Colon por enema	Cada 5 años	No recomendado	No
ADN en materia fecal	Sí	No recomendado	No
Colonografía por TC	Cada 5 años	No recomendado	No
Colonoscopia	Cada 10 años	Cada 10 años	Sí

Cuando las diferencias son sustanciales entre las guías, hay que hacer un análisis de la calidad de las guías de práctica clínica. Para poder validar una GPC es necesario conocer mínimamente cómo es su proceso de creación. Hay varios instrumentos que circulan para validar una GPC, pero básicamente es necesario tener en cuenta 4 puntos. El primero es si la guía en cuestión se ha planteado una pregunta clínica de interés y si se han considerado todas las opciones relevantes referentes a los pacientes, las intervenciones y los desenlaces para responder esa pregunta de interés. El segundo, si se ha realizado una búsqueda sistemática para responder esa pregunta. El tercero, si han realizado recomendaciones para las distintas situaciones que se pueden presentar y si han especificado qué sistema de gradación de la evidencia usan. El cuarto y último, si al momento de recomendar han tenido en cuenta las preferencias y valores de los pacientes.

Comprendiendo esta problemática, el Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group ha publicado una herramienta de máxima utilidad para evaluar de guías de práctica clínica (en: <http://www.ims.cochrane.org/revman/gradepro>). De esta forma es posible distinguir las GPC basadas en la opinión de expertos y en consensos de aquellas verdaderamente basadas en la evidencia (Guyatt *et al.*, 2008).

Realizando un análisis de las GPC producidas por estos dos grupos, interpretamos que la GPC producida por la USPSTF impresiona haber cumplido con criterios explícitos en el proceso de armado y diseño de la guía, y en la estructura en sí misma. Estos puntos podrían hacer que la GPC de la USPSTF sea “más creíble” y “confiable” que la guía producida por las otras sociedades (Imperiale *et al.*, 2010).

En la tabla 2 se observan los estándares de calidad comparativos entre los dos tipos de guías de recomendaciones, donde se observa la mejor calidad en la guía de la USPSTF, y en la tabla 3 se observan las recomendaciones de dicha guía.



**Tabla 2. Estándares de alta calidad comparativos entre las guías de práctica clínica de la USPSTF y la guía de la ACS/MSTF/ACR**

Estándares de calidad (Referencia)	Comentario	USPSTF	ACS/MSTF/ACR
Los criterios del proceso			
Formular preguntas enfocadas en lo clínico.	Incluye los cuatro elementos de una pregunta bien estructurada, enfocada: paciente o población, intervención, comparador y resultado(s).	Sí.	No registrados.
Considerar resultados (beneficios, daños).	La consideración más importante: impacto neto sobre la mortalidad y morbilidad sobre una enfermedad específica (o en general).	Sí (cuantitativa-mente).	Sí (cuantitativa-mente).
Buscar evidencia usando una estrategia específica.	Debería ser explícita, reproducible, asistida por libros.	Sí (estructurado).	Sí (no estructurado).
Preparar revisiones sistemáticas.	Preparadas por un grupo independiente del panel de pautas	Sí.	No.
Clasificar la calidad de evidencia usando un criterio explícito y preestablecido.	Varios sistemas de clasificación están disponibles para medir la validez de la evidencia.	Sí.	No.
Traducir la evidencia en recomendaciones, usando un proceso transparente y preestablecido.	Describe detalles del proceso usado para derivar en recomendaciones a partir de la evidencia.	Sí.	No.
Medir la fuerza de la(s) recomendación(es).	Refleja la calidad de la evidencia, balance de riesgos y beneficios, así como también valores, preferencias y disponibilidad/utilización de recursos.	Sí.	No.
Describir puntos de vista alternativos y/o variaciones en el proceso de votación.	Permite al lector entender el grado de consenso alcanzado.	No.	No.
Obtener pares independientes de revisión del diario de publicación.	Una revisión independiente debe incluir subespecialistas, generalistas y metodólogos.	Sí.	No.
Los criterios de estructura			
Crear un comité multidisciplinario que incluya clínicos, investigadores, metodólogos, epidemiólogos, bioestadísticos, personal de la política de salud.	Son requeridos conocimientos técnicos apropiados, metodólogos y generalistas.	Sí: incluye generalistas, epidemiólogos, bioestadísticos, responsables de la política de salud, otros.	No: incluye principalmente gastroenterólogos, radiólogos, expertos en la prevención del cáncer.
Revelar/manejar conflictos de interés.	Es necesario entender la potencial parcialidad del proceso.	No/manejados por la composición del comité.	Sí/manejo no mencionado.

Fuente: Imperiale *et al.*, 2010.



**Tabla 3. Recomendaciones de la US Preventive Services Task Force (USPSTF) para la pesquisa del CCR**

Población	Adultos entre 50 y 75 años	Adultos entre 76 y 85 años	Adultos mayores de 85 años
<b>Recomendación</b>			
	Pesquisa con prueba de sangre oculta en heces, sigmoideoscopia o colonoscopia.	No realizar pesquisa en forma rutinaria.	No realizar pesquisa.
Para todas las poblaciones, la evidencia es insuficiente para determinar los beneficios y los daños de la colonografía por TAC y de la prueba de ADN en materia fecal.			
<b>Pruebas de detección</b>			
	Prueba de sangre oculta en heces de alta sensibilidad, sigmoideoscopia con prueba de sangre oculta en heces y colonoscopia son efectivas en reducir la mortalidad por cáncer colorrectal.		
	Los riesgos y los beneficios de los métodos de detección varían.		
	Colonoscopia y sigmoideoscopia flexible (en menor grado) implican posibles graves complicaciones.		
<b>Intervalos de las pruebas de detección</b>			
	Intervalos para estrategias recomendadas de detección:		
	· Prueba anual de sangre oculta en heces de gran sensibilidad.		
	· Sigmoideoscopia cada 5 años, con una prueba anual de sangre oculta en heces de gran sensibilidad cada 3 años.		
	· Colonoscopia cada 10 años.		
<b>Balance de daños y beneficios</b>			
	Los beneficios de los exámenes superan los daños potenciales entre los 50 y 75 años.	La probabilidad de que la detección y la intervención temprana produzcan una reducción de la mortalidad disminuye después de los 75 años, debido al largo período de tiempo promedio entre el desarrollo del adenoma y el diagnóstico de cáncer.	
<b>Implementación</b>			
	Focalizar en estrategias que maximicen el número de individuos que consigan hacerse las pruebas.		
	Practicar la toma de decisiones compartidas; las conversaciones con los pacientes deben incluir conceptos sobre la calidad y la disponibilidad de las pruebas.		
	Individuos con historial personal de cáncer o pólipos adenomatosos son seguidos por un régimen de vigilancia y pautas de pesquisa no son aplicables.		
<b>Recomendaciones relevantes del USPSTF</b>			
	El USPSTF recomienda no usar aspirinas o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos para la prevención primaria del cáncer colorrectal.		

Adaptado de: US Preventive services task force, Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 2008; 149:627.

En el año 2010 la Comunidad Europea publica la primera edición de las *Directrices europeas para la garantía de calidad en la detección sistemática y el diagnóstico del cáncer colorrectal* sobre la cual se basa el núcleo principal de la presente revisión (Segnan *et al.*, 2010).

Para decidir que una recomendación es fuerte o débil, surgen tres ámbitos de análisis planteados por el GRADE: 1) la bibliografía, 2) ciertas consideraciones referidas al paciente y 3) el interés del accionar del médico.

**Entonces, a la hora de hacer la recomendación, consideraremos los siguientes aspectos:**

**1. Los derivados de la bibliografía:**

- la calidad metodológica de los métodos de pesquisa evaluados.



- importancia del efecto (criterio médico).
- magnitud del efecto (valor absoluto de la medida de riesgo-efecto).
- 2. **Los concernientes al paciente:**
  - molestias que ocasiona la intervención (método de pesquisa elegido por el médico).
  - máximo y mínimo efecto de la intervención (intervalos de confianza).
  - preferencias y valores del paciente.
- 3. **Los concernientes al médico:**
  - riesgo de la enfermedad.
  - riesgo de la intervención.
  - costos de la intervención.

Con respecto a la pesquisa del cáncer colorrectal, hay variables generales que previamente podemos considerar y que se grafican en la tabla 4.

**Tabla 4. Aspectos a tener en cuenta para hacer una recomendación**

<b>Derivados de la bibliografía</b>	Calidad metodológica.	Importancia del efecto: herramientas eficaces para disminuir la incidencia y mortalidad por CCR.	Magnitud del efecto.
<b>Concernientes al paciente</b>	Molestias que ocasiona la intervención: método de pesquisa.	Máximo y mínimo efecto de la intervención: intervalo de confianza.	Preferencias y valores del paciente: preferencia por métodos menos invasivos y con menos molestias.
<b>Concernientes al médico</b>	Riesgo de la enfermedad: altera la calidad de vida y tiene elevada mortalidad.	Riesgo de la intervención.	Costos de la intervención.

**Las opciones de exámenes para la pesquisa del CCR son:**

- Pruebas de sangre oculta en heces basadas en guayaco (SOMFg).
- Pruebas de sangre oculta en heces basadas en test inmunoquímicos (SOMFi).
- La sigmoideoscopia flexible (SF).
- El colon por enema con doble contraste (CEDC).
- La videocolonoscopia (VC).
- La colonografía por tomografía computarizada o "colonoscopia virtual" (CTC).
- Pruebas de ADN en heces.
- Cápsula endoscópica.



### 5.1.1 Pruebas de sangre oculta en materia fecal basadas en guayaco (SOMFg)

El examen de guayaco en las muestras de heces identifica la hemoglobina por la presencia de una reacción de la peroxidasa, que convierte el papel impregnado de guayaco en azul.

En el primer ensayo clínico de detección de SOMF basado en guayaco (Mandel *et al.*, 1993) se randomizaron a 46.551 participantes de entre 50 y 80 años de edad. A un grupo se le asignó realizarse el test de SOMFg (Hemoccult II) una vez al año o cada dos años, y al otro grupo no se le realizó intervención alguna (grupo control).

Los pacientes asignados a la pesquisa juntaban 3 muestras consecutivas de materia fecal de las cuales 2 eran rehidratadas y analizadas. A los que les daba positivo para SOMF se les realizaba una colonoscopia. En este estudio se redujo la mortalidad acumulada por CCR en un 33% a los 13 años y un 21% a los 18 años en los grupos de pesquisa anual y bienal, respectivamente.

Similares resultados (reducción de la mortalidad de 15 a 18%) han sido reportados con otros ensayos aleatorios de detección bienal con muestras no rehidratadas (Hardcastle *et al.*, 1996; Jørgensen *et al.*, 2002; Kronborg *et al.*, 1996; Faivre *et al.*, 2004).

Se calculó que el 2% de los pacientes con un resultado positivo tenían cáncer. Por lo tanto, para detectar un paciente con cáncer, 50 pacientes eran sometidos a una segunda prueba (en general la colonoscopia), ocasionando gran ansiedad. La sensibilidad de una única muestra de SOMFg para detectar el cáncer colorrectal es de sólo el 30%.

Tres revisiones sistemáticas han evaluado la evidencia de la eficacia del cribado con SOMFg (Heresbach *et al.*, 2006; Hewitson *et al.*, 2007; Kerr *et al.*, 2007). Las revisiones incluyen todos los estudios controlados aleatorizados (ECA), Minnesota, Nottingham y Funen, que comparan pesquisa con SOMFg con no pesquisa (Mandel *et al.*, 1993; Hardcastle *et al.*, 1996; Kronborg *et al.*, 1996). Además, en la revisión Cochrane de Hewitson también se incluyen los resultados hasta entonces no publicados del estudio Goteborg (Lindholm, Brevinge y Haglind, 2008), mientras que la revisión de Heresbach también incluyó el ensayo en Borgoña (Faivre *et al.*, 2004).

Las tres revisiones encontraron una reducción significativa en la mortalidad por CCR: el riesgo relativo de morir por cáncer colorrectal en el brazo de pesquisa en comparación con el grupo de control varía desde 0,84 hasta 0,86, lo que implica una reducción del 14-16%.

En conclusión, hay buena evidencia de que el cribado SOMFg reduce la mortalidad por CCR en un 14-16% en las personas de la población objetivo que realizó el examen (Recomendación A).

En la tabla 5 se observan las evidencias sobre los indicadores de desempeño del test SOMFg en la pesquisa del cáncer colorrectal.



**Tabla 5. Evidencia de los indicadores de desempeño del test de Guayaco**

	Rango en ECA	Rango en la población objetivo del programa
Tasa de captación - primera ronda - siguiente ronda	49,5% - 66,8% 60% - 94%	17,2% - 70,8% 22,3% - 52,1%
Tasa de test inadecuados	...	0,4% - 4,5%
Tasa de resultado positivo para SOMF	1,2% - 3,8% 1,7% - 15,4% (con rehidratación)	Primer tamizaje: 1,5% - 8,5% Siguiente tamizaje: 0,8% - 1,8%
Tasa de colonoscopias realizadas	73% - 95%	87,8% - 91,7%
Tasa de colonoscopias completas	89% - 100%	72% - 95%
Tasa de detección de adenomas - primer tamizaje - siguiente tamizaje	5 - 14,5‰ 3,8‰	5,2 - 10,5‰ 3,3 - 4,7‰
Tasa de detección de cáncer - primer tamizaje - siguiente tamizaje	1 - 2,5‰ 1,1 - 1,4‰	1,2 - 2,3‰ 0,9 - 0,94‰
Proporción de cáncer detectado en tamizaje en estadio A	26% - 36%	...
VPP para adenoma como lesión más severa	14,6% - 54,8% 6,0% - 11,0% (con rehidratación)	30,3% 26,8%
VPP para cáncer colorrectal	5,2% - 18,7% 0,9% - 6,1% (con rehidratación)	Primer tamizaje 6,2% - 8,5% Siguiente tamizaje 5,3% - 10,6%
Efectos adversos (perforaciones, hemorragias serias)	0,5% - 1,6% de las personas que se realizan una colonoscopia	...

Fuente: Segnan *et al.*, 2010.

### Intervalo para SOMFg:

No hay estudios específicos al respecto aunque el ECA realizado en el área de Minnesota reportó datos sobre la pesquisa anual y bienal (Mandel *et al.*, 1993). Después de 13 años de seguimiento, una diferencia estadísticamente significativa del 33% de reducción de la mortalidad por CCR se registró en el grupo de cribado anual en comparación con el grupo control. En ese momento, el cribado bienal resultó en una reducción de la mortalidad no significativa del 6%. Una segunda publicación del ensayo de Minnesota proporciona resultados actualizados a 18 años de seguimiento y reportó un 21% de reducción de la mortalidad CCR en el grupo de cribado bienal, mientras que la reducción de la mortalidad por CCR para el cribado anual se mantuvo en el 33% (Mandel *et al.*, 1999).

En conclusión, tanto la pesquisa anual como la bienal con SOMFg han demostrado ser métodos efectivos para reducir la mortalidad por CCR.

Los resultados del ensayo de Minnesota indican que el beneficio a partir de una evaluación anual parece ser mayor que para la detección cada dos años. No hay recomendaciones claras en relación con el mejor intervalo de tiempo; sin embargo, a fin de garantizar la eficacia, el intervalo de exploración en un programa nacional de detección no debe exceder de dos años (Recomendación B).



## Rango de edad de la pesquisa con SOMFg

No se ha investigado en los ensayos el mejor rango de edad para ofrecer tamizaje con SOMFg.

Sólo hay evidencia circunstancial que sugiere que la reducción de la mortalidad por SOMFg es similar en el rango de edad entre los 45 y 80 años. El rango de edad de un programa nacional debería incluir al menos el rango de edad entre los 60 y 64 años, en los que la incidencia de CCR y la mortalidad son altas y la esperanza de vida sigue siendo considerable. A partir de ahí, el rango de edad se podría ampliar para incluir a las personas más jóvenes y mayores, teniendo en cuenta el equilibrio entre riesgo y beneficio y los recursos disponibles.

Se recomienda realizar la pesquisa de CCR en hombres y mujeres adultos, a partir de los 50 años y hasta la edad de 75 años (Recomendación B). No se recomienda de manera rutinaria la pesquisa en personas entre 75 y 85 años (Recomendación C) y no se recomienda la pesquisa en mayores de 85 años (Recomendación D).

## Evidencias de riesgos, beneficios y costo-efectividad

La pesquisa con SOMFg es un método seguro, sin efectos adversos directos para la salud; sin embargo, se asocia con resultados falsos positivos, lo que lleva a colonoscopias complementarias innecesarias y una mayor ansiedad en los participantes.

Aproximadamente el 1% de los individuos seleccionados en las pruebas de Nottingham y Funen habrían tenido un SOMFg falso positivo. En el programa piloto británico de pesquisa con SOMFg, una tasa similar de falsos positivos se ha encontrado. Debido a la rehidratación del SOMFg, la tasa de resultados falsos positivos en el ensayo de Minnesota fue casi de un 9%. En los ensayos clínicos aleatorios de Nottingham y Minnesota, de cada 10.000 colonoscopias de seguimiento después de las pruebas positivas se reportaron 7 con perforaciones y 9 con grandes hemorragias.

En el programa piloto del Reino Unido fueron reportadas 5 perforaciones por 10.000 colonoscopias. Para SOMFg no rehidratado hay aproximadamente 16 complicaciones mayores en las colonoscopias necesarias por millón de personas. Para SOMFg rehidratado estos valores son casi 10 veces mayores. En un programa de cribado de alta calidad, bien organizado, con SOMFg no rehidratado los riesgos son limitados.

Existe, por lo tanto, una recomendación de consenso referida a que las muestras de SOMFg no deben ser rehidratadas antes de su procesamiento, ya que aumenta la sensibilidad de la prueba pero conduce a un mayor número de resultados falsos positivos.

Una revisión sistemática (Pignone *et al.*, 2002a) realizada por la Fuerza de Tareas de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) comparó la costo-efectividad de las estrategias de tamizaje del CCR: SOMFg, sigmoideoscopia, la combinación de SOMFg y sigmoideoscopia, y la colonoscopia.

Los estudios incluidos encontraron que la costo-efectividad del cribado de CCR con SOMFg anual o bienal varió entre 5.691 a 17.805 dólares estadounidenses por año de vida ganado (Pignone *et al.*, 2002a).

Los estudios incluidos difirieron con respecto a cuál estrategia fue más costo-efectiva y el análisis concluyó en que no existen recomendaciones de una estrategia de cribado por sobre las demás con base en la evidencia disponible.

Dos estudios investigaron específicamente la relación costo-efectividad del cribado con SOMFg en Europa (Whynes, 2004; Lejeune *et al.*, 2004). El primero de ellos estimó la costo-efectividad del cribado bienal en un máximo de cinco rondas de selección en el ensayo de Nottingham (Whynes 2004). El costo incremental por año de vida ganado como consecuencia de la detección fue de 2.500 dólares estadounidenses.



Un análisis de costo-efectividad francés de una cohorte hipotética de 100.000 individuos asintomáticos de 50 a 74 años confirma que la pesquisa con SOMFg bienal del CCR es una estrategia costo-efectiva (Lejeune *et al.*, 2004).

Los gastos adicionales por año de vida ganado por la pesquisa, comparados con la no pesquisa, fueron entre 4.600 y 6.400 dólares estadounidenses.

Los costos por año de vida ganado con la detección SOMFg están muy por debajo del umbral comúnmente utilizado de costo-efectividad de 50.000 dólares estadounidenses por año de vida ganado.

### ¿Cuáles son las desventajas de la SOMFg?

No es una buena prueba para la detección de pólipos, que no suelen sangrar. La sensibilidad para los adenomas avanzados es sustancialmente menor que para el cáncer.

Es necesario realizar muchas colonoscopias innecesarias debido a los falsos positivos.

Una sola muestra de heces no es una pesquisa adecuada para detectar el cáncer colorrectal. La detección de SOMFg se debe realizar en tres muestras de heces consecutivas y requiere una dieta previa.

### Sensibilidad de la SOMF basadas en la prueba de guayaco

Hay distintos test comerciales que detectan la SOMF basados en la prueba de guayaco. El test Hemoccult SENSE ha demostrado tener mayor sensibilidad que el test Hemoccult II (64-80% vs. 25-38%) a expensas de tener menor especificidad (87-90% vs. 98-99%) (Allison *et al.*, 2007; Whitlock *et al.*, 2008).

Debido a que la adherencia al cumplimiento de un programa de pruebas de SOMF anuales repetidas es baja, en el 2008 las guías de consenso decidieron no aprobar las pruebas de detección que tienen menos de 50% de sensibilidad para la detección de cáncer.

El panel recomienda que deben utilizarse los test de sangre oculta en materia fecal de mayor sensibilidad como el Hemoccult SENSE o el test inmunológico (SOMFi) (Levin *et al.*, 2008; Zauber *et al.*, 2008).

#### 5.1.2 Pruebas de sangre oculta en materia fecal basadas en test inmunológicos (SOMFi)

Las pruebas inmunológicas para detectar sangre en la materia fecal (SOMFi) son más específicas que las pruebas de guayacol debido a que reaccionan sólo con la hemoglobina humana y no detectan hemoglobina de origen animal, por lo cual no requieren dieta previa y, por ende, incrementa considerablemente su aceptación. Es más específica para lesiones colónicas, ya que reacciona con hemoglobina entera, y el sangrado digestivo alto puede no ser detectado por el hecho de que la hemoglobina se digiere durante su paso por el tubo digestivo.

Una variedad de test SOMFi se comercializan en todo el mundo, algunos con resultados cualitativos (normal o anormal) y otros con resultados cuantitativos que permiten señalar diferentes puntos de corte para la sensibilidad del método. Los métodos cualitativos parecen ser tan sensibles como el Hemoccult II para detectar CCR y neoplasias avanzadas (Morikawa *et al.*, 2005; Guittet *et al.*, 2009).

Un ECA para evaluar la eficacia de una sola detección con SOMFi se realizó en 94.423 personas.

Después de 8 años, los investigadores encontraron una reducción estadísticamente significativa del 32% en la mortalidad por cáncer de recto, pero sin reducción de la mortalidad por cáncer de colon en general (Zheng *et al.*, 2003). Hay un sesgo importante en el estudio, ya que ante cada test positivo se realizó una sigmoidoscopia flexible, lo que podría explicar la falta de eficacia en el colon proximal. Tres estudios caso-control japoneses evaluaron la eficacia de SOMFi (Saito *et al.*, 1995; Saito *et al.*, 2000; Nakajima *et al.*, 2003). Los tres estudios encontraron una reducción significativa en la mortalidad por CCR mediante pesquisa con SOMFi que va desde un 23% hasta un 81%, dependiendo del seguimiento desde el último examen.



Se ha señalado que podría ser apropiado poner en práctica una nueva prueba de pesquisa del CCR sin un ECA si hay pruebas convincentes de que la nueva prueba tiene un rendimiento comparable en la detección de cánceres y adenomas, es igualmente aceptable para los pacientes y tiene tasas de complicaciones y costos comparables o inferiores a otras pruebas (Winawer *et al.*, 1997). Hay 13 estudios poblacionales que comparan las características de rendimiento de SOMFg y SOMFi (Allison *et al.*, 1996; Castiglione *et al.*, 1996; Rozen, Knaani y Samuel, 2000; Zappa *et al.*, 2001; Ko, Dominitz y Nguyen, 2003; Wong *et al.*, 2003; Hughes *et al.*, 2005; Hoepffner *et al.*, 2006; Smith *et al.*, 2006; Allison *et al.*, 2007; Guittet *et al.*, 2007; Dancourt *et al.*, 2008; van Rossum *et al.*, 2008). A pesar de que los estudios utilizaron diferentes pruebas y protocolos ligeramente distintos, los resultados muestran consistentemente que SOMFi es significativamente más sensible para detectar los adenomas avanzados y el CCR que el SOMFg (Hemoccult II).

En otro estudio (Guittet *et al.*, 2009), se evaluó una población de 20.322 sujetos de riesgo promedio de 50 a 74 años pesquisados mediante Hemoccult II (guayaco) y Magstream SOMFi (inmunoquímica).

A los pacientes con test positivo se les realizaba una colonoscopia. Sobre 1.277 colonoscopias se encontraron 43 cánceres invasivos y 270 adenomas avanzados. Las pruebas inmunoquímicas mostraron mayor sensibilidad que el Hemoccult II (Hundt *et al.*, 2009), especialmente para los adenomas avanzados (razón de sensibilidades, RSN 3,32, IC 95% 2,70-4,07) y para el cáncer rectal (RSN 2,09, IC 95% 1,36-3,20).

En un estudio randomizado en Países Bajos comparando Hemoccult II, SOMFi y sigmoideoscopia flexible para pesquisa, la participación fue mayor para SOMFi comparada con Hemoccult II (61,5% vs. 49,5%). Esto refleja la conveniencia del test inmunoquímico que no requiere restricciones alimentarias ni tres muestras consecutivas de materia fecal (Hol *et al.*, 2010).

Como conclusión, existen indicios razonables de que el cribado con SOMFi disminuye la mortalidad por cáncer de recto y de los estudios de casos y controles que reduce la mortalidad por CCR en general (Recomendación A). Hay evidencia adicional demostrando que SOMFi es superior a SOMFg con respecto a la aceptación de la población, la tasa de detección y el valor predictivo positivo (adenomas y cáncer colorrectal) (Recomendación B).

En la tabla 6 se resumen los indicadores de desempeño del SOMFi en ECA y en programas.

**Tabla 6. Evidencia de los indicadores de desempeño del Test inmunoquímico**

	Datos de ECA	Rango en la población objetivo del programa
Tasa de captación (participación)	61,5%	17% - 90,1%
Tasa de exámenes inadecuados	...	...
Tasa de resultado positivo	4,8%	Primera ronda 4,4% - 11,1% promedio 7,1% segunda ronda 3,9%
Tasa de colonoscopias realizadas	96%	60% - 93,1%
Tasa de colonoscopias completas	98%	...
Tasa de detección de adenomas primer tamizaje	27,6‰	13,3 - 22,3‰
Tasa de detección de cáncer primer tamizaje siguiente tamizaje	4,7‰	1,8 - 9,5‰ 1,3‰
VPP para adenoma primer tamizaje	59,8%	19,6% - 40,3%
VPP para cáncer primer tamizaje siguiente tamizaje	10,2%	4,5% - 8,6% 4,0%

Fuente: Segnan *et al.*, 2010.

## Intervalo y rango de edad

Sólo hay evidencia circunstancial que sugiere que el intervalo de exploración con SOMFi no debe exceder de tres años y, ante la falta de otras pruebas, el intervalo para la pesquisa con SOMFi que mejor se puede establecer es similar al SOMFg.

Ante la falta de estudios sobre el rango de edad y ante la similitud de los test, se establece el mismo rango de edad que en SOMFg.

## Evidencias de riesgos, beneficios y costo-efectividad

Las complicaciones en un programa de cribado con SOMFi se producen en las colonoscopias diagnósticas tras un test positivo. Aproximadamente el 2,3% de las personas que realizaron pesquisa con SOMFi en los ensayos italianos SCORE 2 y 3 (Segnan *et al.*, 2005; Segnan *et al.*, 2007) y en el estudio NORCCAP (Gondal *et al.*, 2003) tuvieron un SOMFi positivo sin adenomas o CCR detectado en la colonoscopia diagnóstica posterior.

En el estudio NORCCAP, la tasa total de complicaciones en la colonoscopia fue de 4 por cada 1.000 colonoscopias (Gondal *et al.*, 2003). Hay que señalar que las seis perforaciones registradas se produjeron en las colonoscopias terapéuticas, después de la polipectomía. No hubo perforaciones en colonoscopias puramente diagnósticas en los casos sin adenomas o cáncer detectado. En un programa de cribado con SOMFi de alta calidad, bien organizado, los riesgos de efectos adversos son limitados.

Hay tres estudios que compararon la costo-efectividad de SOMFi con la de SOMFg (Berchi *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2006; Parekh, Fendrick y Ladabaum 2008).

Dos estudios concluyeron que el cribado con SOMFi fue al menos tan eficaz como el SOMFg, pero menos costoso (Li *et al.*, 2006; Parekh, Fendrick y Ladabaum 2008). En el tercero, el uso de SOMFi bienal costó 59 euros más por persona que el SOMFg y dio lugar a un aumento medio de la esperanza de vida individual de 0,0198 años, una costo-efectividad de 4.100 dólares estadounidenses por año de vida ganado.

En conclusión, la SOMFi parece ser una alternativa rentable comparada con SOMFg, aunque resulte más cara que la SOMFg, proporcionando un beneficio mayor al costo por año de vida ganado, muy por debajo del umbral determinado (50.000 dólares estadounidenses por año de vida ganado).

La sensibilidad de los test de SOMF por inmunoquímica disminuye con el retraso en el envío o en el procesamiento después de la toma, debido a la degradación de la hemoglobina. En un estudio (Van Rossum *et al.*, 2009), el retraso en el análisis de la SOMFi más de cinco días después del muestreo, en comparación con ningún retraso, se asoció con una disminución de la tasa de detección de adenomas.

Las pruebas inmunoquímicas tienen ventaja sobre las pruebas de guayaco, ya que requieren menos muestras de heces (una o dos, frente a tres del guayaco) y puede hacerse un análisis automatizado. La prueba SOMFi en sí es más cara que la de guayaco, pero tiene el potencial de ahorro por el menor número de colonoscopias necesarias para el seguimiento (Hundt *et al.*, 2009).

Los SOMFi cuantitativos, además, permiten ajustar el nivel de corte para definir un estudio positivo basado en las características de la población y los recursos de colonoscopia.

En un estudio (Levi *et al.*, 2007), la sensibilidad y la especificidad para CCR del SOMFi fue del 94% y 86%, respectivamente, y para adenomas avanzados fue del 67% y 91% a un nivel de corte de hemoglobina de 75ng/ml.

Otro estudio (Hol *et al.*, 2009) evaluó variantes de puntos de corte de SOMFi cuantitativo y encontró que 75ng/ml. provee un buen balance entre las tasas de detección de adenomas avanzados y CCR con el número de colonoscopias necesarias.



El uso de dosis bajas de aspirina para la prevención primaria o secundaria de enfermedades cardiovasculares es cada vez más frecuente entre las personas que están en el rango de edad para el cribado del CCR. La aspirina aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal alto y bajo, y podría disminuir el valor predictivo positivo de la SOMFg para las enfermedades del colon (Sawhney *et al.*, 2010). Sin embargo, los test de SOMFi son más específicos que las pruebas de guayaco para la detección de sangrados digestivos bajos. En un estudio alemán (Brenner *et al.*, 2010b) el rendimiento (mayor sensibilidad y especificidad ligeramente menor) con el SOMFi cuantitativo fue bueno para los pacientes que tomaban dosis bajas de aspirina.

Un Panel de Consenso Europeo recomendó el uso de SOMFi cuantitativo con análisis automatizado como test fecal de elección para centros que inicien programas de pesquisa del cáncer colorrectal (Duffy *et al.*, 2011).

### 5.1.3 Métodos de detección por visualización directa o indirecta de lesiones

Una variedad de opciones radiológicas y endoscópicas están disponibles para detectar pólipos adenomatosos y cáncer. Algunas de estas pruebas permiten extirpar los adenomas antes de su progresión a cáncer, como también la posibilidad de identificar el CCR en etapas tempranas.

#### 5.1.3.1 Colon por enema con doble contraste de bario (CEDC)

Consiste en recubrir la mucosa intestinal con un material de contraste (bario) además de insuflar aire a través de una sonda rectal para distender el colon y así obtener imágenes radiográficas múltiples. Requiere la limpieza intestinal mediante laxantes y no es necesaria la sedación. Los pacientes pueden experimentar dolores o cólicos durante el procedimiento, pero puede volver al trabajo después del examen.

El CEDC detecta sólo la mitad de los adenomas mayores de 1cm y un 39% de todos los pólipos (Winawer *et al.*, 2000). Los estudios retrospectivos (Toma *et al.*, 2008) han encontrado que el CEDC puede no detectar entre el 15% y el 22% de los cánceres colorrectales. Cuando se encuentran alteraciones en el CEDC los pacientes deben ser sometidos a una colonoscopia para realizar una biopsia o escisión de la lesión.

Los resultados falsos positivos pueden ser producto de heces retenidas. Las ventajas potenciales del CEDC son la posibilidad de examinar todo el colon y su relativa seguridad.

No hay estudios que evalúen la eficacia del CEDC en la prevención de muertes por CCR. Es razonable inferir que el CEDC sería más efectivo, ya que es más sensible que las pruebas de SOMF, las que han demostrado ser útiles para reducir la mortalidad por CCR.

El uso del CEDC ha ido disminuyendo con el uso cada vez mayor de procedimientos endoscópicos y la colonografía por tomografía (Levin *et al.*, 2008).

El colon por enema con doble contraste puede ser una alternativa de especial valor e interés donde se realice con una técnica de calidad y donde los recursos sean limitados para realizar colonoscopias.

Otra utilidad, que compite con la colonografía por tomografía, es para el estudio del colon proximal en el caso de colonoscopias incompletas.

### 5.1.3.2 Evidencia de los métodos endoscópicos

#### 5.1.3.2.1 Sigmoidoscopia

El sigmoidoscopio flexible de 60cm puede llegar a la flexura esplénica. Un estudio (Lieberman *et al.*, 2001) demostró que el 66% de las lesiones avanzadas de colon en los hombres podrían ser detectadas con la sigmoidoscopia. En las mujeres, las lesiones de colon (cáncer o pólipos) son más propensas a ser proximales. Un estudio encontró que sólo el 35 % de las lesiones avanzadas detectadas en mujeres se identificaron con la sigmoidoscopia flexible sola (Schoenfeld *et al.*, 2005).

La preparación del paciente para la sigmoidoscopia es menos molesta que la de la colonoscopia o colonografía por TC, el procedimiento se puede realizar sin sedación en consultorio médico y además puede ser efectuada por médicos de atención primaria, enfermeras y asistentes médicos que pueden llegar a dominar la técnica con el entrenamiento adecuado (Fletcher, 2002).

La complicación más importante es la perforación. En un estudio, las tasas de perforación fueron de 0,88 por 1.000 sigmoidoscopias (Gatto *et al.*, 2003). Esta tasa era aproximadamente la mitad que la observada en la colonoscopia (OR 0,55). La presencia de comorbilidades y la edad avanzada aumentan el riesgo de perforación, y los pacientes que experimentaron una perforación tuvieron mayor riesgo de muerte (OR 8,8, IC 95%: 1,6-48,5). Ante la presencia de adenomas pequeños se puede hacer una biopsia durante el procedimiento, ya que su resección –como la de lesiones de mayor tamaño (>1cm)– se hace generalmente durante la colonoscopia mandatoria posterior.

Las dificultades técnicas que impiden alcanzar una profundidad adecuada (por lo menos 40cm) en la sigmoidoscopia son más comunes en las mujeres (el 19% de las mujeres y el 10% de los hombres entre 50 a 59 años) y en las personas mayores (Walter *et al.*, 2004).

#### Evidencia de la efectividad de la sigmoidoscopia

Estudios caso-control han encontrado que la sigmoidoscopia reduce la mortalidad global por CCR alrededor de dos tercios en el colon examinado, lo cual representa un tercio del global (Selby *et al.*, 1992).

Un ensayo aleatorio en el Reino Unido (Atkin *et al.*, 2010) proporciona la mejor evidencia disponible de efectividad. El ensayo evaluó la sigmoidoscopia en 170.432 participantes, entre las edades de 55 y 64 años, que habían aceptado participar del ensayo. Los participantes fueron asignados al azar al grupo de control o a la sigmoidoscopia. La polipectomía, cuando estaba indicada, se llevó a cabo durante la sigmoidoscopia. En el grupo de invitados a someterse a una sigmoidoscopia, el 71% se sometió al procedimiento y el 5% tuvo una colonoscopia posterior en los casos de pólipos adenomatosos grandes o múltiples, histología vellosa, o más de 20 pólipos hiperplásicos. A los 11 años de seguimiento, se encontraron disminuciones significativas en la incidencia del CCR (HR 0,57, IC 95%: 0,45-0,72) y la mortalidad (HR 0,67, IC 95% 0,60-0,76) para el grupo asignado a una sigmoidoscopia (ver tabla 7).

El trabajo de Prevención del Cáncer Colorrectal de Noruega (NORCCAP, Hoff *et al.*, 2009) informó los resultados preliminares con seis a siete años de seguimiento, planeando un seguimiento posterior a los 10 y 15 años. Las personas de entre 55 y 64 años fueron asignadas al azar a realizarse pesquisa (n=13.823) o no pesquisa (n=41.913). La mitad de los asignados a la sigmoidoscopia también fueron asignados a un test de SOMFi. No hubo diferencias significativas en la incidencia acumulada de cáncer colorrectal a los 7 años. La mortalidad por cáncer colorrectal se redujo en aquellas personas que se sometieron a la sigmoidoscopia (HR 0,41, IC 95%: 0,21-0,82) para CCR en general y para el cáncer de recto-sigma (HR 0,24, IC 95%: 0,08-0,76). En la tabla 7 se resumen los resultados de reducción de incidencia y mortalidad con sigmoidoscopia en ECA.



**Tabla 7. Reducción de la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal (CCR) en tres estudios controlados aleatorios de sigmoideoscopia**

Resultado	Telemark, Noruega	NORCCAP, Noruega	UK FS trial, Reino Unido
Incidencia del CCR	Reducción del 80%*	No hay diferencia	Reducción del 23%*
Mortalidad por CCR	Reducción del 50%	Reducción del 27%	Reducción del 31%*
Mortalidad total	Aumento del 57%*	No hay diferencia	No hay diferencia
Incidencia del CCR	-	-	Reducción del 33%*
Mortalidad por CCR	-	Reducción del 59%*	Reducción del 43%*
* significativo - no reportado			

Fuente: Segnan *et al.*, 2010.

En conclusión, hay evidencia razonable de que la sigmoideoscopia flexible reduce la incidencia y la mortalidad por CCR, si se realiza en un programa de cribado organizado con un control cuidadoso de la calidad y la evaluación sistemática de los resultados, efectos adversos y los costos (Recomendación B).

### Seguimiento tras una sigmoideoscopia positiva

Existe consenso en que el riesgo de neoplasia avanzada en el colon proximal se incrementa cuando la sigmoideoscopia revela un adenoma de gran tamaño (>1,0 cm), un adenoma de cualquier tamaño con histología vellosa, o múltiples adenomas (Atkin *et al.*, 1992). La sigmoideoscopia debe ser seguida de una colonoscopia en estas circunstancias.

Los pólipos hiperplásicos aislados no están asociados con neoplasia proximal y no indican la necesidad de una colonoscopia complementaria (Lin *et al.*, 2005). Si los pacientes presentan un adenoma tubular único y pequeño (<0,6cm) en el colon distal, probablemente no haya un mayor riesgo de hallazgos en el colon proximal.

No hay consenso unánime sobre la conducta en aquellos pacientes con adenomas entre 6 y 1cm. Adoptando un enfoque cauteloso, las guías de la Multisociety Task Force recomiendan la colonoscopia para pólipos >0,5cm (Levin *et al.*, 2008). Sin embargo, no hay evidencia definitiva sobre el manejo óptimo de estos pacientes, y la decisión de realizar la colonoscopia debe ser individualizada y consensuada entre el médico y el paciente.

### Intervalo postsigmoideoscopia

No hay ensayos evaluando directamente el intervalo óptimo para la pesquisa con sigmoideoscopia. Dos estudios han evaluado la tasa de detección de adenomas y cáncer después de una sigmoideoscopia negativa a tres y cinco años, respectivamente (Platell *et al.*, 2002; Schoen *et al.*, 2003). En ambos estudios se encontró una tasa significativamente más baja de detección en la segunda evaluación con respecto a la evaluación inicial. Las tasas fueron 65%-75% menores tres años después de un examen negativo (Schoen *et al.*, 2003) y 50% menores cinco años después de un examen negativo (Platell *et al.*, 2002). Sin embargo, los autores de los dos estudios llegaron a conclusiones diferentes: Platell sugiere que nuevos controles a la población de riesgo promedio con la sigmoideoscopia flexible podrían ser considerados a intervalos de más de 5 años, mientras que Schoen llegó a la conclusión de que, aunque el porcentaje global de las anomalías detectadas es modesto, los datos aportan inquietud por el impacto de un intervalo de pesquisa de más de 3 años después de un examen negativo.

El estudio con sigmoideoscopia flexible de Reino Unido mostró que había poca atenuación del efecto de protección de la sigmoideoscopia después de 11 años de seguimiento (Atkin *et al.*, 2010), lo que sugiere que el intervalo de nuevos controles no debe ser menor de 10 años. Esto está en consonancia con la evidencia de la pesquisa con colonoscopia. En conclusión, el intervalo óptimo para la pesquisa con sigmoideoscopia sólo se evaluó en dos estudios indirectos que sólo consideraron los intervalos de tres y cinco años (Recomendación B). El estudio de Reino Unido parece indicar que el intervalo óptimo para la detección de la endoscopia no debe ser menor de 10 años e, incluso, se puede extender a 20 años.

### **Rango de edad**

La evidencia sobre la prevalencia por edad de los adenomas colorrectales sugiere que el mejor rango de edad para la sigmoideoscopia flexible se encuentra entre los 55 y 64 años (Segnan *et al.*, 2007). Una reducción significativa en incidencia y mortalidad por CCR se ha demostrado recientemente en este rango de edad en un gran ensayo clínico utilizando sigmoideoscopia flexible, realizada una vez en la vida como prueba de detección primaria (Atkin *et al.*, 2010). Un estudio de corte transversal compara la seguridad, tolerabilidad, terminación y hallazgos endoscópicos de la sigmoideoscopia entre los individuos de 50 a 74 años de edad y las personas mayores de 75 años (Pabby *et al.*, 2005). El estudio demostró que los sujetos mayores de 75 años tienen un mayor número de dificultades y de exámenes incompletos en comparación con sujetos con edades entre 50 y 74 años.

En conclusión, existe evidencia limitada que sugiere que el mejor rango de edad de la pesquisa con sigmoideoscopia flexible debe ser de entre 55 y 64 años. La pesquisa con sigmoideoscopia flexible en personas con riesgo promedio debe interrumpirse después de los 74 años de edad, dado el aumento de la comorbilidad.

### **Evidencia del riesgo, beneficios y costo-efectividad**

Cuatro ensayos de cribado poblacionales informaron sobre las tasas de complicaciones con la sigmoideoscopia flexible (Tabla 5). Las tasas de complicaciones graves de la sigmoideoscopia variaron de 0% a 0,03%. Las complicaciones menores ocurrieron en 0,2-0,6% de los casos. Las tasas de complicaciones graves con la colonoscopia complementaria fueron aproximadamente 10 veces más altas que para una sigmoideoscopia (0,3-0,5%) y las complicaciones menores se presentaron en 1,6 -3,9% de los casos.

En los programas bien organizados, de alta calidad de pesquisa con sigmoideoscopia flexible, el riesgo de complicaciones graves es de alrededor de 0-0,03% para sigmoideoscopias y el 0,3-0,5% para las colonoscopias complementarias. En la tabla 8 se resumen las tasas de complicaciones en la pesquisa con la sigmoideoscopia.



**Tabla 8. Tasas de complicaciones mayores y menores en la pesquisa mediante sigmoideoscopia**

	SCORE (Segnan <i>et al.</i> , 2002)	SCORE 2 (Segnan <i>et al.</i> , 2005)	UK FS trial (UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators 2002)	NORCCAP (Gondal <i>et al.</i> , 2003)
<b>Sigmoideoscopia</b>				
Complicaciones graves	0,02%	0,02%	0,03%	0%
Complicaciones menores	0,6%	0,5%	0,2%	0,2%
<b>Colonoscopia complementaria</b>				
Complicaciones graves	0,3%	0,3%	0,5%	0,4%
Complicaciones menores	3,9%	3,9%	0,4%	1,6%

Fuente: Segnan *et al.*, 2010

Seis estudios de la revisión USPSTF estimaron la costo-efectividad de la sigmoideoscopia (Pignone *et al.*, 2002a) que varió de 12.477 a 39.359 dólares estadounidenses por año de vida ganado.

Análisis de costo-efectividad más recientes encontraron proporciones similares (7.407-23.830 dólares estadounidenses) (Song, Fendrick y Ladabaum, 2004; Pickhardt *et al.*, 2007; Vijan *et al.*, 2007).

En un reciente estudio inglés también se estima que la pesquisa con sigmoideoscopia flexible podría ser ahorradora de costos (Tappenden *et al.*, 2007). En conclusión: todos los análisis de costo-efectividad muestran que la sigmoideoscopia se encuentra por debajo del umbral utilizado para definir una estrategia costo-efectiva (50.000 dólares por año de vida ganado). Algunos estudios sugieren que la sigmoideoscopia de cribado incluso podría ser ahorradora de costos.

#### 5.1.3.2.2 Test de SOMF más sigmoideoscopia

Ningún ensayo evaluó el impacto de la combinación de sigmoideoscopia con SOMF anual o bienal en la incidencia o la mortalidad por CCR. Un ensayo que comparaba el impacto de la sigmoideoscopia flexible combinada con una sola determinación de SOMF y el impacto de la sigmoideoscopia sola no encontró diferencias de incidencia de CCR posterior a la pesquisa entre el grupo con la estrategia de combinación y el grupo con la sigmoideoscopia sola (Hoff *et al.*, 2009). Cuatro estudios informaron sobre el rendimiento diagnóstico con una combinación de sigmoideoscopia una sola vez y una SOMF sólo una vez, en comparación con SOMF o sigmoideoscopia solos (Rasmussen *et al.*, 1999; Lieberman y Weiss, 2001; Gondal *et al.*, 2003; Rasmussen *et al.*, 2003; Segnan *et al.*, 2005). El rendimiento de la combinación de sigmoideoscopia más SOMF una sola vez fue significativamente mayor que el de una SOMF una sola vez, pero no mayor que el de una sigmoideoscopia una sola vez. Cuando una combinación de una sola vez de la sigmoideoscopia con SOMF se comparó con SOMF bienal sola, las tasas de detección acumulada para el CCR y adenomas avanzados fueron similares entre las dos estrategias después de 5 rondas de cribado bienal con SOMF (Rasmussen, Fenger y Kronborg, 2003).

Dos estudios evaluaron el efecto de la oferta combinada de una vez en la vida en el cumplimiento de las pruebas de pesquisa (Gondal *et al.*, 2003; Segnan *et al.*, 2005). Mientras que un estudio mostró un cumplimiento significativamente menor en la combinación de sigmoideoscopia y SOMF



en comparación con el SOMF solo (Segnan *et al.*, 2005), el otro no encontró una diferencia entre la combinación y la sigmoideoscopia sola (Gondal *et al.*, 2003).

En conclusión: el impacto sobre la incidencia y la mortalidad de CCR de la combinación de sigmoideoscopia con SOMF anual o bienal aún no ha sido evaluado en ensayos. Actualmente no hay evidencia de un beneficio adicional de la incorporación de un SOMF una sola vez a la pesquisa con sigmoideoscopia (Recomendación C).

### 5.1.3.2.3 Colonoscopia

La colonoscopia se ha convertido en un método cada vez más popular para la pesquisa del CCR. Hay un argumento biológico fuerte que avalaría a la colonoscopia en la prevención del cáncer colorrectal y en la disminución de la mortalidad: la visualización directa de toda la mucosa del colon para la detección de adenomas o CCR en etapas tempranas y la posibilidad de tomar biopsias y resear lesiones durante el mismo procedimiento.

El Colegio Americano de Gastroenterología considera ahora a la colonoscopia el “test preferido” de detección cuando esté disponible (Rex *et al.*, 2009), pero otros grupos de expertos simplemente lo listan como una opción.

La colonoscopia tiene el potencial para detectar lesiones proximales que no se descubrirían con la sigmoideoscopia (Imperiale *et al.*, 2000; Lewis *et al.*, 2003). Un estudio de pesquisa del CCR con colonoscopia en 1.994 adultos asintomáticos dio como resultado que un 5,7% de los adultos tenían neoplasias avanzadas y un 1,6% tenía una neoplasia avanzada proximal sin lesión distal. Por lo tanto, sería necesario realizarles pesquisa a 64 pacientes con colonoscopia en lugar de sigmoideoscopia para encontrar una persona más con una neoplasia avanzada. La colonoscopia es un procedimiento caro que requiere generalmente sedación, para su mayor confort, y una preparación rigurosa del colon; las personas deben ir acompañados a su casa después de la prueba y no pueden regresar directamente a sus actividades habituales. Muchos pacientes refieren mayor desagrado por la preparación intestinal que por el procedimiento en sí mismo.

### Evidencia de la efectividad de la colonoscopia

Hasta la fecha, no hay publicaciones de ensayos randomizados sobre la eficacia de la colonoscopia para la pesquisa del CCR en pacientes de riesgo medio. Dos ensayos aleatorios están actualmente en marcha en Europa (Grupo Cooperativo Español, 2009; NordICC, 2009), pero los resultados se esperan para dentro de más de 10 años.

Dos revisiones sistemáticas evaluaron la eficacia del cribado mediante colonoscopia (Pignone *et al.*, 2002b; Walsh y Terdiman, 2003). Un estudio que evaluó pacientes con pólipos colónicos reseados mediante colonoscopia mostró una reducción significativa en el desarrollo de lesiones colónicas avanzadas (76-90%) comparado tanto con cohortes históricas de pacientes en los cuales los pólipos no eran reseados como con la población general (Winawer *et al.*, 1993).

Recientemente, un estudio prospectivo observacional mostró una reducción de la mortalidad del 65% y un 67% de menor incidencia de CCR en individuos con pesquisa con colonoscopia en comparación con la población general (Kahi *et al.*, 2009). Dos recientes estudios de casos y controles también encontraron una reducción significativa del 31% en la mortalidad por CCR (Baxter *et al.*, 2009) y una reducción del 48% en las tasas de detección de neoplasia avanzada (Brenner *et al.*, 2010). Sin embargo, la reducción de estos estudios se limita al recto y a la parte izquierda del colon, sin una reducción significativa en el colon derecho. Aunque no hay evidencia directa de que la colonoscopia reduce la mortalidad en personas sin síntomas o pólipos conocidos, los ensayos aleatorios que muestran que la sigmoideoscopia reduce las muertes por CCR proporcionan evidencia indirecta de que la colonoscopia también debería ser eficaz, e inclusive mejor, ya que tendría el potencial de resear lesiones en todo el colon.



Sin embargo, la eficacia de la colonoscopia en la detección de lesiones proximales se ha puesto en duda. Un estudio de casos y controles en Canadá (Baxter *et al.*, 2009) comparó la tasa de colonoscopias realizadas entre 10.292 pacientes que murieron por cáncer de colon y 52.450 pacientes que no murieron por CCR. La colonoscopia hasta ciego se asoció con una disminución de muertes por cáncer colorrectal en el lado izquierdo del colon (OR 0,33, IC 95%: 0,28-0,39), pero no en el lado derecho del colon (OR 0,99, IC 95%: 0,86-1,14). Las limitaciones en este estudio incluyen la incapacidad para distinguir las colonoscopias de pesquisa de las de diagnóstico, y, además, el rendimiento de las colonoscopias realizadas por médicos que no eran gastroenterólogos o cirujanos.

Los hallazgos fueron similares a un estudio de cohorte en Manitoba (Singh *et al.*, 2010), en el que la mortalidad por CCR para la gente que había realizado una colonoscopia inicial se comparó con la mortalidad por CCR en la población general mediante tasas de mortalidad estandarizada (SMR). Se encontró una reducción del 47% en la mortalidad por CCR en el colon izquierdo (TME 0,53, IC 95%: 0,42-9,67), pero no se encontró reducción en el CCR proximal (TME 0,94, IC 95%: 0,77-1,17). La ventaja de este estudio fue que se focalizó en los exámenes de pesquisa.

Sin embargo, un estudio (Brenner *et al.*, 2011) de casos y controles (1.688 casos, 1.932 controles) mostró que la colonoscopia era eficaz para disminuir la incidencia del CCR del lado izquierdo y del lado derecho, a pesar de que la reducción del riesgo fue mayor para el cáncer del lado izquierdo (84% vs. 56% de reducción; OR 0,16, IC 95%: 0,12-0,20 para el cáncer del lado izquierdo y OR 0,44, IC 95%: 0,35-0,55 para el cáncer del lado derecho). La reducción global del riesgo fue del 77%.

La sensibilidad de la colonoscopia para la detección de adenomas y carcinomas depende de la experiencia y la técnica del colonoscopista. Un estudio encontró que el riesgo de desarrollar un cáncer de intervalo entre la pesquisa y una colonoscopia de seguimiento se asoció significativamente con la tasa de detección de adenomas del endoscopista (Kaminski *et al.*, 2010). Un estudio (Barclay *et al.*, 2006) que evaluó las colonoscopias de pesquisa realizadas por 12 gastroenterólogos con experiencia encontró que la tasa de detección de adenomas varía desde 9,4 a 32,7%. Las tasas de detección de neoplasias fueron significativamente mayores para los médicos que, en promedio, tardaron más de 6 minutos para la retirada del colonoscopio, en comparación con aquellos que tomaron menos de 6 minutos. Sin embargo, un estudio posterior (Sawhney *et al.*, 2008) sobre 24.000 colonoscopias (42% eran por pesquisa o vigilancia), realizado por 42 endoscopistas en un centro académico, no encontró un aumento en la tasa de detección de pólipos después de haberse establecido una política institucional (con el cumplimiento de casi 100%) que requería un tiempo de retirada mínimo de 7 minutos.

La colonoscopia siempre ha sido considerada como la prueba de oro (*gold standard*) para la detección de pólipos. Su sensibilidad ha sido estimada a través de los resultados de dos colonoscopias realizadas "en tándem" (una después de la otra). Una revisión sistemática (Van Rijn *et al.*, 2006) de estudios de colonoscopias realizadas en tándem (n=465 pacientes) encontró una tasa de fallos del 2% para los adenomas 10 mm, 13% para los adenomas 5 a 10mm, y 25% para los adenomas <5mm. La tasa general de falla de detección de pólipos de cualquier tamaño fue de 22%.

Algunos pólipos y cánceres pueden ser difíciles de detectar debido a su ubicación, por lo que pueden pasar inadvertidos en las colonoscopias. Parece que las lesiones planas o deprimidas son más frecuentes de lo que se pensaba, y estas lesiones, en un porcentaje no despreciable, tendrían neoplasias avanzadas.

En la tabla 9 se resumen los indicadores de desempeño de la colonoscopia en la pesquisa del cáncer colorrectal.



**Tabla 9. Evidencia de los indicadores de desempeño de la colonoscopia en la pesquisa del CCR**

	Estudios de población
Tasa de resultado positivo	20,4% - 53,8%
Tasa de detección de cualquier adenoma o cáncer	14,9% - 37,5%
Tasa de detección de neoplasia avanzada	4,9% - 10,5%
Tasa de detección de adenoma avanzado	4,9% - 8,6%
Tasa de complicaciones	0,0% - 0,03%

Fuente: Segnan *et al.*, 2010.

En conclusión, existe evidencia limitada sobre la eficacia del cribado mediante colonoscopia en la incidencia y la mortalidad por CCR (Recomendación B).

Sin embargo, estudios recientes sugieren que la colonoscopia podría no ser tan eficaz en el colon derecho como en otros segmentos del colon y recto.

Resultados de al menos un ECA grande permitirían obtener conclusiones más definitivas acerca de la eficacia de la colonoscopia como cribado primario.

### ¿Cuál es la frecuencia con la que debe realizarse una colonoscopia?

Existen pruebas limitadas para determinar la frecuencia óptima para la detección mediante colonoscopia. En un estudio (Imperiale *et al.*, 2008), no se encontraron cánceres en las colonoscopias de seguimiento en un grupo de 1.256 pacientes de riesgo medio que había hecho una colonoscopia de cribado inicial 5 años antes (tasa de detección de 0 por ciento, IC 95%: 0-0,24%). En un estudio de casos y controles (Brenner *et al.*, 2006), una colonoscopia negativa se asoció con un riesgo 74% menor de CCR. Esta reducción del riesgo persiste hasta 20 años. En un estudio similar (Brenner *et al.*, 2010), no se encontraron cánceres en un grupo de 553 pacientes en Alemania en las colonoscopias subsiguientes realizadas con un promedio de 11,5 años después de la colonoscopia inicial de pesquisa.

Un estudio de cohorte encontró que la incidencia de CCR en una población con una colonoscopia negativa fue del 31% más baja que las tasas de población general y se mantuvo reducido más de 10 años (Singh *et al.*, 2006). Varios estudios prospectivos han encontrado un riesgo de adenoma 5 años después de una colonoscopia negativa que va desde el 2,1% al 2,7% y el riesgo de adenoma avanzado o cáncer que va desde el 0,0% al 2,4% (Huang *et al.*, 2001; Ee *et al.*, 2002; Yamaji *et al.*, 2004; Lieberman *et al.*, 2007; Lakoff *et al.*, 2008).

La evidencia del intervalo luego de colonoscopia negativa es limitada. Un estudio de cohortes y casos y controles sugieren que no es necesario llevar a cabo las colonoscopias de cribado en intervalos de menos de 10 años (Recomendación B) y que este intervalo de tiempo, incluso, se puede extender a 20 años.

### Rango de edad para colonoscopia

No se han publicado estudios que investigaron directamente el rango de edad óptima para la colonoscopia. Sin embargo, la evidencia sobre la prevalencia por edad de los adenomas colorrectales sugiere que el mejor rango de edad de la colonoscopia es entre los 55 y los 64 años (Segnan *et al.*, 2007). Dos estudios compararon las tasas de detección en una cohorte de 40 a 49 años de edad con los grupos de mayor edad (Imperiale *et al.*, 2002; Rundle *et al.*, 2008). A pesar de que se observó en el primer estudio un aumento en la prevalencia de neoplasias en el grupo de 50-59 años de edad en comparación con el grupo de edad 40-49 años, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Rundle *et al.*, 2008). La prevalencia de CCR en el segundo estudio fue significativamente menor en



la cohorte de 40 a 49 años de edad que en la cohorte de mayores de 49 años ( $P = 0,03$ ) (Imperiale *et al.*, 2002). Un estudio alemán de casos y controles evaluó el posible impacto de la historia de cribado mediante colonoscopia en diferentes grupos de edad (Brenner *et al.*, 2005). Para todos los esquemas de selección, excepto aquellos con una endoscopia sola alrededor de los 50 o 70 años, fueron estimadas una reducción del riesgo altamente significativo (70-80%). La edad óptima para una sola evaluación endoscópica se sugiere en alrededor de los 55 años. Como se informó en el estudio transversal en materia de seguridad, la tolerabilidad, la terminación y los hallazgos endoscópicos de la sigmoideoscopia sugieren que la tolerancia es también un problema en la colonoscopia en personas mayores de 74 años de edad (Pabby *et al.*, 2005).

En conclusión: no hay evidencia directa que confirme el rango de edad óptima para la colonoscopia. La evidencia indirecta sugiere que la prevalencia de lesiones neoplásicas en la población más joven (menos de 50 años) es demasiado baja para justificar cribado mediante colonoscopia, mientras que en la población anciana (+75 años) la falta de beneficio podría ser un problema importante. La edad óptima para una colonoscopia sólo una vez en la vida parece ser alrededor de los 55 años. La pesquisa en riesgo promedio con colonoscopia no se debe realizar antes de los 50 y debe interrumpirse después de 74 años de edad (Recomendación C).

### Riesgos, beneficios y costo-efectividad de la colonoscopia

Las tasas de complicaciones mayores con una colonoscopia de cribado se publicaron en cinco estudios de base poblacional y variaron de 0 a 0,3% (tabla 6) (Lieberman *et al.*, 2000; Schoenfeld *et al.*, 2005; Regula *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2007; Rainis *et al.*, 2007). Ninguno de los estudios reportaron complicaciones menores.

El riesgo asociado a una colonoscopia de pesquisa es mayor que el riesgo con la sigmoideoscopia (OR 1,8) (Gatto *et al.*, 2003), pero un poco inferior a la de las colonoscopias de seguimiento después de un SOMF positivo o una sigmoideoscopia. El equilibrio entre el beneficio y el daño para las personas que asisten a una colonoscopia de cribado es menos favorable que el de las personas que asisten a examen SOMF, ya que relativamente pocas personas en la población objetivo se exponen al daño potencial de una colonoscopia de seguimiento.

La tasa de complicaciones mayores (perforación y sangrado mayor) es de aproximadamente 1 por cada 1.000 colonoscopias (Iqbal *et al.*, 2008; Rabeneck *et al.*, 2008; Warren *et al.*, 2009). Las comorbilidades y la edad avanzada de los pacientes, la realización de polipectomías y la experiencia de los endoscopistas son los factores más importantes que influyen en el riesgo de perforación o sangrado (Rabeneck *et al.*, 2008; Warren *et al.*, 2009). En una serie de más de 16.000 colonoscopias diagnósticas, en un sistema de atención de la salud, las complicaciones graves se produjeron a una tasa de 0,8 por cada 1.000 procedimientos sin biopsia y 7,0 por 1.000 colonoscopias con biopsia o polipectomía (Levin *et al.*, 2006). En la tabla 10 se observan las complicaciones mayores en la pesquisa con colonoscopia.

**Tabla 10. Tasas de complicaciones en pesquisa con colonoscopia**

	Lieberman <i>et al.</i> , 2000	Regula <i>et al.</i> , 2006	Schoenfeld <i>et al.</i> , 2005	Rainis <i>et al.</i> , 2007	Kim <i>et al.</i> , 2007
<b>Complicaciones graves</b>	0,3%	0,1%	0%	0,08%	0%

Fuente: Segnan *et al.*, 2010.

En conclusión: en un programa de alta calidad bien organizado con colonoscopia, se producen complicaciones graves en el 0-0,3% de las colonoscopias. Seis estudios de la revisión USPSTF estimaron que la costo-efectividad de las colonoscopias varió de 9.038 a 22.012 dólares estadounidenses por año de vida ganado. Estudios recientes encontraron proporciones similares (8.090-20.172 dólares) (Ladabaum *et al.*, 2001; Song, Fendrick y Ladabaum, 2004; Pickhardt *et al.*, 2007; Vijan *et al.*, 2007). Un estudio reciente en Alemania estima que una colonoscopia una sola vez en la vida puede ser ahorradora de costos en comparación con



ninguna pesquisa (Sieg y Brenner, 2007). Todos los análisis muestran que la costo-efectividad de la colonoscopia es inferior al umbral estimado de 50.000 dólares por año de vida ganado.

#### 5.1.4 Nuevas tecnologías de pesquisa

Además de las pruebas establecidas de SOMF y la endoscopia, nuevas tecnologías se están desarrollando actualmente para el cribado del CCR. Los más importantes son la colonografía por TC (CTC), el ADN en las heces y la cápsula endoscópica. Actualmente, no hay evidencia sobre el efecto de éstas y otras nuevas pruebas de detección en la reducción de la incidencia de CCR y la mortalidad.

En conclusión: la utilización de nuevas tecnologías no se recomienda para la pesquisa poblacional del CCR en la población de riesgo promedio (Recomendación I).

##### 5.1.4.1 Colonografía por tomografía computarizada (CTC)

La colonografía por tomografía computarizada, también conocida como “colonoscopia virtual”, es una técnica potencial para el cribado de CCR, que consiste en la obtención de múltiples cortes tomográficos y la reconstrucción virtual del colon a través de las imágenes digitales en dos y tres dimensiones para investigar la presencia de lesiones en la mucosa. Los pacientes se preparan para la CTC con preparación intestinal agresiva (la misma limpieza que se utiliza para la colonoscopia óptica), no son sedados durante el procedimiento y pueden volver al trabajo después de salir de la sala de radiología. Se están realizando esfuerzos para mejorar la técnica y evitar la limpieza del intestino con marcadores para el contenido intestinal que permitan así evitar los falsos positivos. Un catéter intravenoso se puede insertar, para permitir la administración de fármacos como el glucagon, para relajar el músculo liso del intestino, si es necesario. Se introduce, a través del ano, un catéter de goma, para insuflar aire o dióxido de carbono que permite distender el colon, y esto suele causar molestias al paciente –que son más severas cuando se insufla aire, ya que se absorbe más lentamente.

Ante la presencia de lesiones en la CTC se indica una colonoscopia con biopsia y/o resección de la lesión; lo ideal sería que los pacientes pasaran directamente a la sala de endoscopia para realizarla o, al menos, contemplar la posibilidad de realizarla al día siguiente para, así, evitar la necesidad de una segunda limpieza intestinal.

La tecnología para la CTC está evolucionando rápidamente y esta nueva tecnología no está disponible de forma uniforme, motivo por el cual no resulta razonable combinar los resultados de los estudios con viejas y con nuevas tecnologías. Las mejores técnicas actuales incluyen el marcado de contenido intestinal con contraste oral, distensión del colon con dióxido de carbono, utilización de escáner de TC multidetector, software para detección de pólipos en 2D y 3D y la interpretación de resultados por radiólogos entrenados (Johnson *et al.*, 2008; Johnson, 2009; Mc Farland *et al.*, 2009)

Las ventajas de la CTC es que no requiere sedación, detecta adenomas grandes tan bien como la colonoscopia convencional, permite visualizar todo el intestino y, como tiene una sensibilidad superior al colon por enema, es considerada la opción de elección ante una colonoscopia incompleta (Yee *et al.*, 2010).

Hay varias desventajas de la CTC. Los resultados anormales deben ser seguidos por una colonoscopia para la resección de las lesiones. Los adenomas planos pueden tener mayor potencial maligno que las lesiones polipoides y es más probable que se pierdan en la CTC, en comparación con la colonoscopia convencional. El riesgo de la exposición a la radiación con la CTC es menor que con un colon por enema de bario con doble contraste, pero los riesgos de exposición de radiación acumulada son desconocidos (Brenner *et al.*, 2005b).

Aún no se han llevado a cabo estudios sobre el impacto de la pesquisa con CTC en la incidencia y mortalidad por CCR.



La precisión de la CTC ha sido comparada con la de la colonoscopia al hacer ambos procedimientos en conjunto. Con tecnología de última generación y lectores entrenados en CTC, un estudio multicéntrico de pesquisa de CCR (Johnson *et al.*, 2008) evaluó 2.600 pacientes mayores de 50 años de edad con CTC identificando el 90% de los cánceres o adenomas >10mm. Resultados similares (sensibilidad de 84 a 94%) se reportaron en estudios previos con menor número de pacientes (Pickhardt *et al.*, 2003; Johnson *et al.*, 2007). La especificidad de la CTC para este tipo de lesiones fue del 86% en el trabajo de Johnson *et al.*, 2008.

En un estudio con programas paralelos de CTC y colonoscopia en la misma institución, se extirparon cuatro veces más adenomas en el grupo de la colonoscopia sin hallar diferencias en el número de adenomas avanzados entre el grupo de CTC y el de colonoscopia (100 y 107 lesiones entre 3.120 y 3.163 pacientes, respectivamente (Kim *et al.*, 2007 b). Similar sensibilidad para adenomas avanzados de más de 5mm y cáncer colorrectal entre la colonoscopia y la CTC de alta resolución fue obtenida en un estudio prospectivo pequeño, de 311 personas, donde además se reportó una mayor preferencia de los pacientes por la CTC (Graser *et al.*, 2009).

En otro estudio, con la colonoscopia como referencia, en personas con riesgo mayor de cáncer colorrectal (antecedentes familiares, antecedentes personales de adenomas o sangre oculta en heces positiva) la sensibilidad y especificidad fueron del 85% y 88%, respectivamente, para las lesiones de 6mm o mayores (Regge *et al.*, 2009).

Siete revisiones sistemáticas han sido publicados entre 2003 y 2008 sobre las características de rendimiento comparando entre CTC y colonoscopia (Sosna *et al.*, 2003; Halligan *et al.*, 2005; Mulhall, Veerappan y Jackson, 2005; Purkayastha *et al.*, 2007; Rosman y Korsten, 2007; Walleser *et al.*, 2007; Whitlock *et al.*, 2008). Todos los meta-análisis y estudios primarios (Reuterskiold *et al.*, 2006; Arnesen *et al.*, 2007; Chaparro Sánchez *et al.*, 2007) reportaron que la sensibilidad fue baja para los pólipos pequeños y aumentó con el tamaño del pólipo. La incidencia de eventos adversos fue muy baja en todos los estudios que evaluaron este resultado. Tres estudios también informaron preferencias de los pacientes y se encontró que los participantes prefieren la colonografía por TC sobre la colonoscopia (Jensch *et al.*, 2008; Roberts-Thomson *et al.*, 2008). Ninguno de los estudios consideró los posibles daños asociados con la radiación. Todos los estudios concluyen que la CTC no está lista para su uso rutinario en la práctica clínica.

La CTC puede identificar neoplasias extracolónicas y otros hallazgos extracolónicos, aunque no se sabe si esto representa una ventaja o desventaja (Fletcher *et al.*, 2008). Si bien estos hallazgos tienen el potencial de identificar una enfermedad asintomática temprana, que permite el tratamiento con mejores resultados, las desventajas potenciales son: el sobrediagnóstico (identificación de una enfermedad que no causa problemas en la vida del paciente o tiene poca importancia clínica), el costo y el riesgo de evaluaciones adicionales, y la ansiedad y preocupación de los pacientes asociadas con los resultados anormales. En varios estudios realizados, se encontró que entre el 6% y el 24% de las CTC realizadas requirieron exámenes o procedimientos adicionales (Kimberly *et al.*, 2009; Pickhardt *et al.*, 2010). En una cohorte de 2.869 mujeres, se detectó una masa anexial indeterminada en 118 (4,1%) que llevó a posterior evaluación en 80, donde no se identificaron cánceres de ovario (Pickhardt *et al.*, 2010 b).

Hasta el momento hay pocos reportes sobre la costo-efectividad de esta técnica. Se especula con modelos de costo-efectividad que se asociaría con aumento de los costos y menor impacto en la mortalidad que la colonoscopia (Heitman *et al.*, 2005).

La eficacia y la costo-efectividad de la CTC realizada cada cinco años se comparó con otras estrategias de cribado en una población de 65 años o más en un estudio para proporcionar información a los Centros para Servicios de Medicare y Medicaid (CMS) (Knudsen *et al.*, 2010). En tres modelos de simulación del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, se encontró que la CTC cada cinco años, con la colonoscopia complementaria ante pólipos mayores de 6mm, se tradujo en menos años de vida ganados comparadas con la colonoscopia, y es similar a la asociación de sigmoideoscopia flexible con SOMF. La relación costo-efectividad de la CTC es inferior a la colonoscopia y mejora si se aumenta significativamente la adherencia del paciente al examen por encima de la adherencia



a otras estrategias. No fueron considerados en el análisis el riesgo de la CTC en relación con la exposición a radiaciones y la detección de hallazgos extracolónicos.

Ningún estudio ha examinado la eficacia de la CTC en la prevención de la mortalidad por cáncer colorrectal.

En conclusión: antes de que la CTC se pueda recomendar en un programa poblacional de pesquisa del CCR en personas de riesgo promedio, debe demostrar ser altamente sensible y reproducible en una variedad amplia de escenarios, estableciendo las características técnicas óptimas del procedimiento, evaluando los costos del procedimiento en relación con su eficacia y los riesgos potenciales de la exposición a la radiación (Recomendación I).

#### 5.1.4.2 ADN en materia fecal

Las pruebas de ADN en heces son utilizadas para investigar, en células exfoliadas en materia fecal, la presencia de alteraciones moleculares en el ADN asociadas al CCR. No se han realizado estudios poblacionales que hayan evaluado la reducción de la mortalidad e incidencia de CCR de las pruebas de ADN en heces.

Las revisiones sistemáticas sobre las características de rendimiento de las pruebas de ADN en heces (Bluecross Blueshield Asociación Informe Especial, 2006; Whitlock *et al.*, 2008; Loganayagam, 2008) incluyeron dos estudios prospectivos que evaluaron el rendimiento diagnóstico en la población de riesgo promedio (Imperiale *et al.*, 2004; Ahlquist *et al.*, 2005). Ambos estudios encontraron que las pruebas de ADN en heces fueron más sensibles que el Hemocult II para detectar neoplasias avanzadas, sin pérdida de especificidad. Sin embargo, la sensibilidad del ADN en heces fue aún sólo del 50% y del 20% en los estudios, respectivamente (Imperiale *et al.*, 2004; Ahlquist *et al.*, 2005).

Un estudio similar comparó dos test de ADN en heces (uno con marcadores no utilizados en la prueba comercial) con las pruebas de guayacol y la colonoscopia (Ahlquist *et al.*, 2008). La sensibilidad del test comercial fue menor en este estudio que en el estudio anterior y no fue mejor que Hemocult SENSA (20% y 21%, respectivamente) para la detección de adenomas avanzados y CCR temprano. La sensibilidad para el panel de ADN en heces de segunda generación fue mejor (46% en comparación con el 24% de Hemocult SENSA); sin embargo, también fue positiva en un 16% de los pacientes con una colonoscopia negativa. Ha sido desarrollada una nueva versión de la prueba de ADN en heces, que incorpora sólo dos marcadores. El uso de sólo dos marcadores hace la prueba más fácil de realizar, reduce el costo y facilita la distribución. En un estudio caso-control de esta prueba, Itzkowitz encontró una alta sensibilidad, del 83%, pero la especificidad fue significativamente peor que la versión anterior en un 82% (Itzkowitz *et al.*, 2008).

Una cuestión importante que debe abordarse antes de la aplicación generalizada de las pruebas de ADN en heces es lo relativo a los costos. Dos estudios han demostrado que frente al costo actual de aproximadamente 350 dólares estadounidenses, la detección de ADN en heces no es una opción rentable para la pesquisa del CCR (Zauber *et al.*, 2007; Parekh, Fendrick y Ladabaum, 2008). Según un estudio, los costos deben ser 6-10 veces más bajos antes de que la detección de ADN en heces pueda competir con otras pruebas de detección disponibles (Zauber *et al.*, 2007).

Un análisis de costo-efectividad en 2010 en los Estados Unidos encontró que la prueba de ADN fecal puede ser rentable a un precio significativamente más bajo (40-60 dólares por prueba) o con los costos actuales si genera un incremento de la participación de la población de más del 50% en comparación con las otras opciones de detección (Lansdorp-Vogelaar *et al.*, 2010).

La hipermetilación de los genes asociados con el CCR ha llevado a estudiar los patrones de metilación del ADN fecal como un marcador del cáncer. Los estudios para detectar la metilación alterada del ADN en las heces pueden ser más fácilmente realizados, pero se encuentran en las primeras etapas de la investigación (Nagasaka *et al.*, 2009).



En conclusión: la primera versión de la prueba de ADN en las heces tiene una sensibilidad superior al Hemoccult II, en un nivel similar de especificidad. La segunda versión parece tener una sensibilidad aún mejor, a costa de una peor especificidad. La precisión diagnóstica del ADN en heces debe ser confirmada por grandes estudios multicéntricos prospectivos en la población de riesgo promedio y los costos deben reducirse antes de que la prueba se pueda recomendar para la pesquisa del CCR (Recomendación I).

#### 5.1.4.3 Cápsula endoscópica

Una adaptación especial de la cápsula endoscópica utilizada para el intestino delgado ha sido desarrollada para obtener imágenes del colon. Esta cápsula, por medio de pequeñas cámaras de vídeo incorporadas en los dos extremos de la cápsula, toma imágenes a medida que atraviesa el colon. Esta técnica, aunque menos invasiva que la colonoscopia, requiere preparación del intestino, no permite la toma de biopsias o la extirpación de pólipos, por lo tanto, los pacientes con lesiones detectadas durante el examen requieren una colonoscopia posterior para una mejor evaluación y un mejor tratamiento.

No hay estudios que hayan informado sobre la reducción de la incidencia y mortalidad por CCR de la cápsula endoscópica.

Dos revisiones han evaluado las características de funcionamiento de esta prueba en comparación con la colonoscopia y/o colonografía por tomografía computarizada, hallando una sensibilidad que varió del 56 al 76% y la especificidad de 64 a 69% (Fireman y Kopelman, 2007; Tran, 2007). Luego de las revisiones, cuatro estudios publicados sobre la precisión diagnóstica de la cápsula endoscópica mostraron resultados un poco mejores, con una sensibilidad que va del 72 al 78% y una especificidad de entre el 53 y 78% (Eliakim *et al.*, 2009; Gay *et al.*, 2010; Sieg, Friedrich y Sieg, 2009; Van Gossum *et al.*, 2009).

Sin embargo, estos resultados siguen siendo inferiores en comparación con la colonoscopia. Estudios recientes con la cápsula endoscópica del colon han encontrado una sensibilidad relativamente baja para la detección de pólipos con esta técnica, comparados con la colonoscopia. Un meta-análisis (Rokkas *et al.*, 2010) encontró que la sensibilidad para los pólipos significativos (definidos como las lesiones >6mm o la presencia de 3 o más pólipos) fue del 69% con una especificidad del 89%. En un estudio posterior (Sacher-Huvelin *et al.*, 2010), realizado en 545 pacientes sometidos a este examen, dos de los cinco cánceres que fueron detectados mediante colonoscopia no fueron identificados por la cápsula endoscópica. La sensibilidad de la cápsula endoscópica para los pólipos significativos fue sólo del 39%. Estos hallazgos sugieren que, con la técnica actual, ésta no es una modalidad de detección eficaz. En conclusión: la cápsula endoscópica tiene potencial como una alternativa a la colonoscopia, ya que el examen puede ser realizado sin intubación, insuflación, dolor, sedación o radiación y sin efectos adversos graves. Sin embargo, los datos muestran un desempeño marcadamente inferior en comparación con la colonoscopia.

Se requieren mejores resultados de diagnóstico en grandes ensayos multicéntricos prospectivos en población de riesgo promedio antes de que la cápsula endoscópica pueda ser recomendada para la pesquisa del CCR (Recomendación I).

#### 5.1.4.4 Marcadores séricos

Los marcadores séricos serían una alternativa atractiva para la pesquisa del cáncer colorrectal, ya que permitirían una alta aceptación de la población, pero hasta ahora los marcadores estudiados no son suficientemente sensibles o específicos para ser usados para la pesquisa del CCR. La posibilidad de utilizar una combinación de seis marcadores séricos para mejorar estos resultados se ha investigado en un estudio (Wild *et al.*, 2010), pero es necesaria la validación de los resultados en las poblaciones destinadas a pesquisa antes de que se puede determinar su relevancia clínica.



## EN RESUMEN

### Test para detectar sangre oculta en materia fecal (Recomendación A)

Se dispone de dos pruebas bioquímicas: la medición de sangre oculta en materia fecal (SOMF) a través de la prueba de guayaco o a través de una prueba inmunoquímica. El test bioquímico ideal para realizar pesquisa del CCR debería ser un marcador específico y sensible tanto para lesiones precancerosas como para cancerosas, ser fácilmente recolectada la muestra, y transportada en forma sencilla y segura a un laboratorio donde se pueda medir en forma precisa, reproducible y económica. Actualmente, ningún test disponible cumple todos estos criterios.

#### Test SOMF basado en guayaco (Recomendación A)

- La evidencia proviene de una revisión sistemática de estudios randomizados que evalúan el test de SOMF basado en guayaco (anual o bianual) vs. no realizar pesquisa de CCR. En estos estudios se observa:
  - Reducción de la mortalidad por CCR (18-33%).
  - Método seguro, sin efectos adversos.
  - No es un método que se pueda automatizar, por lo tanto, es difícil su reproducibilidad.
  - Falsos positivos (1-9%).

#### Test SOMF inmunoquímico (Recomendación B)

- La evidencia proviene de un estudio randomizado y estudios de casos-controles donde se evalúa el test de SOMFi vs. no realizar pesquisa de CCR. En estos estudios se concluye:
  - Reducción de la mortalidad por CCR (23-81%).
  - Método seguro, sin efectos adversos.
  - Más sensibilidad que el test de SOMFg.
  - Mayor aceptación.

Entre la disponibilidad de estos dos métodos, se recomienda la elección de la prueba de detección de SOMF por método inmunoquímico (Recomendación B).

Cuando se elija a los test de SOMF como método de pesquisa, se deberán tener presentes las siguientes sugerencias y recomendaciones:

- Las muestras deberán ser analizadas dentro de los 15 días de su recolección (incluso si se trata de mediciones con el método inmunoquímico se aconseja que sean analizadas en un tiempo más corto).
- Se deberán juntar 2 muestras de materia fecal (SOMFi).
- No se recomienda ni restricciones en la dieta ni en los medicamentos de los pacientes.
- Se deberá disponer de laboratorios entrenados en el procesamiento y análisis de estas muestras.
- La positividad de los test de SOMF obliga a la realización de una colonoscopia.

### Métodos endoscópicos para detectar directamente lesiones preneoplásicas y/o cancerígenas

#### Sigmoideoscopia (Recomendación B)

- La evidencia surge de estudios randomizados que evalúan la sigmoideoscopia vs. no realizar pesquisa de CCR. En estos estudios se concluye:
  - Reducción de la incidencia y mortalidad por CCR (aproximadamente 23% y 31% de reducción, respectivamente).
  - Método seguro. La frecuencia de complicaciones varía de 0,5% (leves) a 0,02% (severas).
  - Desventajas: no se evalúa el colon derecho.



### Test de SOMF + sigmoideoscopia (Recomendación C)

- La evidencia actual sugiere que no hay un beneficio adicional al realizar la pesquisa del CCR con ambos métodos.

### Colonoscopia (Recomendación B)

- La evidencia de la colonoscopia proviene de estudios de cohortes comparativos y estudios de casos-controles. La calidad de la evidencia sobre su utilidad para disminuir la incidencia y la mortalidad por CCR es baja. La mayoría de los estudios que la avalan son comparaciones con cohortes históricas o cohortes apareadas. Se desprende que su efectividad sería mayor en el colon izquierdo que en el colon derecho. En estos estudios se concluye:
  - Reducción de la incidencia y mortalidad por CCR (aproximadamente 31% de reducción) limitado al recto y al colon izquierdo.
  - Método con posibles complicaciones. La frecuencia de complicaciones varían de 0,4-3,9% (leves) a 0,3% (severas).

Las pruebas que avalan cada cuánto tiempo hay que repetir los estudios de pesquisa y a qué grupo etario es conveniente ofrecérselo provienen de estudios retrospectivos, series de casos y opinión de expertos. La fuerza de la recomendación de estos intervalos es débil y, hasta cierto punto, se establecen los intervalos en las guías de forma arbitraria.

### Métodos de pesquisa del CCR considerando los costos

Con la evidencia actual no se puede establecer cuál método de pesquisa es más costo-efectivo. Los costos de cada método dependen de varios factores. En general, se considera que todos los métodos tendrían un mismo nivel de costo-efectividad.

### ¿Cuál es el mejor método para realizar la pesquisa del CCR en población de riesgo promedio?

En la tabla 11 se observa un resumen de las características de los métodos de pesquisa que contamos hasta la fecha:

Tabla 11. Resumen de las características de las pruebas de detección de cáncer colorrectal en la pesquisa en población de riesgo promedio

Método de pesquisa	Nivel de evidencia científica de su utilidad	Complejidad	Precisión diagnóstica	Potencial reducción de la mortalidad por CCR	Riesgo de la prueba de detección	Costos
Prueba de sangre oculta en heces (guayaco)	Alto	Muy baja	Muy baja	Baja	Muy bajo	Bajo
Prueba inmunquímica de sangre oculta en heces	Alto/medio	Baja	Intermedia	Intermedia	Muy bajo	Intermedio
Sigmoideoscopia flexible	Alto	Intermedia	Intermedia. Alta en colon distal	Intermedia	Intermedio	Intermedio
Prueba de sangre oculta en heces + Sigmoideoscopia flexible	Intermedio	Intermedia	Intermedia. Alta en colon distal	Intermedia	Intermedio	Intermedio
Enema de bario de doble contraste	Bajo	Alta	Intermedia	Intermedia	Intermedio	Intermedio
Colonoscopia	Bajo/medio	Muy alta	Muy alta	Alta	Alto	Alto
Colonografía por tomografía computarizada	Bajo	Alta	Alta	Alta	Bajo	Muy alto

Adaptación de Fletcher *et al.* Up To date, 19-2-2011.



**Test preferido:** la elección del método de pesquisa del CCR depende de numerosos factores y de las preferencias del paciente. Todos los elementos a tener en cuenta en la elección se grafican en la tabla 12.

**Tabla 12. Aspectos a tener en cuenta en la elección del método de pesquisa del CCR**

<p><b>La calidad metodológica:</b> los métodos de pesquisa que tiene mayor calidad de evidencia son las pruebas de SOMF y la sigmoideoscopia.</p>	<p><b>Importancia del efecto:</b> herramientas eficaces para disminuir la incidencia y mortalidad por CCR.</p>	<p><b>Magnitud del efecto:</b> la reducción de la incidencia y de la mortalidad del cáncer colorrectal sería aproximadamente del 25-30% para los distintos métodos. La colonoscopia impresionaría ser el método con mayor magnitud de efecto para disminuir la incidencia y mortalidad del CCR.</p>
<p><b>Molestias para el paciente:</b> varían según los métodos elegidos. Los test de SOMF molestan al paciente por la recolección de materia fecal; los test endoscópicos generan molestias por la preparación del intestino y si se realizan con o sin sedación; y los test basados en imágenes, por la preparación intestinal.</p>	<p><b>Máximo y mínimo efecto de la intervención:</b> Los intervalos de confianza de la mayoría de las estimaciones aseguran un mínimo efecto alrededor del 15% de reducción en la incidencia y en la mortalidad del CCR.</p>	<p><b>Preferencias y valores del paciente:</b> preferencia por métodos menos invasivos y con menos molestias.</p>
<p><b>Riesgo de la enfermedad:</b> altera la calidad. Es la segunda causa de muerte por cáncer en la Argentina. Es necesario concientizar a la población y proponer la pesquisa del CCR.</p>	<p><b>Riesgo de la intervención:</b> los riesgos de la pesquisa son mínimos y están en relación con el método involucrado. El método con mayores complicaciones es la colonoscopia, pero aún así sus complicaciones graves son 1 perforación cada 1.000-3.000 estudios.</p>	<p><b>Costos de la intervención:</b> con la evidencia actual no se puede establecer cuál método de pesquisa es más costo-efectivo. Cada método de pesquisa tiene su costo; la elección se basará en la disponibilidad y recursos económicos del sistema de salud.</p>

## Conclusión

Existe fuerte evidencia respecto de que la pesquisa del cáncer colorrectal debe recomendarse a la población de riesgo promedio de ambos sexos entre los 50 y los 75 años (Recomendación A). De acuerdo a la evidencia disponible para cada procedimiento en programas poblacionales, es adecuado recomendar los métodos de pesquisa que demuestran niveles de costo-efectividad similares: test inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal, la sigmoideoscopia flexible y la colonoscopia.

En el ámbito de una pesquisa oportunista, la elección del método se hará con base en la elección del médico tratante, influenciado por la preferencia personal o formación, medio socioeconómico de trabajo y las preferencias de los pacientes.

En un programa poblacional organizado de pesquisa, debe elegirse el método primario que sea accesible a toda la población objetivo, con evaluación previa de los recursos endoscópicos necesarios para dicha elección, con las garantías de calidad en las diferentes partes del programa, el monitoreo y la evaluación de resultados.

Parece razonable la utilización del test de sangre oculta inmunoquímico en la población objetivo de riesgo promedio entre los 50 y los 75 años (Recomendación B).

La utilización de exámenes endoscópicos tales como la sigmoideoscopia o la colonoscopia como método primario de pesquisa puede considerarse en sistemas de salud donde los recursos endoscópicos son suficientes para garantizar la accesibilidad y las garantías de calidad



correspondientes (Recomendación B).

Las nuevas herramientas que se proponen como métodos de pesquisa del CCR –como la colonoscopia virtual por tomografía, los test de ADN en materia fecal y la cápsula endoscópica para el colon– deberán ser evaluadas en futuros estudios y no pueden hoy considerarse como métodos de pesquisa poblacional (Recomendación I).



## Bibliografía

Ahlquist, D. A.; Sargent, D. J.; Levin, T. R.; Rex, D. K.; Ahnen, D. J.; Knigge, K.; Lance, M. P.; Loprinzi, C. L.; Burgart, L. J.; Allison, J. E.; Lawson, M. J.; Millholland, J. M.; Harrington, J. J.; Hillman, S. L.; Devens, M. E. (2005). Stool DNA screening for colorectal neoplasia: prospective multicenter comparison with occult blood testing, *Gastroenterology*, vol. 128, N° A, p. 63.

Ahlquist, D. A.; Sargent, D. J.; Loprinzi, C. L. *et al.* (2008). Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med*; 149:441.

Allison, J. E.; Tekawa, I. S.; Ransom, L. J. & Adrain, A. L. (1996). A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal cancer screening, *N.Engl.J.Med.*, vol. 334, N° 3, pp. 155-159.

Allison, J. E.; Sakoda, L. C.; Levin, T. R. *et al.* (2007). Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst*; 99:1462.

Arbyn, M.; Anttila, A.; Jordan, J.; Ronco, G.; Schenck, U.; Segnan, N.; Wiener, H.; Herbert, A. & von Karsa, L. (2010). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document, *Ann.Oncol*, vol. 21, N° 3, pp. 448-458.

Arnesen, R. B.; von B. E.; Adamsen. S.; Svendsen, L. B.; Raaschou, H. O. & Hansen, O. H. (2007). Diagnostic performance of computed tomography colonography and colonoscopy: a prospective and validated analysis of 231 paired examinations, *Acta Radiol.*, vol. 48, N° 8, pp. 831-837.

Atkin, W. S.; Edwards, R.; Kralj-Hans, I. *et al.* (2010). Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*; 375:1624.

Atkin, W. S.; Morson, B. C.; Cuzick, J. (1992). Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*; 326:658.

Barclay, R. L.; Vicari, J. J.; Doughty, A. S. *et al.* (2006). Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med*; 355:2533.

Baxter, N. N.; Goldwasser, M. A.; Paszat, L. F. *et al.* (2009). Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med*; 150:1.

Berchi, C.; Bouvier, V.; Reaud, J. M. & Launoy, G. (2004). Effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France, *Health Econ.*, vol. 13, N° 3, pp. 227-238.

Bluecross Blueshield Association Special Report (2006). Special report: fecal DNA analysis for colon cancer screening, *Technol.Eval.Cent.Asses.Program.Exec.Summ.*, vol. 21, N° 6, pp. 1-2.

Brenner, H.; Arndt, V.; Stegmaier, C.; Ziegler, H. & Sturmer, T. (2005). Reduction of clinically manifest colorectal cancer by endoscopic screening: empirical evaluation and comparison of screening at various ages, *Eur.J.Cancer Prev.*, vol. 14, N° 3, pp. 231-237.

Brenner, D. J.; Georgsson, M. A.; Mass screening with CT colonography (2005 b): should the radiation exposure be of concern? *Gastroenterology*, vol. 129:328.

Brenner, H.; Chang-Claude, J.; Seiler, C.M.; Sturmer, T. & Hoffmeister, M. (2006). Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut*, vol. 55, N° 8, pp. 1145-1150.

Brenner, H.; Chang-Claude, J.; Seiler, C. M. *et al.* (2011). Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med*; 154:22.

Brenner, H.; Haug, U.; Arndt, V. *et al.* (2010). Low risk of colorectal cancer and advanced adenomas more than 10 years after negative colonoscopy. *Gastroenterology*; 138:870.

Brenner, H.; Tao, S.; Haug, U. (2010b). Low-dose aspirin use and performance of immunochemical fecal occult blood tests. *JAMA*; 304:2513.



Bujanda, L.; Cosme, A.; Gil, I.; Arenas-Mirave, J. I. (2010). Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol*; 16(25): 3103-3111.

Carlson, C. M.; Kirby, K. A.; Casadei, M. A. *et al.* (2010). Lack of Follow-up After Fecal Occult Blood Testing in Older Adults: Inappropriate Screening or Failure to Follow Up? *Arch Intern Med*.

Castells, A.; Castillejo, M.; Amador Romero, F. *et al.* (2009). Prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica-Actualización 2009. Barcelona, Marzo. Consulta on line: <http://www.guiasgastro.net/>

Castiglione, G.; Zappa, M.; Grazzini, G.; Mazzotta, A.; Biagini, M.; Salvadori, P. & Ciatto, S. (1996). Immunochemical vs guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer, *Br.J.Cancer*, vol. 74, Nº 1, pp. 141-144.

Chaparro Sanchez, M.; del Campo, V.; Mate Jimenez, J.; Cantero Perona, J.; Barbosa, A.; Olivares, D.; Khorrami, S.; Moreno-Otero, R. & Gisbert, J. P. (2007). Computed tomography colonography compared with conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps, *Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 30, Nº 7, pp. 375-380.

Commission of the European Communities (2008). Report from the commission to the council, the European Parliament, the European Economic and Social committee and the Committee of the Regions - Implementation of the Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC) Brussels, Report NºCOM(2008) 882 final.

Council of the European Union (2003). Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC), *Off J Eur Union* Nº L 327, pp. 34-38.

Council of the European Union (2008). Council conclusions on reducing the burden of cancer. 2876th Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs Council meeting. Luxembourg, 9-10 June 2008 Press Office of the Council of the European Union; 10 June 2008, Brussels, Belgium, Report Nº 10414/08(Presse 166).

Council of the European Union (2010). Council conclusions on action against cancer. 3032nd General Affairs Council meeting. Brussels, 13 September 2010 Press Office of the Council of the European Union; Brussels, Belgium, Report Nº 5021/09.

Dancourt, V.; Lejeune, C.; Lepage, C.; Gailliard, M. C.; Meny, B. & Faivre, J. (2008). Immunochemical faecal occult blood tests are superior to guaiac-based tests for the detection of colorectal neoplasms, *Eur.J.Cancer*, vol. 44, Nº 15, pp. 2254-2258.

Duffy, M. J.; van Rossum, L. G.; van Turenhout, S. T. *et al.* (2011). Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer*; 128:3.

Ee, H. C.; Semmens, J. B. & Hoffman, N. E. (2002). Complete colonoscopy rarely misses cancer, *Gastrointest.Endosc.*, vol. 55, Nº 2, pp. 167-171.

Edwards, B. K.; Ward, E.; Kohler, B. A. *et al.* (2010). Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*; 116:544.

Eisinger, F.; Cals, L.; Calazel-Benque, A.; Blay, J. Y.; Coscas, Y.; Dolbeault, S.; Namer, M.; Pivot, X.; Rixe, O.; Serin, D.; Roussel, C. & Morere, J. F. (2008). Impact of organised programs on colorectal cancer screening, *BMC.Cancer*, vol. 8, p. 104.

Eliakim, R.; Yassin, K.; Niv, Y.; Metzger, Y.; Lachter, J.; Gal, E.; Sapoznikov, B.; Konikoff, F.; Leichtmann, G.; Fireman, Z.; Kopelman, Y. & Adler, S. N. (2009). Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy, *Endoscopy*, vol. 41, Nº 12, pp. 1026-1031.



- Faivre, J.; Dancourt, V.; Lejeune, C. *et al.* (2004). Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*; 126:1674.
- Fenton, J. J.; Elmore, J. G.; Buist, D. S. *et al.* (2010). Longitudinal adherence with fecal occult blood test screening in community practice. *Ann Fam Med*; 8:397.
- Fireman, Z. & Kopelman, Y. (2007). The colon - the latest terrain for capsule endoscopy, *Dig.Liver Dis*, vol. 39, N° 10, pp. 895-899.
- Fletcher, R. H. (2002). Rationale for combining different screening strategies. *Gastrointest Endosc Clin N Am*; 12:53.
- Fletcher, R. H.; Pignone, M. (2008). Extracolonic findings with computed tomographic colonography: asset or liability? *Arch Intern Med* vol.168:685.
- Fletcher, R. H.; La Mont, J. T. and Sokol, N. (2011). Screening for colorectal cancer: Strategies in patients at average risk. UP To Date 19.2 February.
- Frazier, A. L.; Colditz, G. A.; Fuchs, C. S.; Kuntz, K. M. (2000). Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA*; 284:1954.
- Gatto, N. M.; Frucht, H.; Sundararajan, V. *et al.* (2003). Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*; 95:230.
- Gay, G.; Delvaux, M.; Frederic, M. & Fassler, I. (2010). Could the Colonic Capsule PillCam Colon Be Clinically Useful for Selecting Patients Who Deserve a Complete Colonoscopy?: Results of Clinical Comparison With Colonoscopy in the Perspective of Colorectal Cancer Screening. *Am.J.Gastroenterol.* May; 105(5):1076-86.
- Gondal, G.; Grotmol, T.; Hofstad, B.; Bretthauer, M.; Eide, T. J. & Hoff, G. (2003). The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years, *Scand.J.Gastroenterol.*, vol. 38, N° 6, pp. 635-642.
- Graser, A.; Stieber, P.; Nagel, D. *et al.* (2009). Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut*; 58: 241-248.
- Grupo Cooperativo para el Cribado del Cáncer Colorrectal en España, Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association y Fundacion Científica de la Asociación Española contra el Cáncer Colorrectal (2009). Cancer Screening in Average-risk Population: Immunochemical Faecal Occult Blood Testing Versus Colonoscopy, en <http://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT00906997>.
- Guía de Recomendaciones para la prevención y detección precoz del cáncer colorrectal-Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades-Septiembre de 2010. On line en: <http://www.acamedbai.org.ar/pagina/academia/consensos.htm>
- Guittet, L.; Bouvier, V.; Mariotte, N.; Vallee, J. P.; Arsene, D.; Boutreux, S.; Tichet, J. & Launoy, G. (2007). Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population, *Gut*, vol. 56, N° 2, pp. 210-214.
- Guittet, L.; Bouvier, V.; Mariotte, N. *et al.* (2009). Comparison of a guaiac and an immunochemical faecal occult blood test for the detection of colonic lesions according to lesion type and location. *Br J Cancer*; 100:1230.
- Guyatt, G.; Gutterman, D.; Baumann, M. H.; Addrizzo-Harris, D.; Hylek, E. M.; Phillips, B.; Raskob, G.; Zelman Lewis, S.; Schunemann, H. (2006). Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines. Report From an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest*; 129:174-181.



- Guyatt, G. H.; Helfand, M.; Kunz, R. (2009). Comparing the USPSTF and GRADE approaches to recommendations. *Ann Intern Med*; 151:363.
- Guyatt, G. H.; Oxman, A. D.; Vist, G. E. *et al.* (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*; 336:924-926.
- Halligan, S.; Altman, D. G.; Taylor, S. A.; Mallett, S.; Deeks, J. J.; Bartram, C. I. & Atkin, W. (2005). CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting, *Radiology*, vol. 237, N° 3, pp. 893-904.
- Hanselaar, A. G. (2002). Criteria for organized cervical screening programs. Special emphasis on The Netherlands program, *Acta Cytol.*, vol. 46, N° 4, pp. 619-629.
- Hardcastle, J. D.; Chamberlain, J. O.; Robinson, M. H. *et al.* (1996). Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*; 348:1472.
- Heitman, S. J.; Manns, B. J.; Hilsden, R. J. *et al.* (2005). Cost-effectiveness of computerized tomographic colonography versus colonoscopy for colorectal cancer screening. *CMAJ*; 173:877.
- Heresbach, D.; Manfredi, S.; D'Halluin, P. N.; Bretagne, J. F. & Branger, B. (2006). Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test, *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.*, vol. 18, N° 4, pp. 427-433.
- Hewitson, P.; Glasziou, P.; Irwig, L.; Towler, B. & Watson, E. (2007). Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult, *Cochrane.Database.Syst.Rev.* N° 1, p. CD001216.
- Hoepffner, N.; Shastri, Y. M.; Hanisch, E.; Rosch, W.; Mossner, J.; Caspary, W. F. & Stein, J. (2006). Comparative evaluation of a new bedside faecal occult blood test in a prospective multicentre study, *Aliment.Pharmacol.Ther.*, vol. 23, N°1, pp. 145-154.
- Hoff, G.; Grotmol, T.; Skovlund, E. *et al.* (2009). Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ*; 338:b1846.
- Hol, L.; Wilschut, J. A.; van Ballegooijen, M. *et al.* (2009). Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer*; 100:1103.
- Hol, L.; van Leerdam, M. E.; van Ballegooijen, M. *et al.* (2010). Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*; 59:62.
- Huang, E. H.; Whelan, R. L.; Gleason, N. R.; Maeda, J. S.; Terry, M. B.; Lee, S. W.; Neugut, A. I. & Forde, K. A. (2001). Increased incidence of colorectal adenomas in follow-up evaluation of patients with newly diagnosed hyperplastic polyps, *Surg.Endosc.*, vol. 15, N° 7, pp. 646-648.
- Hughes, K.; Leggett, B.; Del, M. C.; Croese, J.; Fairley, S.; Masson, J.; Aitken, J.; Clavarino, A.; Janda, M.; Stanton, W. R.; Tong, S. & Newman, B. (2005). Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community, *Aust.N.Z.J.Public Health*, vol. 29, N° 4, pp. 358-364.
- Hundt, S.; Haug, U.; Brenner, H. (2009). Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med*; 150:162.
- Imperiale, T. F.; Glowinski, E. A.; Lin-Cooper, C. *et al.* (2008). Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med*; 359:1218.
- Imperiale, T. F.; Ransohoff, D. F. (2010). Understanding Differences in the Guidelines for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology*; 138:1642-1647.



Imperiale, T. F.; Ransohoff, D. F.; Itzkowitz, S. H. *et al.* (2004). Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med*; 351:2704.

Imperiale, T. F.; Wagner, D. R.; Lin, C. Y. *et al.* (2000). Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*; 343:169.

Imperiale, T. F.; Wagner, D. R.; Lin, C. Y.; Larkin, G. N.; Rogge, J. D. & Ransohoff, D. F. (2002). Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age, *N.Engl.J.Med.*, vol. 346, N° 23, pp. 1781-1785.

Iqbal, C. W.; Cullinane, D. C.; Schiller, H. J. *et al.* (2008). Surgical management and outcomes of 165 colonoscopic perforations from a single institution. *Arch Surg*; 143:701.

Itzkowitz, S.; Brand, R.; Jandorf, L.; Durkee, K.; Millholland, J.; Rabeneck, L.; Schroy, P. C. III; Sontag, S.; Johnson, D.; Markowitz, S.; Paszat, L. & Berger, B. M. (2008). A simplified, noninvasive stool DNA test for colorectal cancer detection, *Am.J.Gastroenterol.*, vol. 103, N° 11, pp. 2862-2870.

Jemal, A.; Siegel, R.; Ward, E. (2010). Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*; 60:277.

Jensch, S.; de Vries, A. H.; Peringa, J.; Bipat, S.; Dekker, E.; Baak, L. C.; Bartelsman, J. F.; Heutinck, A.; Montauban van Swijndregt, A. D. & Stoker, J. (2008). CT colonography with limited bowel preparation: performance characteristics in an increased-risk population, *Radiology*, vol. 247, N° 1, pp. 122-132.

Johnson, C. D.; Chen, M. H.; Toledano, A. Y. *et al.* (2008). Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med*; 359:1207.

Johnson, C. D.; Fletcher, J. G.; MacCarty, R. L. *et al.* (2007). Effect of slice thickness and primary 2D versus 3D virtual dissection on colorectal lesion detection at CT colonography in 452 asymptomatic adults. *AJR Am J Roentgenol*; 189:672.

Johnson, C. D. (2009). CT Colonography: Coming of Age. *AJR*, Nov; 193: 1239-1242.

Jørgensen, O. D.; Kronborg, O.; Fenger, C. (2002). A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut*; 50:29.

Kahi, C. J.; Imperiale, T. F.; Juliar, B. E.; Rex, D. K. Effect of screening colonoscopy on (2009). colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 7:770.

Kaminski, M. F.; Regula, J.; Kraszewska, E. *et al.* (2010). Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*; 362:1795.

Kerr, J.; Day, P.; Broadstock, M.; Weir, R. & Bidwell, S. (2007). Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer, *N.Z.Med.J.*, vol. 120, N° 1258, p. U2629.

Kim, D. H.; Lee, S. Y.; Choi, K. S.; Lee, H. J.; Park, S. C.; Kim, J.; Han, C. J. & Kim, Y. C. (2007). The usefulness of colonoscopy as a screening test for detecting colorectal polyps, *Hepatogastroenterology*, vol. 54, N° 80, pp. 2240-2242.

Kim, D. H.; Pickhardt, P. J.; Taylor, A. J. *et al.* (2007 b). CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* vol. 357:1403.

Kimberly, J. R.; Phillips, K. C.; Santago, P. *et al.* (2009). Extracolonic findings at virtual colonoscopy: an important consideration in asymptomatic colorectal cancer screening. *J Gen Intern Med*; 24:69.

Knudsen, A. B.; Lansdorp-Vogelaar, I.; Rutter, C. M. *et al.* (2010). Cost-effectiveness of computed tomographic colonography screening for colorectal cancer in the medicare population. *J Natl Cancer Inst*; 102:1238.



- Ko, C. W.; Dominitz, J. A. & Nguyen, T. D. (2003). Fecal occult blood testing in a general medical clinic: comparison between guaiac-based and immunochemical-based tests, *Am.J.Med.*, vol. 115, N° 2, pp. 111-114.
- Kronborg, O.; Fenger, C.; Olsen, J. *et al.* (1996). Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*; 348:1467.
- Ladabaum, U.; Chopra, C. L.; Huang, G.; Scheiman, J. M.; Chernew, M. E. & Fendrick, A. M. (2001). Aspirin as an adjunct to screening for prevention of sporadic colorectal cancer. A cost-effectiveness analysis, *Ann.Intern.Med.*, vol. 135, N° 9, pp. 769-781.
- Lakoff, J.; Paszat, L. F.; Saskin, R.; Rabeneck, L. (2008). Risk of developing proximal versus distal colorectal cancer after a negative colonoscopy: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 6:1117.
- Lansdorp-Vogelaar, I.; van Ballegooijen, M.; Zauber, A. G. *et al.* (2009). Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst*; 101:1412.
- Lansdorp-Vogelaar, I.; Kuntz, K. M.; Knudsen, A. B. *et al.* (2010). Stool DNA testing to screen for colorectal cancer in the Medicare population: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*; 153:368.
- Leddin, D. J.; Enns, R.; Hilsden, R. *et al.* (2010). Canadian Association of Gastroenterology position statement on screening individuals at average risk for developing colorectal cancer 2010. *Can J Gastroenterol*; 24(12):705- 714.
- Lejeune, C.; Arveux, P.; Dancourt, V.; Bejean, S.; Bonithon-Kopp, C. & Faivre, J. (2004). Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer, *Int.J.Technol.Assess. Health Care*, vol. 20, N° 4, pp. 434-439.
- Levi, Z.; Rozen, P.; Hazazi, R. *et al.* (2007). A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med*; 146:244
- Levin, B.; Lieberman, D. A.; McFarland, B. *et al.* (2008). 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. *CA Cancer J Clin*; 58:130.
- Levin, T. R.; Zhao, W.; Conell, C. *et al.* (2006). Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med*; 145:880.
- Lewis, J. D.; Ng, K.; Hung, K. E. *et al.* (2003). Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med*; 163:413.
- Li, S.; Wang, H.; Hu, J.; Li, N.; Liu, Y.; Wu, Z.; Zheng, Y.; Wang, H.; Wu, K.; Ye, H. & Rao, J. (2006). New immunochemical fecal occult blood test with two-consecutive stool sample testing is a cost-effective approach for colon cancer screening: results of a prospective multicenter study in Chinese patients, *Int.J.Cancer*, vol. 118, N° 12, pp. 3078-3083.
- Lieberman, D. A. & Weiss, D. G. (2001). One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon, *N.Engl.J.Med.*, vol. 345, N° 8, pp. 555-560.
- Lieberman, D. A.; Weiss, D. G.; Bond, J. H.; Ahnen, D. J.; Garewal, H. & Chejfec, G. (2000). Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380, *N.Engl.J.Med.*, vol. 343, N° 3, pp. 162-168.



Lieberman, D. A.; Weiss, D. G.; Harford, W. V.; Ahnen, D. J.; Provenzale, D.; Sontag, S. J.; Schnell, T. G.; Chejfec, G.; Campbell, D. R.; Kidao, J.; Bond, J. H.; Nelson, D. B.; Triadafilopoulos, G.; Ramirez, F. C.; Collins, J. F.; Johnston, T. K.; McQuaid, K. R.; Garewal, H.; Sampliner, R. E.; Esquivel, R. & Robertson, D. (2007). Five-year colon surveillance after screening colonoscopy, *Gastroenterology*, vol. 133, N° 4, pp. 1077-1085.

Lin, O. S.; Schembre, D. B.; McCormick, S. E. *et al.* (2005). Risk of proximal colorectal neoplasia among asymptomatic patients with distal hyperplastic polyps. *Am J Med*; 118:1113.

Lindholm, E.; Brevinge, H. & Haglund, E. (2008). Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer, *Br.J.Surg.*, vol. 95, N° 8, pp. 1029-1036.

Loganayagam, A. (2008). Faecal screening of colorectal cancer, *Int.J.Clin.Pract.*, vol. 62, N° 3, pp. 454-459.

McFarland, E.; Fletcher, J.; Pickhardt, P. *et al.* (2009). ACR Colon Cancer Committee White Paper: Status of CT Colonography 2009. *J Am Coll Radiol*. Nov; 6 (11): 756-772.

Mandel, J. S.; Bond, J. H.; Church, T. R. *et al.* (1993). Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*; 328:1365.

Morikawa, T.; Kato, J.; Yamaji, Y. *et al.* (2005). A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology*; 129:422.

Mulhall, B. P.; Veerappan, G. R. & Jackson, J. L. (2005). Meta-analysis: computed tomographic colonography, *Ann.Intern.Med.*, vol. 142, N° 8, pp. 635-650.

Nagasaka, T.; Tanaka, N.; Cullings, H. M. *et al.* (2009). Analysis of fecal DNA methylation to detect gastrointestinal neoplasia. *J Natl Cancer Inst*; 101:1244.

Nakajima, M.; Saito, H.; Soma, Y.; Sobue, T.; Tanaka, M. & Munakata, A. (2003). Prevention of advanced colorectal cancer by screening using the immunochemical faecal occult blood test: a case-control study, *Br.J.Cancer*, vol. 89, N° 1, pp. 23-28.

NordICC - The Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer (2009). NordICC trial is registered at ClinicalTrials.gov with registration no: NCT00883792. Disponible en <http://www.kreftregisteret.no/en/Research/Projects/NordICC/>

Pabby, A.; Suneja, A.; Heeren, T. & Farraye, F. A. (2005). Flexible sigmoidoscopy for colorectal cancer screening in the elderly, *Dig.Dis Sci.*, vol. 50, N° 11, pp. 2147-2152.

Parekh, M.; Fendrick, A. M. & Ladabaum, U. (2008). As tests evolve and costs of cancer care rise: reappraising stoolbased screening for colorectal neoplasia, *Aliment.Pharmacol.Ther.*, vol. 27, N° 8, pp. 697-712.

Perry, N.; Broeders, M.; de Wolf, C.; Tornberg, S.; Holland, R. & von Karsa, L. (2008). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition - summary document, *Ann.Oncol*, vol. 19, N°4, pp. 614-622.

Pickhardt, P. J.; Choi, J. R.; Hwang, I. *et al.* (2003). Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med*; 349:2191.

Pickhardt, P. J.; Hassan, C.; Laghi, A.; Zullo, A.; Kim, D. H. & Morini, S. (2007). Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography: the impact of not reporting diminutive lesions, *Cancer*, vol. 109, N° 11, pp. 2213-2221.

Pickhardt, P. J.; Kim, D. H.; Meiners, R. J. *et al.* (2010). Colorectal and extracolonic cancers detected at screening CT colonography in 10,286 asymptomatic adults. *Radiology*; 255:83.

Pickhardt, P. J.; Hanson, M. E. (2010b). Incidental adnexal masses detected at low-dose unenhanced



CT in asymptomatic women age 50 and older: implications for clinical management and ovarian cancer screening. *Radiology* vol. 257:144.

Pignone, M.; Rich, M.; Teutsch, S. M.; Berg, A. O. & Lohr, K. N. (2002b). Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force, *Ann.Intern.Med.*, vol. 137, N° 2, pp. 132-141.

Pignone, M.; Saha, S.; Hoerger, T. & Mandelblatt, J. (2002a). Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force, *Ann.Intern.Med.*, vol. 137, N° 2, pp. 96-104.

Pignone, M.; Campbell, M. K.; Carr, C.; Phillips, C. (2001). Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract*; 4:150.

Platell, C. F.; Philpott, G. & Olynyk, J. K. (2002). Flexible sigmoidoscopy screening for colorectal neoplasia in average-risk people: evaluation of a five-year rescreening interval, *Med.J.Aust.*, vol. 176, N° 8, pp. 371-373.

Puliti, D.; Miccinesi, G.; Collina, N.; De Lisi, V.; Federico, M.; Ferretti, S.; Finarelli, A. C.; Foca, F.; Mangone, L.; Naldoni, C.; Petrella, M.; Ponti, A.; Segnan, N.; Sigona, A.; Zarccone, M.; Zorzi, M.; Zappa, M. & Paci, E. (2008). Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction, *Br.J.Cancer*, vol. 99, N° 3, pp. 423-427.

Purkayastha, S.; Athanasiou, T.; Tekkis, P. P.; Constantinides, V.; Teare, J. & Darzi, A. W. (2007). Magnetic resonance colonography vs computed tomography colonography for the diagnosis of colorectal cancer: an indirect comparison, *Colorectal Dis.*, vol. 9, N° 2, pp. 100-111.

Rabeneck, L.; Paszat, L. F.; Hilsden, R. J. *et al.* (2008). Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology*; 135:1899.

Rasmussen, M.; Kronborg, O.; Fenger, C. & Jorgensen, O. D. (1999). Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study, *Scand.J.Gastroenterol.*, vol. 34, N° 1, pp. 73-78.

Rainis, T.; Keren, D.; Goldstein, O.; Stermer, E. & Lavy, A. (2007). Diagnostic yield and safety of colonoscopy in Israeli patients in an open access referral system, *J.Clin.Gastroenterol.*, vol. 41, N° 4, pp. 394-399.

Rasmussen, M.; Fenger, C. & Kronborg, O. (2003). Diagnostic yield in a biennial Hemoccult-II screening program compared to a once-only screening with flexible sigmoidoscopy and Hemoccult-II, *Scand.J.Gastroenterol.*, vol. 38, N° 1, pp. 114-118.

Regge, D.; Laudi, C.; Galatola, G. *et al.* (2009). Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA*; 301:2453.

Regula, J.; Rupinski, M.; Kraszewska, E.; Polkowski, M.; Pachlewski, J.; Orłowska, J.; Nowacki, M. P. & Butruk, E. (2006). Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia, *N.Engl.J.Med.*, vol. 355, N° 18, pp. 1863-1872.

Reuterskiold, M. H.; Lason, A.; Svensson, E.; Kilander, A.; Stotzer, P. O. & Hellstrom, M. (2006). Diagnostic performance of computed tomography colonography in symptomatic patients and in patients with increased risk for colorectal disease, *Acta Radiol.*, vol. 47, N° 9, pp. 888-898.

Rex, D. K.; Johnson, D. A.; Anderson, J. C. *et al.* (2009). American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol*; 104:739.

Roberts-Thomson, I. C.; Tucker, G. R.; Hewett, P. J.; Cheung, P.; Sebben, R. A.; Khoo, E. E.; Marker, J. D. & Clapton, W. K. (2008). Single-center study comparing computed tomography colonography



with conventional colonoscopy, *World J.Gastroenterol.*, vol. 14, N° 3, pp. 469-473.

Rodríguez-Moranta, F.; Trapero-Bertran, M.; Castells, A. *et al.* (2008). Endoscopic requirements of colorectal cancer screening programs in average-risk population. Estimation according to a Markov model. *Gastroenterol Hepatol*; 31:405.

Rokkas, T.; Papaxoinis, K.; Triantafyllou, K.; Ladas, S. D. (2010). A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps. *Gastrointest Endosc*; 71:792.

Ronco, G.; Pilutti, S.; Patriarca, S.; Montanari, G.; Ghiringhello, B.; Volante, R.; Giordano, L.; Zanetti, R.; Mancini, E. & Segnan, N. (2005). Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98, *Br.J.Cancer*, vol. 93, N° 3, pp. 376-378.

Rosman, A. S. & Korsten, M. A. (2007). Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy, *Am.J.Med.*, vol. 120, N° 3, pp. 203-210.

Rozen, P.; Knaani, J. & Samuel, Z. (2000). Comparative screening with a sensitive guaiac and specific immunochemical occult blood test in an endoscopic study, *Cancer*, vol. 89, N° 1, pp. 46-52.

Rundle, A. G.; Lebowhl, B.; Vogel, R.; Levine, S. & Neugut, A. I. (2008). Colonoscopic screening in average-risk individuals ages 40 to 49 vs 50 to 59 years, *Gastroenterology*, vol. 134, N° 5, pp. 1311-1315.

Sacher-Huvelin, S.; Coron, E.; Gaudric, M. *et al.* (2010). Colon capsule endoscopy vs. colonoscopy in patients at average or increased risk of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*; 32:1145.

Saito, H.; Soma, Y.; Koeda, J.; Wada, T.; Kawaguchi, H.; Sobue, T.; Aisawa, T. & Yoshida, Y. (1995). Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study, *Int.J.Cancer*, vol. 61, N° 4, pp. 465-469.

Saito, H.; Soma, Y.; Nakajima, M.; Koeda, J.; Kawaguchi, H.; Kakizaki, R.; Chiba, R.; Aisawa, T. & Munakata, A. (2000). A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemoccult test and an immunochemical hemagglutination test, *Oncol Rep.*, vol. 7, N° 4, pp. 815-819.

Sack, J. and Rothman, J. (2000). Colorectal Cancer: Natural History and Management. *Hospital Physician* October, pp. 64-73.

Sawhney, M. S.; Cury, M. S.; Neeman, N. *et al.* (2008). Effect of institution-wide policy of colonoscopy withdrawal time  $\geq$  7 minutes on polyp detection. *Gastroenterology*; 135:1892.

Sawhney, M. S.; McDougall, H.; Nelson, D. B.; Bond, J. H. (2010). Fecal occult blood test in patients on low-dose aspirin, warfarin, clopidogrel, or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci* 2010; 55:1637.

Schoen, R. E.; Pinsky, P. F.; Weissfeld, J. L.; Bresalier, R. S.; Church, T.; Prorok, P. & Gohagan, J. K. (2003). Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination, *JAMA*, vol. 290, N° 1, pp. 41-48.

Schoenfeld, P.; Cash, B.; Flood, A.; Dobhan, R.; Eastone, J.; Coyle, W.; Kikendall, J. W.; Kim, H. M.; Weiss, D. G.; Emory, T.; Schatzkin, A. & Lieberman, D. (2005). Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia, *N.Engl.J.Med.*, vol. 352, N° 20, pp. 2061-2068.

Segnan, N.; Senore, C.; Andreoni, B.; Arrigoni, A.; Bisanti, L.; Cardelli, A.; Castiglione, G.; Crosta, C.; DiPlacido, R.; Ferrari, A.; Ferraris, R.; Ferrero, F.; Fracchia, M.; Gasperoni, S.; Malfitana, G.; Recchia, S.; Risio, M.; Rizzetto, M.; Saracco, G.; Spandre, M.; Turco, D.; Turco, P. & Zappa, M. (2005). Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates, *J.Natl.Cancer Inst.*, vol. 97, N° 5, pp. 347-357.



Segnan, N.; Senore, C.; Andreoni, B.; Aste, H.; Bonelli, L.; Crosta, C.; Ferraris, R.; Gasperoni, S.; Penna, A.; Risio, M.; Rossini, F. P.; Sciallero, S.; Zappa, M. & Atkin, W. S. (2002). Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy" - SCORE, *J.Natl. Cancer Inst.*, vol. 94, N° 23, pp. 1763-1772.

Segnan, N.; Senore, C.; Andreoni, B.; Azzoni, A.; Bisanti, L.; Cardelli, A.; Castiglione, G.; Crosta, C.; Ederle, A.; Fantin, A.; Ferrari, A.; Fracchia, M.; Ferrero, F.; Gasperoni, S.; Recchia, S.; Risio, M.; Rubeca, T.; Saracco, G. & Zappa, M. (2007). Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening, *Gastroenterology*, vol. 132, N° 7, pp. 2304-2312.

Segnan, N.; Patnick, J.; von Karsa, L. (2010). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition. En: [http://ec.europa.eu/health/major\\_chronic\\_diseases/diseases/cancer/index\\_en.htm#fragment3](http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/diseases/cancer/index_en.htm#fragment3)

[http://bookshop.europa.eu/is-bin/INTERSHOP.enfinity/WFS/EU-Bookshop-Site/en\\_GB/-/EUR/ViewPublication-Start?PublicationKey=ND3210390](http://bookshop.europa.eu/is-bin/INTERSHOP.enfinity/WFS/EU-Bookshop-Site/en_GB/-/EUR/ViewPublication-Start?PublicationKey=ND3210390)

Selby, J. V.; Friedman, G. D.; Quesenberry, C. P. Jr.; Weiss, N. S. (1992). A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med*; 326:653.

Sieg, A. & Brenner, H. (2007). Cost-saving analysis of screening colonoscopy in Germany, *Z.Gastroenterol.*, vol. 45, N° 9, pp. 945-951.

Sieg, A.; Friedrich, K. & Sieg, U. (2009). Is PillCam COLON capsule endoscopy ready for colorectal cancer screening? A prospective feasibility study in a community gastroenterology practice, *Am.J.Gastroenterol.*, vol. 104, N° 4, pp. 848-854.

Singh, H.; Turner, D.; Xue, L.; Targownik, L. E. & Bernstein, C. N. (2006). Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies, *JAMA*, vol. 295, N° 20, pp. 2366-2373.

Singh, H.; Nugent, Z.; Demers, A. A. *et al.* (2010). The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. *Gastroenterology* 2010; 139:1128.

Smith, A.; Young, G. P.; Cole, S. R. & Bampton, P. (2006). Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia, *Cancer*, vol.107, N° 9, pp. 2152-2159.

Sonnenberg, A.; Delcò, F.; Inadomi, J. M. (2000). Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*; 133:573.

Song, K.; Fendrick, A. M. & Ladabaum, U. (2004). Fecal DNA testing compared with conventional colorectal cancer screening methods: a decision analysis, *Gastroenterology*, vol. 126, N° 5, pp. 1270-1279.

Sosna, J.; Morrin, M. M.; Kruskal, J. B.; Lavin, P. T.; Rosen, M. P. & Raptopoulos, V. (2003). CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis, *AJR Am.J.Roentgenol.*, vol. 181, N° 6, pp. 1593-1598.

Sung, J.; Lau, Y.; Young, G. *et al.* (2008). Asia Pacific consensus recommendations for colorectal cancer screening *Gut*; 57; 1166-1176

Tappenden, P.; Chilcott, J.; Eggington, S.; Patnick, J.; Sakai, H. & Karnon, J. (2007). Option appraisal of population-based colorectal cancer screening programmes in England, *Gut*, vol. 56, N° 5, pp. 677-684.

Toma, J.; Paszat, L. F.; Gunraj, N.; Rabeneck, L. (2008). Rates of new or missed colorectal cancer after barium enema and their risk factors: a population-based study. *Am J Gastroenterol*; 103:3142.



- Tran, K. (2007). Capsule colonoscopy: PillCam Colon, *Issues Emerg.Health Technol.* N° 106, pp. 1-4.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149:627.
- Van Gossum, A.; Munoz-Navas, M.; Fernandez-Urien, I.; Carretero, C.; Gay, G.; Delvaux, M.; Lapalus, M. G.; Ponchon, T.; Neuhaus, H.; Philipper, M.; Costamagna, G.; Riccioni, M. E.; Spada, C.; Petruzzello, L.; Fraser, C.; Postgate, A.; Fitzpatrick, A.; Hagenmuller, F.; Keuchel, M.; Schoofs, N. & Deviere, J. (2009). Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer, *N.Engl.J.Med.*, vol. 361, N° 3, pp. 264-270.
- Van Rijn, J. C.; Reitsma, J. B.; Stoker, J. *et al.* (2006). Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol*; 101:343.
- Van Rossum, L. G.; van Rijn, A. F.; Laheij, R. J.; van Oijen, M. G.; Fockens, P.; van Krieken, H. H.; Verbeek, A. L.; Jansen, J. B. & Dekker, E. (2008). Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population, *Gastroenterology*, vol. 135, N° 1, pp. 82-90.
- Van Rossum, L. G.; van Rijn, A. F.; van Oijen, M. G. *et al.* (2009). False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer*; 125:746.
- Vijan, S.; Hwang, I.; Inadomi, J.; Wong, R. K.; Choi, J. R.; Napierkowski, J.; Koff, J. M. & Pickhardt, P. J. (2007). The costeffectiveness of CT colonography in screening for colorectal neoplasia, *Am.J.Gastroenterol.*, vol. 102, N° 2, pp. 380-390.
- Von Karsa, L.; Lignini, T. A.; Patnick, J.; Lambert, R. & Sauvaget, C. (2010). The dimensions of the CRC problem, *Best Pract.Res.Clin Gastroenterol.*, vol. 24, N° 4, pp. 381-396.
- Walleser, S.; Griffiths, A.; Lord, S. J.; Howard, K.; Solomon, M. J. & Gebski, V. (2007). What is the value of computered tomography colonography in patients screening positive for fecal occult blood? A systematic review and economic evaluation, *Clin.Gastroenterol.Hepatol.*, vol. 5, N° 12, pp. 1439-1446.
- Walsh, J. M. & Terdiman, J. P. (2003). Colorectal cancer screening: scientific review, *JAMA*, vol. 289, N° 10, pp. 1288-1296.
- Walter, L. C.; de Garmo, P.; Covinsky, K. E. (2004). Association of older age and female sex with inadequate reach of screening flexible sigmoidoscopy. *Am J Med*; 116:174.
- Warren, J. L.; Klabunde, C. N.; Mariotto, A. B. *et al.* (2009). Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med*; 150:849.
- Whynes, D. K. (2004). Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial, *J.Med.Screen.*, vol. 11, N° 1, pp. 11-15.
- Wild, N.; Andres, H.; Rollinger, W. *et al.* (2010). A combination of serum markers for the early detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res*; 16:6111.
- Wilson, J. M. G. & Jungner, G. (1968). Principles and practice of screening for disease WHO, Geneva, Switzerland, Report N° 34. [http://whqlibdoc.who.int/php/WHO\\_PHP\\_34.pdf](http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf)
- Winawer, S. J.; Fletcher, R. H.; Miller, L. *et al.* (1997). Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*; 112:594.
- Winawer, S. J.; Stewart, E. T.; Zauber, A. G. *et al.* (2000). A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med*; 342:1766.



Winawer, S. J.; Zauber, A. G.; Ho, M. N. *et al.* (1993). Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*; 329:1977.

Winawer, S.; Fletcher, R.; Rex, D. *et al.* (2003). Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*; 124:544.

Whitlock, E. P.; Lin, J. S.; Liles, E.; Beil, T. L. & Fu, R. (2008). Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force, *Ann.Intern.Med.*, vol. 149, N° 9, pp. 638-658.

Wong, B. C.; Wong, W. M.; Cheung, K. L.; Tong, T. S.; Rozen, P.; Young, G. P.; Chu, K. W.; Ho, J.; Law, W. L.; Tung, H. M.; Lai, K. C.; Hu, W. H.; Chan, C. K. & Lam, S. K. (2003). A sensitive guaiac faecal occult blood test is less useful than an immunochemical test for colorectal cancer screening in a Chinese population, *Aliment.Pharmacol.Ther.*, vol. 18, N° 9, pp. 941-946.

Yamaji, Y.; Mitsushima, T.; Ikuma, H.; Watabe, H.; Okamoto, M.; Kawabe, T.; Wada, R.; Doi, H. & Omata, M. (2004). Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese, *Gut*, vol. 53, N° 4, pp. 568-572.

Yee, J.; Rosen, M.; Blake, M. *et al.* (2010). ACR Appropriateness Criteria® on Colorectal Cancer Screening. *J Am Coll Radiol*. September; Vol 7 (9): 670-678.

Zappa, M.; Castiglione, G.; Paci, E.; Grazzini, G.; Rubeca, T.; Turco, P.; Crocetti, E. & Ciatto, S. (2001). Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the District of Florence experience, *Int.J.Cancer*, vol. 92, N° 1, pp. 151-154.

Zauber, A. G.; Lansdorf-Vogelaar, I.; Wilschut, J.; Knudsen, A. B.; van Ballegooijen, M. & Kuntz, K. M. (2007). Costeffectiveness of DNA stool testing to screen for colorectal cancer: Report to AHRQ and CMS from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) for MISCAN and SimCRC Models.

Zauber, A. G.; Lansdorf-Vogelaar, I.; Knudsen, A. B. *et al.* (2008). Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*; 149:659.

Zheng, S.; Chen, K.; Liu, X.; Ma, X.; Yu, H.; Chen, K.; Yao, K.; Zhou, L.; Wang, L.; Qiu, P.; Deng, Y. & Zhang, S. (2003). Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer, *Dis.Colon Rectum*, vol. 46, N° 1, pp. 51-58.



## Capítulo 6

# Tratamiento del cáncer colorrectal (CCR)

En los últimos años se observó un aumento en la incidencia del CCR en los países en los que el riesgo era bajo, mientras que los países con alto riesgo presentaron estabilización o disminución en su incidencia. La mortalidad por cáncer colorrectal disminuyó poco más del 30% en las últimas dos décadas, posiblemente relacionado al diagnóstico más temprano por los métodos de pesquisa y a mejores modalidades de tratamiento.

Aproximadamente el 20% de los carcinomas colorrectales presentan antecedentes familiares, mientras que entre el 5-10% corresponden a síndromes hereditarios, principalmente poliposis adenomatosa familiar (PAF) y cáncer colorrectal hereditario no poliposo (HNPCC) o síndrome de Lynch.

Preferentemente, el diagnóstico, la estadificación, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con CCR deben realizarse en equipos interdisciplinarios especializados en el manejo de esta patología (incluyendo especialistas en cirugía, oncología, gastroenterología, diagnóstico por imágenes, cuidados paliativos, nutrición, salud mental). En el caso de no contar con las herramientas necesarias para el abordaje completo de los pacientes, se sugiere su derivación a centros de referencia.

## 6.1 Estadificación del cáncer colorrectal

### 6.1.1 Métodos de estadificación

- Historia personal y familiar.
- Examen físico.
- Laboratorio. Hemograma completo, función renal, hepatograma, CEA.
- Videocolonoscopia de elección; en caso de no poder realizarla, una alternativa es la colonoscopia virtual o el colon por enema con doble contraste (contraindicado en obstrucción o perforación).
- Exámenes complementarios por imágenes preoperatorios. De elección realizar tomografía (TAC) tórax, abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso; en caso de no contar con la misma, una radiografía (Rx) de tórax y ecografía abdominal pueden ser una alternativa adecuada. La resonancia magnética nuclear (RMN) puede resultar útil en caso de enfermedad localmente avanzada, pero su uso se restringe fundamentalmente al cáncer rectal. La PET-TC no está indicada de rutina en la estadificación inicial. En caso de lesiones sospechosas de metástasis en TAC o RMN, puede considerarse realizar PET-TC para confirmar o descartar enfermedad metastásica si esto cambiara la conducta terapéutica inicial. No se recomienda PET-TC para evaluar lesiones menores a 1 cm, ya que se encuentran por debajo del nivel de detección de este método.
- Para los pacientes con cáncer de recto (definido como aquellos tumores cuyo polo inferior está a 12 cm o menos desde el margen anal medido por rectoscopia rígida), se sugiere una estadificación locorregional que requiere como mínimo requisito evaluación proctológica que determine principalmente altura y fijeza del tumor. Los métodos de imágenes recomendables son la RMN de alta resolución de pelvis sin contraste (para definir principalmente el compromiso de la fascia mesorrectal) y la ecografía endorrectal (para definir profundidad de compromiso en tumores tempranos que podrían ser candidatos a tratamientos locales). En caso de no contar con dichos métodos, el examen proctológico



y la TAC de abdomen y pelvis son alternativas posibles. En todos los casos se recomienda firmemente discutir en forma interdisciplinaria.

Ante dificultades para reunir los requisitos de estadificación señalados, es recomendable la derivación a un centro de referencia.

### 6.1.2 Clasificación

La estadificación debe realizarse basándose en la clasificación TNM. Ya no se recomienda el uso de la antigua clasificación de Dukes o de Astler-Coller Modificada (MAC).

#### CLASIFICACIÓN TNM. 7ª edición (2010) AJCC

##### Tumor primario (T)

TX El tumor primario no puede evaluarse.

T0 Sin evidencia de tumor primario.

Tis Carcinoma *in situ*: intraepitelial o invasión de lámina propia.<sup>a</sup>

T1 El tumor invade submucosa.

T2 El tumor invade muscular propia.

T3 El tumor invade a través de la muscular propia a los tejidos pericólicas.<sup>b</sup>

T4 El tumor invade directamente o está adherido a otros órganos o estructuras.<sup>b,c</sup>

##### Ganglios linfáticos regionales (N)

NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse.

N0 Ganglios linfáticos regionales sin metástasis.

N1 Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales.

N1a Metástasis en 1 ganglio linfático regional.

N1b Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales.

N1c Depósitos tumorales en subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos o perirrectales no peritonizados.

N2 Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.

N2a Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales.

N2b Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales.

##### Metástasis a distancia (M)

MX La presencia de metástasis a distancia no puede evaluarse.

M1 Metástasis a distancia presente.

M1a Metástasis confinada a un órgano o sitio (hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional).

M1b Metástasis en más de 1 órgano o sitio, o metástasis peritoneales.

<sup>a</sup> Tis incluye células tumorales confinadas dentro de la membrana basal glandular (intraepitelial) o lámina propia de la mucosa (intramucoso) sin extensión a través de la muscular de la mucosa a la submucosa.

<sup>b</sup> T4 con invasión directa incluye: invasión a otros órganos u otros segmentos del colon-recto como resultado de la extensión directa a través de la serosa, confirmada por microscopía; en tumores retroperitoneales o subperitoneales la invasión directa a otros órganos o estructuras en virtud de la extensión más allá de la muscular propia.

<sup>c</sup> Los tumores groseramente adheridos a otros órganos o estructuras se clasifican cT4b. Sin embargo, si el tumor no está presente microscópicamente en la adhesión, la clasificación debería ser pT1-4a, dependiendo de la profundidad de invasión a la pared colónica. V y L deben utilizarse para identificar la presencia o ausencia de invasión vascular o linfática, mientras que el factor PN sitio-específico debe utilizarse para invasión perineural.



Estadio	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	T	N	M1a	-	-
IVB	T	N	M1b	-	-

Nota: cTNM es la clasificación clínica, pTNM es la clasificación patológica. El prefijo “y” se utiliza para aquellos tumores que se clasifican luego del tratamiento neoadyuvante. Los pacientes que tienen respuesta patológica completa se definen ypT0N0cM0. El prefijo “r” se utiliza para aquellos tumores que recurren luego de un intervalo libre de enfermedad.

## 6.2 Tratamiento y seguimiento del cáncer de colon

### 6.2.1 Tratamiento de pólipos malignos

Se define como pólipo maligno aquel que tiene células tumorales que invaden la submucosa (pT1). En los pólipos con carcinoma *in situ* no hay penetración a la submucosa, por lo que no presenta capacidad de compromiso ganglionar regional. Se recomienda, en caso de sospecha tumoral, marcar el sitio de localización del pólipo al momento de la colonoscopia o dentro de las dos semanas posteriores a la polipectomía, cuando se cuenta con el informe anatomopatológico.

Debe realizarse polipectomía endoscópica completa siempre que la estructura del pólipo lo permita. La presencia de carcinoma invasor en un pólipo requiere la revisión del patólogo para evaluar la presencia de características histológicas desfavorables: invasión venosa o linfática, grado 3 de diferenciación, nivel 4 de invasión (invade la submucosa de la pared colónica debajo del pólipo) y márgenes de resección positivos.

En pólipos pediculados adenomatosos (tubulares, tubulovelloso o vellosos) con cáncer invasor, sin características histológicas desfavorables, el tratamiento es la polipectomía endoscópica completa, sin requerir cirugía posterior.

En pólipos sésiles con carcinoma invasor sin características histológicas desfavorables, luego de la polipectomía completa, una opción a la observación es la colectomía, ya que estos pólipos podrían tener mayor riesgo de recurrencia, de metástasis hematógenas y de muerte que los pólipos pediculados.

Si en la revisión patológica, luego de la polipectomía, se observa fragmentación del pólipo, presencia de características histológicas desfavorables o los márgenes no pueden ser evaluados, se recomienda colectomía con resección en bloque de los ganglios linfáticos regionales.

A todos los pacientes, luego de la polipectomía, se les debe realizar videocolonoscopia completa para descartar pólipos sincrónicos y para un seguimiento adecuado.

### 6.2.2 Tratamiento quirúrgico

La cirugía de elección para el cáncer de colon no metastásico resecable es la colectomía con resección en bloque de los ganglios linfáticos regionales. La extensión de la colectomía debería



basarse en la localización tumoral, resecaando la porción intestinal y la arcada arterial que contiene los ganglios linfáticos regionales. Si hay sospecha de compromiso de ganglios que se encuentran fuera del área de resección, los mismos deben ser biopsiados y/o resecaados.

La estadificación intraoperatoria debe incluir la evaluación del compromiso ganglionar, extensión tumoral a través de la pared intestinal y sobre órganos o estructuras adyacentes y búsqueda de metástasis hepáticas. Para una correcta estadificación pN, por lo menos 12 ganglios linfáticos deben ser resecaados y evaluados; esto es particularmente importante para los pacientes con cáncer de colon estadio II, quienes presentan mejor pronóstico cuando se remueve, al menos, ese número de ganglios. Sin embargo, no está claro si esto se debe a la cirugía (mayor número de ganglios resecaados) o a la evaluación patológica (mayor número de ganglios comprometidos). Se recomienda realizar ecografía intraoperatoria, ya que es el método más preciso para la búsqueda de metástasis hepáticas (hasta en un 15% de los pacientes se detectan metástasis ocultas).

En cuanto a la estrategia quirúrgica: laparotomía convencional y cirugía asistida laparoscópicamente. Tres grandes estudios clínicos randomizados (COLOR, CLASSIC, COST) y tres meta-análisis concluyen que ambas técnicas brindan similares resultados a largo plazo con respecto a recurrencia local y sobrevida en pacientes con cáncer de colon. Se recomienda que la colectomía laparoscópica sea realizada por cirujanos entrenados, con experiencia en esta técnica. No se recomienda la resección laparoscópica en tumores de recto medio y bajo, tumores con obstrucción o perforación aguda ni en pacientes con importantes adherencias por cirugías previas.

En tumores colónicos resecaables que se presentan con obstrucción completa, puede realizarse la resección con derivación intestinal, colocación de stent colónico con colectomía posterior o derivación intestinal seguida de colectomía.

Para los pacientes médicamente inoperables o que presentan tumores localmente irresecaables, se recomienda tratamiento primario con quimioterapia con el objetivo de convertir a la lesión en resecaable.

### 6.2.3 Quimioterapia (QT) adyuvante

El tratamiento adyuvante sistémico luego de la resección del tumor primario tiene como objetivo disminuir el riesgo de recaída y muerte. Cada opción de tratamiento debe discutirse con el paciente de acuerdo a las características del mismo (*performance status* –PS–, edad, comorbilidades, preferencias personales) y del tumor (estadio patológico, grado histológico, riesgo de recaída).

Las opciones del tratamiento adyuvante en los pacientes con cáncer de colon no metastásico completamente resecaado dependen del estadio de enfermedad:

- **Estadio I:** no tiene indicación de quimioterapia adyuvante.
- **Estadio II:** el beneficio de la quimioterapia adyuvante es controvertido, por lo que la decisión debe incorporar la discusión individualizada para cada paciente, incluyendo la explicación de las características de la enfermedad y su pronóstico, así como la evidencia existente sobre la eficacia y posible toxicidad asociada al tratamiento.

Se debe estratificar el riesgo de recurrencia de acuerdo a la ausencia o presencia de los siguientes factores: a) pT4, b) tumores que presentan obstrucción o perforación, c) pobremente diferenciados (grado 3), d) con invasión vascular, linfática y/o perineural, e) menos de 12 ganglios regionales resecaados o analizados en la pieza quirúrgica.

Un meta-análisis que incluyó 3.302 pacientes (1.440 E II) tratados con esquemas basados en 5-FU, comparados con la observación, mostró un beneficio absoluto significativo en la supervivencia libre de enfermedad del 4%. Otro meta-análisis que evaluó 37 estudios (20.317 pacientes, 4.187 E II) mostró reducción relativa del riesgo de muerte del 14% con 5-FU/leucovorina sistémico en el grupo de estadio II, sin significancia estadística. El estudio QUASAR (2.963 pacientes E II), después de un seguimiento mediano de 5,5 años, mostró una reducción relativa del riesgo de recurrencia del 22% ( $p=0,001$ ) y del 18% del riesgo de muerte ( $p=0,008$ ). En términos absolutos, hubo un aumento de la supervivencia entre 3-6% en el grupo que recibió la adyuvancia. Los pacientes E II, con inestabilidad microsatelital alta (IMS-H) y sin otros factores de riesgo muestran no beneficiarse con la QT. Un análisis de 457 pacientes mostró deterioro en la supervivencia en los pacientes E II, con IMS-H, tratados con 5-FU sólo; por lo tanto, no está indicada la monoterapia con fluoropirimidinas en este subgrupo. El uso de oxaliplatino en E II no mostró beneficio en



sobrevida. En el estudio MOSAIC la supervivencia global a 6 años en pacientes con E II tratados con FOLFOX4 o 5-FU/leucovorina no mostró diferencias (86,8%, HR=1,0, p=0,986). En el subanálisis de E II de alto riesgo a 6 años mostró una reducción absoluta del 1,7% en el riesgo de muerte (85% y 83,3%, HR=0,91, p=0,648). El estudio NSABP C-07, a 4,7 años, mostró que la supervivencia libre de progresión en pacientes con E II tratados con FLOX o 5-FU/leucovorina fue del 84,2% y 81%, respectivamente, con una reducción del riesgo absoluto de recurrencia del 3,2%, no estadísticamente significativa. Aunque con menor impacto que en E III, el esquema FOLFOX puede considerarse una opción de tratamiento en el E II de alto riesgo, no pudiendo recomendarse en E II de bajo riesgo. En los pacientes en E II con IMS-H y presencia de factores de riesgo alto, el tratamiento con FOLFOX también puede considerarse, dado que las fluoropirimidinas como monoterapia no parecen eficaces en pacientes con tumores con IMS-H.

- **Estadio III:** el tratamiento adyuvante ofrece beneficio en la reducción de recurrencia predominantemente en los 2 primeros años de seguimiento, con un aumento de la supervivencia global. Una revisión sistemática y un meta-análisis de 10 estudios, con más de 15.000 pacientes evaluados, demostró que por cada 4 semanas de atraso en el comienzo de la quimioterapia adyuvante hay una reducción del 14% en supervivencia global, indicando que el tratamiento debía comenzar tan pronto como el paciente se encuentre en condiciones médicas adecuadas.

El estudio MOSAIC, con 2.246 pacientes E II y III, comparó FOLFOX4 con 5-FU/leucovorina (5-FU/leucovorina infusional por 48 horas) en la adyuvancia y mostró que la supervivencia libre de progresión a 3 años fue significativamente mayor con FOLFOX, con 23% de reducción del riesgo relativo de recurrencia. La supervivencia a 6 años en los pacientes con E III tratados con FOLFOX4 o 5-FU/leucovorina fue de entre el 72,9% y el 68,7%, respectivamente [HR=0,80, IC 95%: 0,65-0,97, p=0,023], representando un beneficio absoluto en la supervivencia global del 4,2%. Debido a que el 41% de los pacientes presentaron neutropenia de grados 3 y 4, los grupos cooperativos americanos adoptaron el esquema mFOLFOX6 (que evita el bolus de 5-FU y leucovorina en el D2) como régimen estándar en sus estudios. La incidencia de neuropatía periférica sensitiva grado 3 fue del 12,4% en pacientes que recibieron FOLFOX y 0,2% en los que recibieron 5-FU/LV; los resultados de seguridad a largo plazo demuestran que la mayoría de los pacientes presenta una recuperación gradual. Sin embargo, a 4 años, el 15,4% de los pacientes continuaron con neuropatía (mayormente grado 1), sugiriendo que la neuropatía inducida por oxaliplatino puede no ser completamente reversible en algunos pacientes. De acuerdo a los resultados demostrados por este estudio, con aumento de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), el esquema FOLFOX es recomendado como tratamiento adyuvante en cáncer de colon E III.

El estudio NSABP C-07, con 2.407 pacientes E II (28,8%) y E III (71,2%), comparó la eficacia del esquema FLOX (bolus 5-FU/LV/oxaliplatino) con 5-FU/LV (bolus 5-FU/LV, esquema Roswell Park); a 4 años la SLP fue del 73,2% para los pacientes que recibieron FLOX y del 67% para los que recibieron 5-FU/LV (HR=0,81, P=0,005) indicando una reducción del riesgo relativo del 19%. Una actualización reciente, con 7 años de seguimiento, demostró que el beneficio en SLP se mantiene (P=0,0017). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en SG (HR=0,88, P=0,1173) ni en mortalidad específica por cáncer de colon (HR=0,88, P=0,1428) entre los grupos. Además, la supervivencia luego de la recurrencia fue significativamente menor en el grupo que recibió oxaliplatino (HR=1,2, P=0,0497). La incidencia de diarrea grado 3/4 es considerablemente mayor con FLOX en comparación con FOLFOX.

El estudio X-ACT demostró que, en E III, capecitabina monodroga es un agente activo y con un perfil de toxicidad favorable. A los 4,3 años de seguimiento, los datos confirman la equivalencia en SLP entre capecitabina y 5-FU/LV (esquema Clínica Mayo).

El estudio XELOXA evaluó la seguridad y eficacia en adyuvancia de la combinación capecitabina y oxaliplatino en comparación con 5-FU/LV bolus (esquema Clínica Mayo o régimen Roswell Park) y demostró mejoría en SLP a 3 años (70,9% vs. 66,5%), con perfiles de toxicidad diferentes: los pacientes que recibieron la combinación presentaron menos diarrea y alopecia, y más neurotoxicidad, vómitos y síndrome mano-pie.



La combinación capecitabina y oxaliplatino: XELOX/CAPOX mostró similar eficacia al esquema FOLFOX en el estudio AVANT, pero con mayor toxicidad.

El esquema XELOX mostró similar beneficio en la reducción de la recurrencia (HR=0,80;  $p=0,0045$ ) a los esquemas FOLFOX y FLOX [Eur J Cancer 7:LBA 5, 2009].

Los pacientes mayores obtienen el mismo beneficio relativo de la QT adyuvante con fluoropirimidina, aunque la duración del tratamiento debe ser superior a 5 meses para obtener beneficio en la reducción de la mortalidad. El impacto de los esquemas que contienen oxaliplatino en adyuvancia en los pacientes mayores de 70 años mostró resultados contradictorios. El estudio ACCENT no mostró beneficio con regímenes que contienen oxaliplatino en los pacientes con más de 70 años. El análisis no consideró variables como toxicidad, reducción de dosis, retraso en el tratamiento o riesgo de muerte por otras causas que no sean cáncer de colon entre individuos adultos mayores o más jóvenes. El estudio MOSAIC mostró un menor beneficio de la adyuvancia con FOLFOX en los pacientes mayores de 70 años. En contraste, el estudio N016968 evaluó XELOX en la adyuvancia y mostró un beneficio en la sobrevida libre de enfermedad (SLE), independientemente de la edad. Mientras los estudios MOSAIC y N016968 combinaron el oxaliplatino con 5-FU infusional o con capecitabina, el ACCENT analizó los estudios MOSAIC y NSABP C-07; este último utilizó la combinación del oxaliplatino con 5-FU en bolus en el brazo experimental, que puede ser asociado a mayor toxicidad gastrointestinal. La decisión del esquema quimioterapéutico en los pacientes mayores debe ser individualizada, teniendo en cuenta no sólo la edad, sino también el índice de desempeño o *performance status* y las comorbilidades asociadas.

La duración del tratamiento adyuvante se recomienda que sea de 6 meses. El grupo IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) facilita la colaboración entre múltiples estudios individuales en todo el mundo para realizar un solo análisis combinado de los mismos y comparar la sobrevida, libre de enfermedad, entre pacientes con cáncer de colon E III con 3 meses de tratamiento adyuvante con esquema basado en oxaliplatino (FOLFOX o Capeox) y pacientes con 6 meses de tratamiento. Actualmente, 5 estudios se encuentran reclutando activamente pacientes.

### **Esquemas no recomendados en adyuvancia**

El estudio CALGB 89803 comparó, en más de 1.200 pacientes con E III, irinotecan más 5-FU/LV en bolo (esquema IFL) con 5-FU/LV solo, sin mejoría en la SLE ni en la SG y con mayor grado de neutropenia, neutropenia febril y muerte con el esquema IFL.

El estudio PETACC-3 o el estudio AIO, que compararon 5-FU/LV con los mismos esquemas más irinotecan, tampoco mostraron mejoría en la SLE.

El esquema FOLFIRI tampoco demostró en adyuvancia ser superior a 5-FU/LV. El estudio ACCORD, con pacientes E III de alto riesgo, no reportó beneficio significativo con quimioterapia basada en irinotecan.

Todos estos datos desaconsejan fuertemente el uso de irinotecan como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon E II y E III.

El estudio NSABP C-08 comparó 6 meses de tratamiento con 'mFOLFOX6' contra 6 meses de 'mFOLFOX6' más bevacizumab seguido por otros 6 meses adicionales de bevacizumab solo, en pacientes con cáncer de colon E II y E III. No pudo demostrar, a los 3 años del tratamiento, un beneficio estadísticamente significativo en SLE con la adición del agente biológico.

El estudio AVANT, que comparó bevacizumab más FOLFOX o XELOX contra FOLFOX o XELOX solos, tampoco pudo demostrar un beneficio para el uso de bevacizumab en adyuvancia. De hecho, mostró una tendencia a un efecto deletéreo con la adición de bevacizumab.

Los estudios PETACC-8 (en pacientes con K-ras *wild type*) y del Intergrupo NCCTG N0147 evaluaron el agregado de cetuximab a FOLFOX en pacientes con cáncer de colon E III y no mostraron beneficio para los grupos con cetuximab.

Por los datos anteriormente presentados, bajo ningún concepto puede aceptarse el uso de agentes biológicos (bevacizumab, cetuximab) en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon.



#### 6.2.4 Seguimiento en cáncer de colon

A pesar del tratamiento óptimo, entre un 30 y un 50% de los pacientes con cáncer de colon presentarán recaída y morirán por la enfermedad. Aproximadamente, más del 80% de las recurrencias se presentan en los primeros 3 años posteriores al tratamiento. El seguimiento luego del tratamiento tiene como objetivos evaluar posibles complicaciones terapéuticas, descubrir recurrencias potencialmente curables e identificar tumores metacrónicos. En los últimos años, varios estudios prospectivos y 3 meta-análisis de estudios controlados randomizados demostraron ventajas con el seguimiento intensivo en pacientes con cáncer de colon E II y E III, con mejoría en SG del orden del 7-13%. Sin embargo, todavía es controvertida la elección de una estrategia óptima de seguimiento con adecuado nivel de evidencia.

La determinación sérica de CEA, sin otro examen auxiliar, no produjo beneficios en estudios individuales y demostró reducción de mortalidad sólo en el meta-análisis. Habitualmente, la elevación del CEA es el primer signo de recurrencia; un resultado positivo puede adelantarse desde 1,5-6 meses a la detección clínica y/o instrumental con otros métodos diagnósticos. El monitoreo del CEA también resulta efectivo en pacientes sin elevación preoperatoria del marcador: en estos pacientes se observa una elevación subsiguiente hasta en el 45% de las recaídas. No hay evidencia de otros parámetros de laboratorio que resulten útiles para el seguimiento.

La TAC de abdomen presenta mayor sensibilidad que la ecografía para la detección de metástasis hepáticas. La TAC de tórax puede detectar recurrencia pulmonar (aproximadamente, en el 20% de los pacientes constituye el primer sitio de recaída). No hay datos a favor del seguimiento con Rx de tórax.

Se recomienda realizar videocolonoscopia completa previo al tratamiento quirúrgico curativo para identificar lesiones sincrónicas; si no es posible (por obstrucción o perforación), debe realizarse dentro de los 3-6 meses posteriores a la cirugía.

Con base en lo expresado previamente, se sugiere el siguiente esquema de seguimiento:

- Historia clínica y examen físico cada 3 meses los primeros 2 años, luego cada 6 meses los siguientes 3 años.
- CEA: cada 3-6 meses los primeros 2 años, luego cada 6-12 meses los siguientes 3 años.
- TAC tórax, abdomen y pelvis cada 6 meses los primeros 2 años, luego anual por 3 años.
- Colonoscopia: al año de la cirugía, luego repetirla a los 3 años y, posteriormente, cada 5 años; excepto que se encuentren lesiones que indiquen adenoma avanzado (pólipo vellosos, pólipo mayor a 1cm, displasia de alto grado), en este caso se debe repetir en 1 año. En pacientes menores de 50 años con cáncer de colon antes de los 50 años o en síndromes hereditarios, puede estar indicado realizar colonoscopias más frecuentes (cada 6-12 meses).

El seguimiento con CEA y TAC de tórax, abdomen y pelvis no se recomienda de rutina pasados 5 años del diagnóstico.

### 6.3 Cáncer de recto: tratamiento y seguimiento

El objetivo principal en el tratamiento del cáncer de recto es disminuir el riesgo de recaída local, causar la menor toxicidad posible tanto aguda como tardía e intentar la preservación esfinteriana. Para ello es sumamente importante contar con un equipo multidisciplinario que discuta correctamente a los pacientes y establezca la mejor estrategia terapéutica posible.

El análisis de 3.791 pacientes con cáncer de recto permitió la clasificación de los mismos en cuatro grupos de riesgo, de acuerdo con el porcentaje de supervivencia a cinco años:

Bajo (T1-2 N0): 90%; intermedio (T1-T2 N1 y T3N0): 65-73%; moderadamente alto (T1-2 N2, T3N1, T4N0): 48-58%; y alto (T4N+): 30-36%.

Basándonos en estos datos, se seleccionará la estrategia terapéutica.



### 6.3.1 Tumores de bajo riesgo

#### Tumores T1:

RESECCIÓN TRANSANAL DE TODO EL ESPESOR DE LA PARED (evitar resecciones en fragmentos) en tumores con las siguientes características:

- Bien a moderadamente diferenciados.
- 3cm.
- Dentro de los 8cm desde el margen anal.
- <30% de la circunferencia.
- Margen claro (3mm).
- Sin invasión vascular y/o perineural.
- Sin evidencia de adenopatías en las imágenes de estadificación.

Si el estudio histopatológico confirma estos criterios y la estadificación como T1, el paciente pasará a control periódico realizado, de preferencia, por el proctólogo tratante.

Ante tumores T1 en los que no hay riesgo de resección abdominoperineal, se sugiere considerar cirugía radical con escisión total del mesorrecto (ETM) por vía anterior con anastomosis.

**Tumores T1 de alto riesgo (que no cumpla con criterios anteriormente mencionados) o T2 N0** (riesgo de ganglios positivos o células tumorales persistentes > 10% luego de resección local): Cirugía radical con ETM (Escisión anterior o Escisión abdominoperineal). Se puede considerar, y debe ser discutido en forma interdisciplinaria, la RT/QT preoperatoria con intento de preservar la función esfinteriana.

### 6.3.2 Tumores de riesgo intermedio (T1-2 N1 o T3N0)

Si se dispone de RMN de alta resolución o si el paciente puede ser derivado a un centro de imágenes con experiencia y se confirman las siguientes características tumorales: a) distancia del borde externo del tumor a la fascia mesorrectal mayor de 1mm, b) infiltración hasta 5mm (T3b) del tejido adiposo perirrectal y c) ubicación por encima de los elevadores, se sugiere resección radical con ETM sin tratamiento neoadyuvante, puesto que el riesgo de recaída local es bajo. En caso de no poder realizar dicho estudio, se recomienda radioterapia (RT) y quimioterapia concurrente (QT) previo a la cirugía.

### 6.3.3 Tumores de riesgo moderadamente alto (T1-2 N2, T3N1, T4N0) y alto (T4N+)

Se recomienda RT/QT preoperatoria.

La dosis de radioterapia estándar oscila entre 4.500 y 5.040 cGy, y debe ser administrada concurrentemente con quimioterapia. Los esquemas de la misma pueden ser:

- RT con 5-fluorouracilo (5-FU) infusional (5-FU 225mg/m<sup>2</sup> a pasar en 24 horas 5 o 7 días a la semana durante la radioterapia).
- RT con 5-FU/leucovorina (5-FU 400mg/m<sup>2</sup> + leucovorina 20mg/m<sup>2</sup> por 4 días durante la primera y quinta semana de RT).
- RT con capecitabina (825mg/m<sup>2</sup> dos veces por día durante la RT o 900mg/m<sup>2</sup> dos veces por día de lunes a viernes durante la RT).

Una vez finalizado el tratamiento RT/QT neoadyuvante, se deben esperar entre 6 y 8 semanas para realizar el tratamiento quirúrgico definitivo.

El estándar de cuidado en cirugía de cáncer de recto actualmente es la ETM realizada por cirujanos entrenados en dicha técnica. Cuando se realiza una ETM completa –es decir, con indemnidad de la fascia mesorrectal–, el riesgo de recaída local es bajo (<5%) mientras que el daño de la misma empeora los resultados aumentando la tasa de recaída local (TRL).

Si el tumor es bajo con compromiso esfinteriano, la cirugía de elección es la escisión abdominoperineal con técnica cilíndrica, la cual disminuye el riesgo de resecciones R1-R2.



### 6.3.4 Tratamiento adyuvante en cáncer de recto

La RT/QT posoperatoria no es recomendada actualmente puesto que la RT/QT preoperatoria disminuye la toxicidad aguda y tardía, así como también el riesgo de recaída local. Sólo debería considerarse en aquellos pacientes que presenten, en el informe histopatológico, compromiso del margen circunferencial, perforación tumoral u otras características que lo definan como de alto riesgo de recurrencia, y siempre y cuando no lo hayan recibido como tratamiento preoperatorio. En cuanto al tratamiento quimioterápico adyuvante, si bien el soporte científico es menor que para el cáncer de colon, debe realizarse en pacientes con estadio III o II de alto riesgo (homologando al tratamiento realizado en cáncer de colon).

### 6.3.5 Recurrencia local

- En pacientes que no hayan recibido tratamiento radiante previamente, la RT/QT debe ser realizada previo al tratamiento quirúrgico.
- En pacientes previamente irradiados, evaluar dosis y campos de radioterapia previa para determinar la posibilidad de aplicar radioterapia adicional.
- En pacientes con recaída local no factible de tratamiento quirúrgico, quimioterapia sistémica.

### 6.3.6 Seguimiento en cáncer de recto

El seguimiento luego del tratamiento tiene como objetivos evaluar posibles complicaciones terapéuticas, descubrir recurrencias potencialmente curables e identificar tumores metacrónicos. Todavía es controvertida la elección de una estrategia óptima de seguimiento con adecuado nivel de evidencia.

Se recomienda:

- Historia clínica y examen físico cada 3 meses los primeros 2 años; luego, cada 6 meses los siguientes 3 años.
- CEA: cada 3-6 meses los primeros 2 años; luego, cada 6-12 meses los siguientes 3 años.
- TAC de tórax, abdomen y pelvis anualmente por 5 años.
- Colonoscopia: al año de la cirugía; luego, repetirla a los 3 años; y, posteriormente, cada 5 años; excepto que se encuentren lesiones que indiquen adenoma avanzado (pólipo vellosa, pólipo mayor a 1cm, displasia de alto grado), pues en este caso se debe repetir en 1 año. En pacientes menores de 50 años con cáncer de colon previo o en síndromes hereditarios, puede estar indicado realizar colonoscopias más frecuentes (cada 6-12 meses).
- En pacientes resecados sin tratamiento RT/QT preoperatorio: rectosigmoideoscopia cada 6 meses por 2 años.

## 6.4 Cáncer colorrectal metastásico (CCRm)

El 25% de todos los pacientes con diagnóstico de CCR se presenta con enfermedad metastásica (sincrónica), mientras que, aproximadamente, el 50% de los pacientes con CCR en algún momento desarrollará metástasis.

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con CCRm son la paliación de los síntomas, la prolongación de la vida y, en una minoría, la curación de la enfermedad.

La sospecha clínica y/o bioquímica de enfermedad metastásica debe ser documentada mediante estudios de estadificación que deberían incluir: examen clínico, hemograma, test de función renal y hepática, CEA y estudios por imágenes (TAC de tórax, abdomen y pelvis o RMN). El PET-TC es especialmente útil para determinar, con la mayor exactitud hoy posible, la extensión de la enfermedad cuando las metástasis (hepáticas y/o pulmonares) son potencialmente resecables y se debe decidir un procedimiento quirúrgico con intención curativa.



Frente a un CCRm, los factores que deben ser considerados –preferentemente a través de la discusión en un equipo multidisciplinario–, para establecer una estrategia de tratamiento que sea lo más proporcionada posible a la situación del paciente y de su enfermedad, son:

- el *performance status* (PS) del paciente,
- las características clínicas e histológicas de la enfermedad,
- la extensión, el volumen y la eventual reseccabilidad de la enfermedad,
- los tratamientos previos, su respuesta y tolerancia,
- la presencia o no de síntomas asociados,
- las comorbilidades,
- el estado mutacional del gen K-ras.

Así, en la práctica cotidiana podríamos tener, simplificados, tres diferentes escenarios para definir el tratamiento más adecuado:

- aquellos pacientes con enfermedad metastásica reseccable (10%);
- aquellos pacientes con enfermedad metastásica irreseccable, que con tratamiento podría convertirse en reseccable (30%);
- los pacientes con enfermedad definitivamente irreseccable (60%), quienes, groseramente, podrían ser: a) muy sintomáticos, con masa tumoral grande y de crecimiento rápido y requerir reducción rápida del tumor, o b) con pocos o ningún síntoma con conducta tumoral indolente.

Sabemos que el tratamiento antitumoral con quimioterapia paliativa es superior, en el logro de paliación y en la longitud de sobrevida obtenida, a los cuidados paliativos como modalidad única.

#### 6.4.1 Quimioterapia

La quimioterapia paliativa de primera línea está basada en fluoropirimidinas (orales o intravenosas) solas (monoquimioterapia) o en varios esquemas de combinación.

Regímenes de 5-fluorouracilo infusional/leucovorina comparados con 5-FU en bolo/leucovorina presentan mayores tasas de respuesta (TR) y mayor tiempo libre de progresión (TLP), con leve aumento de la supervivencia global (SG) y con mejor perfil de seguridad. El esquema infusional más frecuentemente usado es LV5FU2 (esquema de De Gramont).

La capecitabina ha demostrado no ser inferior en términos de eficacia y mejor perfil de toxicidad que el 5-FU en bolo, por lo que constituye una opción terapéutica válida.

La quimioterapia de combinación con esquemas FOLFOX o FOLFIRI posee mayor TR, mayor SLP y mayor SG que el 5-FU infusional/leucovorina.

FOLFOX y FOLFIRI poseen similar actividad sin diferencias en TR, SLP, ni SG, pero tienen diferentes perfiles de toxicidad (más neutropenia G3/4 y neuropatía con FOLFOX6; más alopecia, mucositis G3/4, diarrea, náuseas y vómitos con FOLFIRI).

Los esquemas con fluoropirimidinas orales (capecitabina) son una opción en remplazo del 5-FU infusional. El esquema CAPOX (XELOX) demostró no ser inferior al FOLFOX en SLP. El esquema “CAPIRI inicial” que incluía irinotecan 250mg/m<sup>2</sup> (D1) + capecitabina 2.000mg/m<sup>2</sup> (D1-14) cada 21 días fue más tóxico que FOLFIRI, pero el esquema “modificado” con reducción de dosis (irinotecan 200mg/m<sup>2</sup> + capecitabina 1.600mg/m<sup>2</sup> D1-14) fue menos tóxico y mantuvo la actividad antitumoral. CAPIRI puede ser considerado una opción válida de tratamiento.

Esquemas con tripletes de agentes citotóxicos como FOLFOXIRI han demostrado mayor TR, SLP, SG que FOLFIRI, con incremento de la toxicidad (neuropatía y neutropenia). Deben ser considerados una buena alternativa sobre todo en pacientes en los que se busca conversión a la reseccabilidad.

Dos estudios randomizados demostraron que la quimioterapia de combinación en primera línea no fue superior en términos de SG a un tratamiento secuencial con monoterapia de inicio



(fluoropirimidinas) y, ante progresión, combinaciones de drogas. Por lo tanto, este abordaje es válido y recomendable, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad más indolente.

#### 6.4.2 Agentes biológicos

Los anticuerpos monoclonales (AC) contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son considerados dentro de la estrategia terapéutica en pacientes con CCRm. A continuación, algunas de las evidencias.

*Bevacizumab* (AC anti VEGF) en QT combinada:

- aumentó la SG, la SLP y la TR cuando se lo combinó con IFL (irinotecan-5-FU en bolo y leucovorina), en un estudio randomizado fase III, en primera línea;
- aumentó la SLP en combinación con FOLFOX o XELOX, en un estudio randomizado fase III en primera línea;
- aumentó la SLP, la TR y la SG del FOLFOX, en un estudio randomizado fase III, en segunda línea;
- la comparación de estudios sucesivos sugiere mayor SLP y mayor SG cuando se agrega a FOLFIRI en segunda línea.

No hay evidencia fuerte para continuar con el uso de Bevacizumab luego de progresión con esa droga, por lo que no es aceptable su indicación en esa situación.

*Anticuerpos anti-EGFR:*

Los anticuerpos anti-EGFR cetuximab y panitumumab son agentes activos en los pacientes con CCRm, con "K-ras no mutado". No deben utilizarse en ninguna circunstancia en presencia de mutaciones del gen K-ras.

*Cetuximab:*

Aumentó la TR, la SLP y la SV como monoterapia agregado al mejor cuidado de soporte clínico en un estudio randomizado fase III realizado en pacientes quimiorrefractarios (el estudio no permitió que los pacientes que no recibían cetuximab lo recibieran en el momento de la progresión):

- aumentó la SG, la SLP y la TR a través de la combinación con FOLFIRI, versus FOLFIRI solo, en un estudio randomizado fase III en primera línea;
- no mostró beneficios claros a través de su agregado a esquemas basados en oxaliplatino según estudios recientes randomizados fase III en primera línea, sumado a FOLFOX/XELOX en el estudio COIN, y a FLOX en el estudio NORDIC VII;
- aumentó la SLP y la TR por su combinación con irinotecan versus irinotecan solo en pacientes tratados luego de progresión con esquemas basados en irinotecan.

*Panitumumab:*

Aumentó la TR y la SLP como monoterapia agregado al mejor cuidado de soporte clínico en un estudio randomizado fase III realizado en pacientes quimiorrefractarios (el estudio permitió que los pacientes que no recibían panitumumab lo recibieran en el momento de la progresión):

- aumentó la SLP y la TR a través de su combinación con FOLFOX versus FOLFOX solo, en un estudio randomizado fase III en primera línea;
- aumentó la SLP y la TR para su combinación con FOLFIRI versus FOLFIRI solo, sin evidencia de beneficio en SG.

La óptima duración de un esquema de quimioterapia para pacientes con CCRm no está uniformemente establecida. Se puede realizar un número predeterminado de ciclos, o se puede continuar con el mismo esquema hasta el desarrollo de toxicidad o hasta la progresión de la enfermedad.

Ante toxicidad, la interrupción del tratamiento o su mantenimiento con esquemas menos intensivos deberían siempre ser considerados, sobre todo en pacientes con enfermedades irrecables e indolentes que alcanzaron un aceptable control tumoral.



Luego de un período de quimioterapia combinada, el mantenimiento del tratamiento con monoterapia con fluoropirimidinas prolongó la SLP comparado con la completa suspensión de la quimioterapia.

Debe ser ofrecida una segunda línea de quimioterapia a todos los pacientes que mantengan buen PS. Los esquemas variarán según la primera línea utilizada.

RESUMEN: para definir la estrategia y decidir el esquema de tratamiento de los pacientes con CCRm debemos priorizar los objetivos que se persiguen. Sintéticamente, consideraremos los siguientes escenarios:

Características de los pacientes	Objetivos de los tratamientos	Estrategias
<p>Pacientes con metástasis hepáticas (o pulmonares) potencialmente resecables.</p> <p>Múltiples metástasis con rápida evolución, síntomas asociados al tumor o riesgo de rápido deterioro.</p>	<p>Disminución del tamaño tumoral (mayor tasa de respuesta).</p> <p>Control de la enfermedad (intentar detener la progresión).</p>	<p>Quimioterapia de combinación (dobletes) con o sin agentes biológicos (preferentemente anti-EGFR en el caso de K-ras no mutado); tripletes de citotóxicos (FOLFOXIRI).</p>
<p>Pacientes con enfermedad claramente irresecable sin síntomas asociados al tumor, o con comorbilidades.</p>	<p>Control de la progresión futura.</p> <p>Prevención de toxicidades.</p>	<p>Tratamiento secuencial o dupletes (considerar bevacizumab).</p>

#### A. Pacientes con enfermedad metastásica resecable

- Resección y “quimioterapia adyuvante” basada en los esquemas de quimioterapia indicados para el tratamiento adyuvante del estadio III.
- “Quimioterapia perioperatoria”: 6 ciclos quincenales (3 meses) antes y 6 ciclos (3 meses) después de la cirugía. La recomendación de QT “perioperatoria” con FOLFOX en pacientes con metástasis hepáticas se basa en el estudio “EPOC” (EORTC-40983) que demostró una mejoría de la SLP del 7-8% a los 3 años en el brazo que realizó “QT perioperatoria”.

No hay evidencia de que el agregado de agentes biológicos en el tratamiento “perioperatorio” o posoperatorio (“adyuvante”) de pacientes con metástasis resecables y resecaadas de CCRm mejore los resultados, por lo cual dichos agentes no deberían ser usados en esa situación.

#### B. Pacientes con enfermedad metastásica potencialmente resecable

En este grupo de pacientes el objetivo es convertir en resecables metástasis de dudosa resecabilidad o clínicamente irresecables, mediante la reducción de su tamaño y con la menor toxicidad posible.

Hay una fuerte correlación entre la tasa de respuesta (TR) y la tasa de resección. Por ello, los esquemas con mayor tasa de respuesta deberían ser los indicados en este subgrupo de pacientes. La cirugía debe intentarse en cuanto la resección se haga técnicamente factible para disminuir el riesgo de “desaparición” de la metástasis y porque la exposición prolongada a QT aumenta la morbilidad posoperatoria. Por ello, es absolutamente imprescindible la discusión en un comité interdisciplinario.

Esquemas recomendados: los esquemas más recomendados de acuerdo a la experiencia internacional son FOLFOX (o XELOX/CAPOX) y FOLFIRI con o sin el agregado de biológicos. Con respecto a los biológicos, los anti-EGFR han mostrado un incremento en la tasa de respuestas en estudios randomizados fase III cuando se agregaron a los esquemas FOLFIRI (cetuximab) y



FOLFOX (panitumumab). Puede considerarse el uso del triplete FOLFOXIRI que demostró una mayor tasa de respuestas, aunque mayor toxicidad que el FOLFIRI. No hay estudios fase III que hayan comparado diferentes esquemas de quimioterapia para conversión. Tampoco hay estudios fase III que hayan evaluado la eficacia del agregado de los biológicos a la quimioterapia ni una comparación de la eficacia de un biológico contra otro en una población de pacientes tratados con el objetivo de la conversión a reseccabilidad. Con respecto a cetuximab, un análisis de subgrupo de un estudio fase III muestra una mayor tasa de reseccabilidad de metástasis cuando se agregó a FOLFIRI.

### **C. Pacientes con enfermedad claramente irreseccable**

- En aquellos con enfermedad indolente o en pacientes con muchas comorbilidades, se sugiere un tratamiento secuencial con monoquimioterapia con fluoropirimidinas (5-FU/capecitabina) con o sin bevacizumab.
- En aquellos con sintomatología por el tumor y/o alto riesgo de un rápido deterioro, se sugiere tratamiento con dupletes citotóxicos (FOLFOX/XELOX o FOLFIRI/CAPIRI) con o sin agentes biológicos (anti-EGFR en pacientes con K-ras no mutado, o bevacizumab) o FOLFOXIRI.



## Bibliografía

Amado, R. G.; Wolf, M.; Peeters, M. *et al.* Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1626-1634.

Baatrup, G.; Endreseth, B. H.; Isaksen, V. *et al.* Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2009; 48: 328-342.

Bokemeyer, C.; Bondarenko, I.; Makhson, A. *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-671.

Bosset, J. F.; Collette, L.; Calais, G. *et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123.

Bujko, K.; Nowacki, M. P.; Nasierowska-Guttmejer, A. *et al.* Long-term results of a randomised trial comparing preoperative short-course radiotherapy vs preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93:1215-1223.

Cassidy, J.; Clarke, S.; Díaz-Rubio, E. *et al.* Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2006-2012.

Chibaudel, B.; Maindrault-Goebel, F.; Lledo, G. *et al.* Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5727-5733.

Cunningham, D.; Humblet, Y.; Siena, S. *et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337-345.

Cunningham, D.; Pyrhonen, S.; James, R. D. *et al.* Randomised trial of irinotecan plus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352:1413-1418.

Douillard, J. Y.; Cunningham, D.; Roth, A. D. *et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041-1047.

Douillard, J. Y.; Siena, S.; Cassidy, J. *et al.* Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28:4697-4705.

Folkesson, J.; Birgisson, H.; Pahlman, L. *et al.* Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23:5644-5650.

Gerard, J. P.; Conroy, T.; Bonnetain, F. *et al.* Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24:4620-4625.

Gramont, A.; Figer, A.; Seymour, M. *et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-2947.

Grothey, A.; Sargent, D.; Goldberg, R.; Schmoll, H. J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil, leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209-1214.



Holm, T.; Ljung, A.; Haggmark, T.; Jurell, G.; Lagergren, J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94:232-238.

Hurwitz, H.; Fehrenbacher, L.; Novotny, W. *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-2342.

Jonker, D.; O'Callaghan, C.; Karapetis, C. *et al.* Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2040-2048.

Kapiteijn, E.; Marijnen, C. A. M.; Nagtegaal, I. D. *et al.* Preoperative radiotherapy in combination with total mesorectal excision improves local control in resectable rectal cancer. Report from a multicenter randomized trial. *New Engl J Med* 2001; 345:638-646.

Karapetis, C. S.; Khambata-Ford, S.; Jonker, D. J. *et al.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1757-1765.

Kikuchi, R.; Takano, M.; Takagi, K. *et al.* Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:1286-1295.

Koopman, M.; Antonini, N. F.; Douma, J. *et al.* Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:135-142.

Nagtegaal, I. D.; Quirke, P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26:303-312.

Nordlinger, B.; Sorbye, H.; Glimelius, B. *et al.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1007-1016.

Nordlinger, B.; Van Cutsem, E.; Gruenberger, T. *et al.* European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20:985-992.

Nordlinger, B.; Van Cutsem, E.; Rougier, P. *et al.* Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43:2037-2045.

Quasar Collaborative Group; Gray, R.; Barnwell, J.; McConkey, C. *et al.* Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370:2020-2029.

Rougier, P.; Van Cutsem, E.; Bajetta, E. *et al.* Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352:1407-1412.

Saltz, L. B.; Clarke, S.; Díaz-Rubio, E. *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26:2013-2019.

Saltz, L. B.; Clarke, S.; Díaz-Rubio, E. *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26:2013-2019.



Sauer, R.; Becker, H.; Hohenberger, W. *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-1740.

Schmoll, H. J.; Sargent, D. Single agent fluorouracil for first-line treatment of advanced colorectal cancer as standard? *Lancet* 2007; 370:105-107.

Sebag-Montefiore, D.; Stephens, R. J.; Steele, R. *et al.* Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373:811-820.

Seymour, M.; Maughan, T.; Ledermann, J. *et al.* Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:143-152.

Smith, N.; Brown, G. Preoperative staging in rectal cancer. *Acta Oncol* 2008; 47:20-31.

Tol, J.; Koopman, M.; Cats, A. *et al.* Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:563-572.

Tournigand, C.; Andre, T.; Achille, E. *et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229-237.

Van Cutsem, E.; Hoff, P. M.; Harper, P. *et al.* Oral capecitabine vs intravenous 5- fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised phase III trials. *Brit J Cancer* 2004; 90:1190-1197.

Van Cutsem, E.; Kohne, C. H.; Hitre, E. *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial, treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:1408-1417.

Van Cutsem, E.; Nordlinger, B.; Adam, R. *et al.* Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; 42:2212-2221.

Van Cutsem, E.; Peeters, M.; Siena, S. *et al.* Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:1658-1664.

Wong, S. L.; Mangu, P. B.; Choti, M. A. *et al.* Clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:493-508. Oct 19 2009.



## ANEXO: ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA RECOMENDADOS EN CÁNCER DE COLON (Nota: muchos de estos esquemas no deben utilizarse en adyuvancia)

### FOLFOX 4

Oxaliplatino 85mg/m<sup>2</sup> en infusión de 2 hs, día 1.  
Leucovorina 200mg/m<sup>2</sup> en infusión de 2 hs, días 1 y 2.  
Seguido de dosis de carga de 5-FU 400mg/m<sup>2</sup> en bolo, días 1 y 2.  
Luego, 5-FU 600mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua (dosis total 1200mg/m<sup>2</sup> en 46 hs).  
Repetir cada 2 semanas.

### mFOLFOX 6

Oxaliplatino 85mg/m<sup>2</sup> en infusión de 2 hs, día 1.  
Leucovorina 400mg/m<sup>2</sup> en infusión de 2 hs, día 1.  
Seguido de dosis de carga de 5-FU 400mg/m<sup>2</sup> en bolo, día 1.  
Luego, 5-FU 1200mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua (dosis total 2400mg/m<sup>2</sup> en 46 hs).  
Repetir cada 2 semanas.

### FLOX

5-FU 500mg/m<sup>2</sup> en bolo, semanal por 6.  
Leucovorina 500mg/m<sup>2</sup>, semanal por 6.  
Oxaliplatino 85mg/m<sup>2</sup>, semanas 1, 3 y 5.  
Repetir cada 8 semanas.

### Capox

Oxaliplatino 130mg/m<sup>2</sup> en infusión de 2 hs, día 1.  
Capecitabina 1000mg/m<sup>2</sup> c/12 hs, días 1-14.  
Repetir cada 3 semanas.

### Capecitabina

Capecitabina 1250mg/m<sup>2</sup> c/12 hs, días 1-14.  
Repetir cada 3 semanas.

### LV5FU2 (de Gramont)

Leucovorina 400mg/m<sup>2</sup> en infusión de 2 hs, día 1.  
Seguido de dosis de carga de 5-FU 400mg/m<sup>2</sup> en bolo, día 1.  
Luego, 5-FU 1200mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua (dosis total 2400mg/m<sup>2</sup> en 46 hs).  
Repetir cada 2 semanas.

### FOLFIRI

Irinotecan 180mg/m<sup>2</sup> IV durante 90 minutos.  
Leucovorina 400mg/m<sup>2</sup> IV en paralelo a pasar en 2 horas.  
5-FU 400mg/m<sup>2</sup> en bolo seguido por  
5-FU en bomba de infusión continua (BIC) 2400mg/m<sup>2</sup> por 46 horas cada dos semanas.

### FOLFOXIRI

Oxaliplatino 85mg/m<sup>2</sup> día 1.  
Leucovorina 400mg/m<sup>2</sup> en 2 horas en paralelo.  
Irinotecan 165mg/m<sup>2</sup> día 1.  
5-FU 3200mg/m<sup>2</sup> en BIC de 48 horas.

### FOLFIRI más cetuximab

Cetuximab 400mg/m<sup>2</sup> día 1 seguido por 250mg/m<sup>2</sup> semanal o alternativamente 500mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas.  
Irinotecan 180mg/m<sup>2</sup> IV durante 90 minutos.  
Leucovorina 400mg/m<sup>2</sup> IV en paralelo a pasar en 2 horas.  
5-FU 400mg/m<sup>2</sup> en bolo seguido por



5-FU en bomba de infusión continua (BIC) 2400mg/m<sup>2</sup> por 46 horas cada dos semanas.

### **Bevacizumab**

Con esquema FOLFOX o FOLFIRI en dosis de 5mg/kg día 1 cada 14 días.

Con Xelox en dosis de 7,5 mg/kg día 1 cada 21 días.

### **mFOLFOX6 + Panitumumab**

Oxaliplatino 85m/m<sup>2</sup> en infusión de 2 hs, día 1.

Leucovorina 400mg/m<sup>2</sup> en infusión de 2 hs, día 1.

Seguido de dosis de carga de 5-FU 400mg/m<sup>2</sup> en bolo, día 1.

Luego, 5-FU 1200mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua (dosis total 2.400mg/m<sup>2</sup> en 46 hs).

Panitumumab 6mg/kg a pasar en 60 minutos día 1 cada 14 días.



## Capítulo 7

# Guías de anatomía patológica para el cáncer colorrectal

El examen anatomopatológico de los pólipos colorrectales resecaados por endoscopia y de las piezas de resección de los cánceres colorrectales es de suma importancia, ya que a partir del mismo se establecen recomendaciones de tratamiento y vigilancia de dichas lesiones.

Así como ocurre con la colonoscopia, un examen patológico de calidad resulta esencial; por lo cual, en este capítulo se presentarán los parámetros recomendados para un examen anatomopatológico de calidad tanto en el estudio de los pólipos colorrectales como en las resecciones quirúrgicas por cáncer colorrectal.

### 7.1 Recomendaciones

1- Es recomendable el uso de la clasificación de Viena, debido a la reproducibilidad de la misma, con un mínimo error inter e intraobservador.

La misma divide a las displasias (neoplasia) en: bajo grado (displasia leve y moderada) y alto grado (displasia severa).

Los términos adenocarcinoma intramucoso, intraepitelial o *in situ* pueden ser usados.

2- La definición de la OMS de adenocarcinoma es la siguiente: "invasión de células neoplásicas en la capa submucosa a través de la *muscularis mucosae*".

3- El informe anatomopatológico debe incluir la estadificación patológica TNM.

Puede ser usada la versión 5 o preferentemente la actual de 2009, versión 7; por ejemplo: pT4 N2 M1 (v7).

4- Se recomienda el uso de la clasificación OMS para adenomas: tubular, túbulo-veloso y veloso.

5- Se recomienda especial atención en las lesiones no polipoides, planas o deprimidas, debido a su asociación con cáncer (clasificación de París).

6- El patólogo debe consignar el estado de los márgenes en resecciones de lesiones polipoides. Un margen igual o menor a 1mm se considera comprometido (en lesiones polipoides que invaden la submucosa, por ejemplo).

El pedículo de un pólipo corresponde a la capa submucosa (ver anexo).

7- La subestadificación de un T1 (tumor que invade la submucosa) puede determinar la presencia de tumor residual y probabilidad de ganglios regionales comprometidos.

Para las lesiones no polipoides, es recomendada la estadificación de Kikuchi.

Para las lesiones pediculadas, la estadificación de Haggitt.

Los factores de alto riesgo de enfermedad residual son los siguientes: margen de resección igual o menor a 1mm, pobre diferenciación de la neoplasia o invasión linfática/vascular, los 3 deben ser informados.

Se recomienda el trabajo en equipo multidisciplinario.

En el caso que sea necesaria una resección quirúrgica, se recomienda una segunda opinión por otro patólogo experto en el tema, para evaluar los factores de riesgo.

8- El tamaño de las lesiones debe ser medida por el patólogo, preferentemente en mm sobre el



preparado histológico con hematoxilina y eosina. Si la lesión es grande, la medida es macroscópica y se realiza sobre el material fijado en formol. La única medida válida es la del patólogo. En el caso de infiltración de la submucosa, la medida puede ser en micrones, si es muy pequeña.

9- Se recomienda el trabajo multidisciplinario para consensuar medidas, algoritmos, tratamientos.

10- Los pólipos hiperplásicos son no neoplásicos y su resección es opcional. Todas las demás lesiones serratas deben ser resecadas, al igual que los adenomas tradicionales.

11- Todas las biopsias y lesiones identificadas en un programa de pesquisa deben ser informadas según un formulario. Las mismas tienen un rol relevante en el registro de cáncer colorrectal y en el programa de pesquisa.

12- La correlación entre el diagnóstico histológico de una biopsia y la resección de la pieza quirúrgica puede ser informada.

13- Un departamento de patología puede ser auditado en un programa de pesquisa de cáncer colorrectal en los siguientes puntos: número de ganglios linfáticos aislados, frecuencia de compromiso del margen circunferencial, frecuencia de invasión vascular extramural, perforación tumoral e invasión peritoneal.

14- Los patólogos incluidos en un programa de pesquisa no pueden informar lesiones de alto grado en más del 5% de las lesiones.

15- Se recomienda un curso anual de entrenamiento para los patólogos con el fin de mantener actualizado el tema y la calidad diagnóstica.

16- Es conveniente que los laboratorios participantes demuestren calidad técnica y acreditación permanente de sus servicios.

## 7.2 Clasificación de lesiones implicadas en la secuencia adenoma-carcinoma

El adenoma colorrectal es definido con una neoplasia epitelial, que puede graduarse en dos, según la recomendada clasificación de Viena: neoplasia de bajo o de alto grado (Kudo *et al.*, 2008). La variabilidad intra e interobservador con este sistema es baja (Tominaga *et al.*, 2009).

Los adenomas se clasifican en: tubulares, túbulo-vellosos y vellosos (OMS, 2000).

Un adenoma túbulo-velloso tiene que tener por lo menos un 20% de componente velloso.

Un adenoma velloso es aquel que tiene más del 80% de este componente.

Los adenomas avanzados que pueden presentar carcinomas son aquellos que miden igual o más de 10mm o los que presentan componente velloso.

### 7.2.1 Medida de los adenomas

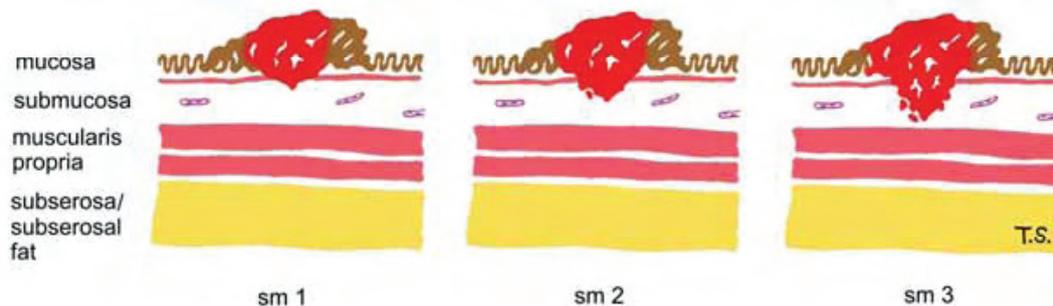
La medida de los pólipos debe ser realizada por el patólogo (Schoen, Gerber y Margulies, 1997), sobre el preparado histológico con hematoxilina y eosina –que es la forma más segura–, y debe consignarse en mm (idealmente), tomando el diámetro mayor de las lesiones.

La medida excluye el pedículo –si está presente–, y puede consignarse la distancia entre la mucosa normal y el margen de resección.

Cuando se trate de un pólipo mixto, sólo se mide el componente adenomatoso y, si el material viene fragmentado, puede usarse la medida del endoscopista.



Niveles de Kikuchi de infiltración de submucosa modificado por Nascimbeni *et al.*



Subestadificación de pT1 (Cooper *et al.*, 1998; Ueno *et al.*, 2004; Masaka *et al.*, 2006; Sakuragi *et al.*, 2003): Niveles de Kikuchi para lesiones no polipoides (Kikuchi *et al.*, 1995; Nasimbeni *et al.*, 2002). Nivel sm1: compromiso superficial de la submucosa, probabilidad de metástasis ganglionar en el 2% de los casos.

Nivel sm2: compromiso hasta la parte media de la capa submucosa, probabilidad de metástasis ganglionar en el 8% de los casos.

Nivel sm3: compromiso de la parte profunda de la capa submucosa con probabilidad de metástasis ganglionar en el 23% de los casos.

Se considera margen comprometido aquel igual o menor de 1mm.

Niveles de Haggitt de invasión de carcinomas polipoides



Para las lesiones pediculadas, se recomienda el uso de los niveles de invasión de Haggitt (Haggitt *et al.*, 1985; Quirke *et al.*, 2011).

Nivel 1: invasión de la submucosa, pero limitada a la cabeza del pólipo.

Nivel 2: invasión extendida al cuello del pólipo.

Nivel 3: invasión hasta la parte media del pedículo.

Nivel 4: invasión hasta la parte profunda del pedículo próxima a la muscular propia.

### 7.2.2 Adenomas no polipoides

Estas lesiones pueden ser planas (*Flat adenomas*) o deprimidas.

Los adenomas no polipoides corresponden a subtipos de diagnóstico endoscópico de neoplasia, de acuerdo a la clasificación de París (The Paris Clasificación, 2003; Susuki *et al.*, 2006; Kudo *et al.*, 2008; Soetikno *et al.*, 2008), que los divide en tipo IIa (lesiones escasamente elevadas, generalmente no miden más de 3mm), tipo IIb (completamente planos) y tipo IIc (lesiones deprimidas).

### 7.2.3 Adenoma serrato tradicional

Estas lesiones se caracterizan por presentar displasia arquitectural (configuración serrata) y displasia citológica (la misma de los adenomas tradicionales) (Longacre & Fenoglio-Preiser, 1990).

El comportamiento biológico es similar al de los adenomas tradicionales.

Se localizan preferentemente en el colon izquierdo, suelen ser pediculados y mayores de 10mm.

### 7.2.4 Pólipos mixtos

Se caracterizan por presentar 2 componentes bien definidos: un componente serrato (pólipo hiperplásico, lesiones serratas o adenoma serrato tradicional) y un componente adenomatoso tradicional (Jass *et al.*, 2006).

Estos pólipos deben ser resecaados en forma completa y se tiene que informar la medida del componente adenomatoso y el grado de neoplasia.

## 7.3 Grado de neoplasia: clasificación de Viena

La clasificación de Viena es la recomendada (Dixon, 2002). Puede usarse el término neoplasia de bajo o alto grado o el término displasia (en la clasificación de Viena revisada).

**Tabla 7.1. Adaptación de la clasificación de Viena revisada para la pesquisa del cáncer colorrectal** (Dixon MF 2002)

#### 1. SIN NEOPLASIA

Categoría 1 de Viena (negativo para neoplasia).

#### 2. NEOPLASIA DE BAJO GRADO EN MUCOSA

Categoría 3 de Viena (neoplasia de bajo grado en mucosa, adenoma de bajo grado, displasia de bajo grado).

Otra terminología comúnmente usada es displasia leve y moderada.

OMS: neoplasia intraepitelial de bajo grado.

#### 3. NEOPLASIA DE ALTO GRADO EN MUCOSA

Categoría de 4.1 a 4.4 de Viena: adenoma de alto grado/displasia, carcinoma no invasivo o también llamado carcinoma *in situ*, sospecha de carcinoma invasivo y carcinoma intramucoso.

Otra terminología comúnmente usada es displasia severa, neoplasia intraepitelial de alto grado.

OMS: neoplasia intraepitelial de alto grado.

TNM: pTis.

#### 4. CARCINOMA: invasión de submucosa y otras capas.

4a. Carcinoma limitado a submucosa. Categoría 5 de Viena (invasión de submucosa por el carcinoma).

TNM: pt1.

4b. Carcinoma más allá de submucosa TNM: pT2.



**Informe anatomopatológico del cáncer colorrectal: debe incluir (www.cap.org, 2009):**

- Sitio anatómico de la neoplasia.
- Tipo histológico.
- Parámetros que determinen el estadio tumoral local.
- Confirmación histopatológica de metástasis a distancia.

### 7.3.1 Localización anatómica

El colon se divide en 4 regiones anatómicas:

- 1- Colon derecho subdividido en: a- Ciego: de localización peritoneal y mide 6 x 9cm. b- Colon ascendente: de localización retroperitoneal, mide 15 a 20cm de longitud.
- 2- Colon transversal, longitud variable.
- 3- Colon izquierdo o descendente: de localización retroperitoneal, mide 10 a 15cm.
- 4- Colon sigmoideos: se origina en el mesosigma y termina en el recto.

El recto mide 16cm desde el margen anal medido con rectoscopio rígido (6ª edición del manual de AJCC/UICC, 2003).

El conducto anal mide 4cm desde el margen anal (1-2cm por encima de la línea dentada).

### 7.3.2 Tipo histológico

Clasificación OMS de carcinoma colorrectal (año 2000)

- Adenocarcinoma.
- Carcinoma medular.
- Adenocarcinoma mucinoso (coloide: >50% del tumor).
- Carcinoma con células en anillo de sello (>50% del tumor).
- Carcinoma de células escamosas (epidermoide).
- Carcinoma adenoescamoso.
- Carcinoma de células pequeñas (*small cell carcinoma-oat cell*).
- Carcinoma indiferenciado.
- Otros (por ej., carcinoma papilar).

Los carcinomas con mal pronóstico son: carcinomas de células pequeñas, carcinomas con células en anillo de sello y carcinomas mucinosos localizados en rectosigma en pacientes menores de 45 años. Los que tienen mejor pronóstico son: carcinomas medulares y aquellos carcinomas mucinosos con inestabilidad microsatelital (IMS).

#### Grado tumoral

Tradicionalmente se recomienda dividir el grado tumoral de la siguiente manera:

- Grado 1: bien diferenciado.
- Grado 2: semidiferenciado.
- Grado 3: poco diferenciado.
- Grado 4: indiferenciado.

El Colegio Americano de Patólogos recomienda dividir sólo en dos grupos, debido a que proveen valor pronóstico, son relativamente simples de graduar y son reproducibles:

- Bajo grado: bien diferenciados y semidiferenciados (Grados 1 y 2).
- Alto grado: poco diferenciados e indiferenciados (Grados 3 y 4).



### 7.3.3 Estadificación patológica del cáncer colorrectal

Se recomienda la utilización del sistema pTNM del AJCC/UICC 7ª edición, 2009. El prefijo “p” significa estadificación patológica del cáncer colorrectal.

#### Tumor primario (pT)

- pTX: el tumor primario no puede ser evaluado.
- pT0: no hay evidencias de tumor primario.
- pTis: carcinoma *in situ* (intraepitelial o intramucoso).
- pT1: tumor que invade la capa submucosa.
- pT2: tumor que invade la capa muscular propia.
- pT3: tumor que invade por debajo de la muscular propia comprometiendo la subserosa, el tejido pericólico no peritonealizado o el tejido perirrectal.
- pT4: pT4a: perforación del peritoneo visceral.  
pT4b: invasión tumoral directa a otros órganos o estructuras.

#### Ganglios linfáticos regionales (pN)

- pNX: no pueden ser evaluados.
- pN0: ganglios linfáticos regionales libres de metástasis.
- pN1: metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
- pN1a: 1 ganglio comprometido.
- pN1b: 2-3 ganglios comprometidos.
- pN1c: depósitos tumorales en la subserosa o en el tejido adiposo pericólico no peritonealizado o en el tejido adiposo perirrectal, sin compromiso de ganglios regionales.
- pN2: metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.
- pN2a: 4-6 ganglios comprometidos.
- pN2b: 7 o más ganglios comprometidos.

Especificar: número de ganglios linfáticos regionales examinados y número de ganglios linfáticos regionales comprometidos por metástasis.

#### Metástasis a distancia (pM)

- pMX: no puede ser evaluada.
- pM1: metástasis a distancia, especificar el sitio.
- pM1a: metástasis confinada a un órgano (hígado, pulmón, ovario, ganglios linfáticos no regionales).
- pM1b: metástasis en más de un órgano o en peritoneo.



## Estadios pTNM 7ª edición, 2009

Estadio 0	pTis	pN0	pM0
Estadio I	pT1	pN0	pM0
Estadio I	pT2	pN0	pM0
Estadio IIA	pT3	pN0	pM0
Estadio IIB	pT4 - pT4a	pN0	pM0
Estadio IIC	pT4b	pN0	pM0
Estadio IIIA	pT1, T2	pN1 a-b-c	pM0
Estadio IIIA	pT1	pN2a	pM0
Estadio IIIB	pT3, T4	pN1 a-b-c	pM0
Estadio IIIB	pT2, T3	pN2a	pM0
Estadio IIIB	pT1, T2	pN2b	pM0
Estadio IIIC	Cualquier T	pN2	pM0
Estadio IIIC	pT4a	pN2a	pM0
Estadio IIIC	pT4b	pN1-2	pM0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	pM1
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	pM1a
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	pM1b

Sobin *et al.*, TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edition, 2009.

### 7.3.4 Definición de carcinoma *in situ*

Se recomienda el uso de la terminología carcinoma intraepitelial (incluye *in situ* e intramucoso).

El pTis incluye la presencia de células neoplásicas malignas confinadas a la membrana basal de las glándulas como a aquellas que invaden la lámina propia (este patrón es denominado intramucoso).

La mucosa colónica es biológicamente única, ya que no contiene vasos linfáticos y, por lo tanto, no se producen metástasis en ganglios linfáticos cuando sólo está comprometida la capa mucosa.

### 7.3.5 Ganglios linfáticos: categoría pN

- Se recomienda la evaluación de por lo menos 12 a 15 ganglios linfáticos regionales.
- Los ganglios deben seccionarse por la mitad siguiendo el eje longitudinal.
- Deben incluirse las dos hemisecciones o el ganglio *in toto* para el estudio histopatológico, en especial cuando son macroscópicamente negativos.
- Pueden utilizarse métodos de clarificación para localizar los ganglios (su uso es opcional cuando no se encuentra la cantidad mínima de ganglios linfáticos regionales, 12 a 15).
- Los ganglios regionales deben ser incluidos por separado de los alejados del sitio tumoral, ya que una metástasis a nivel de estos últimos debe ser clasificada como pM1.
- En el examen microscópico debe consignarse –si existieran–: medida de la metástasis, invasión de linfáticos aferentes, invasión de la cápsula e invasión del tejido adiposo periganglionar.
- Todo nódulo neoplásico extraparietal con límites circunscriptos de cualquier medida debe ser considerado como un ganglio positivo y debe incluirse en la categoría pN.
- Micrometástasis se define como depósitos de tumor menores de 2mm en un ganglio linfático.
- Focos histológicos de tumor detectados con técnicas de rutina con hematoxilina y eosina que midan menos de 2mm y más de 0,2mm deben categorizarse como pN1.
- Las células tumorales aisladas o pequeños grupos tumorales menores de 0,2mm se categorizan como pN0 (son detectados en ganglios centinelas con técnicas inmunohistoquímicas o PCR y su significado pronóstico es aún desconocido).
- No se recomienda el uso de rutina de técnicas inmunohistoquímicas con citokeratinas o antígenos tumorales asociados (CEA) para el diagnóstico de células tumorales aisladas.
- No se recomienda el uso de rutina de PCR para identificar células neoplásicas.



### 7.3.6 Metástasis a distancia: categoría pM

- Se define como depósitos de tumor en ganglios linfáticos no regionales o a tejidos u órganos alejados del tumor primario (pM1).
- Un líquido peritoneal positivo también debe ser considerado pM1.
- Las lesiones satélites a nivel de la mucosa o submucosa no se consideran metástasis, pero deben ser consignadas en el informe histopatológico.

## 7.4 TNM. Descripción

### Tumor primario múltiple: pT(m)NM

Significa la presencia de múltiples tumores primarios en un solo sitio anatómico.

### Tumor residual: categoría pR

- El tumor remanente posterior a un tratamiento (radioterapia, quimioterapia o tratamiento combinado) es categorizado con la letra "y", que significa estatus del tumor postratamiento.
- El tumor remanente posterior a una resección quirúrgica primaria (margen proximal, distal o circunferencial comprometido por tumor en el examen microscópico) se categoriza como "R":
  - pRX: presencia de tumor residual no puede demostrarse.
  - pR0: ausencia de tumor residual.
  - pR1: tumor residual microscópico.
  - pR2: tumor residual macroscópico.

### Tumor recurrente (prTNM)

Es la recurrencia local después de un intervalo libre de enfermedad posterior a una resección quirúrgica del tumor, generalmente a nivel del segmento proximal de la anastomosis en intestino delgado (por ej., rpT1).

### Márgenes de resección

Los márgenes de resección de la pieza quirúrgica de un cáncer colónico son los siguientes:

- Proximal.
- Distal.
- Circunferencial o radial (CRM): éste representa el margen retroperitoneal. Sólo colon transverso y sigmoides están recubiertos en su totalidad por serosa peritoneal. Colon ascendente, descendente y parte superior del recto están incompletamente revestidos por peritoneo.
- Cuando un tumor se encuentra a 5cm de los márgenes proximal y distal: la recurrencia tumoral a nivel de la anastomosis es muy rara.
- El margen circunferencial debe informarse como positivo cuando la extensión del tumor en profundidad en relación al límite es de 0 a 1mm en el examen microscópico.
- Cuando el margen circunferencial es mayor de 1mm, la probabilidad de recurrencias locales es del 3% (cuando el CRM es de 0-1mm, las recurrencias locales son del 25%).
- Los márgenes circunferenciales son relevantes en los tumores de colon transverso y sigmoides localizados en el borde antimesentérico.
- Los márgenes circunferenciales deben ser teñidos con tinta china en el momento de realizar la macroscopia.
- Cuando los tumores de esta localización se ubican en el borde mesentérico, los márgenes circunferenciales no son relevantes.
- Evaluar y consignar el compromiso del margen circunferencial es fundamental porque requiere tratamiento adyuvante.



### Factores pronósticos independientes

- Invasión venosa: factor pronóstico adverso.
- Invasión linfática: factor pronóstico adverso.
- Invasión perineural: factor pronóstico adverso.
- El Colegio Americano de Patólogos recomienda realizar por lo menos 3 tacos del tumor primario, pero lo óptimo serían “5 tacos” (la probabilidad de hallar invasión angiolinfática en la periferia tumoral con 5 tacos es del 96%, mientras que con 2 tacos es sólo del 56%).
- Configuración del borde tumoral:
  - Patrón infiltrativo o irregular es indicador de peor pronóstico, se asocia a infiltración perineural y puede predecir metástasis hepáticas.
  - Patrón de crecimiento expansivo (crecimiento por empuje).
  - “*Budding*” o desdiferenciación focal en las zonas periféricas del tumor: predice metástasis ganglionares o riesgo de recurrencia en cánceres rectales T1 o T2 luego de una resección local transanal.
- Infiltrado linfocitario peritumoral: sería un indicador pronóstico favorable.
- Linfocitos intratumorales (TILs): se asocian a cánceres colorrectales con inestabilidad microsatelital y son indicadores pronósticos favorables, especialmente cuando hay 3 o más por cada campo de alto poder.

### Factores moleculares: determinación inmunohistoquímica de Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

La marcación se realiza con un anticuerpo EGFR. La tinción debe ser de membrana e involucrar a más del 1% de las células neoplásicas.

La interpretación de la reactividad se realiza mediante un score de 0 a 3+:

- Score 0: no reactivo.
- Score 1+: positivo débil. La reactividad es débil a nivel de la membrana citoplasmática, citoplasma o ambos.
- Score 2+: Positivo moderado. La reactividad es a nivel de la membrana citoplasmática, puede ser completa (formando una línea circular) o incompleta. Puede haber reactividad intracitoplasmática.
- Score 3+: positivo intenso. La tinción marrón es intensa y generalmente completa. No se observa reactividad intracitoplasmática.

### Inmunohistoquímica para proteínas reparadoras: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

Todas se informan de la siguiente manera:

- Positividad nuclear intacta en las células tumorales.
- Pérdida de la positividad nuclear en las células tumorales.

### Análisis mutacionales:

Análisis mutacional de BRAF V600E:

- Mutación BRAF detectada.
- Mutación BRAF no detectada (alelo BRAF *wild type*).

Análisis mutacional de K-ras:

- Mutación K-ras detectada (especificar mutación).
- Mutación K-ras no detectada (alelo K-ras *wild type*).



## Bibliografía

Cooper, H. S.; Deppisch, L. M.; Kahn, E. I.; Lev, R.; Manley, P. N.; Pascal, R. R.; Qizilbash, A. H.; Rickert, R. R.; Silverman, J. F. & Wirman, J. A. (1998). Pathology of the malignant colorectal polyp, *Hum.Pathol.*, vol. 29, N° 1, pp. 15-26.

Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December 2003 on Cancer Screening (2003/878/EC). OJ L 327 (16 December 2003) Office for Official Publications of the European Communities; 34-38.

Deinlein, P.; Reulbach, U.; Stolte, M. & Vieth, M. (2003). [Risk factors for lymphatic metastasis from pT1 colorectal adenocarcinoma], *Pathologe*, vol. 24, N° 5, pp. 387-393.

Dixon, M. F. (2002). Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited, *Cut*, vol. 51, N° 1, pp. 130-131.

Eon, Y.; Le Douy, J. Y.; Lamer, B.; Battini, J. & Bretagne, J. F. (2006). Quality and completeness of histopathology reports of rectal cancer resections. Results of an audit in Brittany, *Gastroenterol.Clin. Biol.*, vol. 30, N° 2, pp. 235-240.

Fenger, C.; Bak, M.; Kronborg, O. & Svanholm, H. (1990). Observer reproducibility in grading dysplasia in colorectal.

Ferlay, J.; Shin, H.R.; Bray, F.; Forman, D.; Mathers, C.; Parkin, D.M. (2010). GLOBOCAN, 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase N° 10 [Internet]. International Agency for Research on Cancer, Lyon.

Haggitt, R. C.; Glotzbach, R. E.; Soffer, E. E. & Wruble, L. D. (1985). Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy, *Gastroenterology*, vol. 89, N° 2, pp. 328-336.

Hardcastle, J. D.; Chamberlain, J. O.; Robinson, M. H.; Moss, S. M.; Amar, S. S.; Balfour, T. W.; James, P. D.; Mangham, C. M. (1996). Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 348(9040):1472-1477.

Jass, J. R.; Baker, K.; Zlobec, I.; Higuchi, T.; Barker, M.; Buchanan, D. & Young, J. (2006). Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a 'fusion' pathway to colorectal cancer, *Histopathology*, vol. 49, N° 2, pp. 121-131.

Kikuchi, R.; Takano, M.; Takagi, K.; Fujimoto, N.; Nozaki, R.; Fujiyoshi, T. & Uchida, Y. (1995). Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines, *Dis. Colon Rectum*, vol. 38, N° 12, pp. 1286-1295.

Kudo, S.; Lambert, R.; Allen, J. I.; Fujii, H.; Fujii, T.; Kashida, H.; Matsuda, T.; Mori, M.; Saito, H.; Shimoda, T.; Tanaka, S.; Watanabe, H.; Sung, J. J.; Feld, A. D.; Inadomi, J. M.; O'Brien, M. J.; Lieberman, D. A.; Ransohoff, D. F.; Soetikno, R. M.; Triadafilopoulos, G.; Zauber, A.; Teixeira, C. R.; Rey, J. F.; Jaramillo, E.; Rubio, C. A.; Van, G. A.; Jung, M.; Vieth, M.; Jass, J. R.; Hurlstone, P. D. (2008). Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc* 68(4 Suppl): S3-S47.

Longacre, T. A. & Fenoglio-Preiser, C. M. (1990). Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia, *Am.J.Surg.Pathol.*, vol. 14, N° 6, pp. 524-537.

Masaki, T.; Matsuoka, H.; Sugiyama, M.; Abe, N.; Sakamoto, A. & Atomi, Y. (2006). Actual number of tumor budding as new tool for the individualization of treatment of T1 colorectal carcinomas, *J.Gastroenterol.Hepatol.*, vol. 21, N° 7, pp. 1115-1121.



Masaki, T.; Matsuoka, H.; Sugiyama, M.; Abe, N.; Sakamoto, A.; Atomi, Y. (2006). Actual number of tumor budding as a new tool for the individualization of treatment of T1 colorectal carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol* 21(7):1115-1121.

Nascimbeni, R.; Burgart, L. J.; Nivatvongs, S.; Larson D. R. (2002). Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 45(2):200-206.

Perry, N.; Broeders, M.; de Wolf, C.; Tornberg, S.; Holland, R. & von Karsa, L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition—summary document. *Annals of Oncology* 19: 614–622, 2008

Quirke, P.; Risio, M.; Lambert, R.; von Karsa, L.; Vieth, M. *Virchows Arch* (2011) 458:21-30.

Sakuragi, M.; Togashi, K.; Konishi, F.; Koinuma, K.; Kawamura, Y.; Okada, M.; Nagai, H. (2003). Predictive factors for lymph node metastasis in T1 stage colorectal carcinomas. *Dis Colon Rectum* colorectal carcinomas. *Dis Colon Rectum* 46(12):1626-1632.

Schoen, R. E.; Gerber, L. D.; Margulies, C. (1997). The pathologic measurement of polyp size is preferable to the endoscopic estimate. *Gastrointest Endosc* 46(6):492-496.

Sobin, L. H.; Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (eds.). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th edition, 2009, Wiley-Blackwell.

The Paris Classification (2003). The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 58 (6 Suppl):S3–S43.

Tominaga, K.; Fujinuma, S.; Endo, T.; Saida, Y.; Takahashi, K.; Maetani, I. (2009). Efficacy of the revised Vienna classification for diagnosing colorectal epithelial neoplasias. *World J Gastroenterol* 15(19):2351-2356.

Ueno, H.; Mochizuki, H.; Hashiguchi, Y.; Shimazaki, H.; Aida, S.; Hase, K.; Matsukuma, S.; Kanai, T.; Kurihara, H.; Ozawa, K.; Yoshimura, K.; Bekku, S. (2004). Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 127(2):385-394.

WHO (2000). Pathology and genetics of tumours in the digestive system. Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton, S. R.; Aaltonen, L. A. (eds.), *World health organization international histological classification of tumours*. IARC, Lyon, pp. 105-119.



## Capítulo 8

# Estado de situación del diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal. Recursos tecnológicos y humanos de los hospitales públicos de la Argentina

### 8.1 Consideraciones metodológicas

El presente diagnóstico fue elaborado a partir de los datos recabados por la **Encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR**.<sup>1</sup> La misma fue aplicada a los hospitales públicos de la Argentina con capacidad de realizar estudios de detección de cáncer colorrectal.

La delimitación del universo de estudio se construyó consultando a los referentes provinciales del INC, a especialistas en endoscopia y a jefes de servicio de gastroenterología o cirugía de hospitales públicos de referencia. Se seleccionaron 112 hospitales con las características pertinentes para la aplicación de la encuesta. El relevamiento alcanzó una cobertura de casi el 90%, realizándose sobre 100 hospitales de las 24 jurisdicciones de la Argentina.

La aplicación de la encuesta asimismo requirió de diversas estrategias: cuestionarios destinados a referentes provinciales, que relevaron información a nivel provincial, y cuestionarios destinados a directores de hospital o jefes de los servicios involucrados, que relevaron la información a nivel de cada hospital.

Es importante advertir que los datos aquí presentados son aproximados debido al proceso de selección de los casos (recurriendo a informantes clave) y al porcentaje de respuesta obtenido en la aplicación del cuestionario. Para realizar un estudio más completo, deberán relevarse la totalidad de los hospitales del país y analizar en profundidad cada jurisdicción en particular.

**El presente diagnóstico busca conocer el estado de situación de los recursos tecnológicos y los recursos humanos que intervienen en la detección, el diagnóstico y el tratamiento del CCR. Debido a la ausencia de un programa nacional y de programas provinciales, el relevamiento de información se realizó con base en las acciones y situación actual de los hospitales públicos de la Argentina con capacidad de diagnosticar y tratar la enfermedad.**

### 8.2 Antecedentes en campañas y programas para la prevención del CCR

En la Argentina no existe en la actualidad un programa nacional o programas provinciales implementados que coordinen las acciones referidas a la prevención, al diagnóstico y/o al tratamiento del cáncer colorrectal.

1. Ver modelo de encuesta en anexo 6.3.



Han surgido iniciativas en diversas localidades y provincias, con distinto alcance y objetivos según el caso:

- En la **Ciudad de Buenos Aires** se han implementado campañas de prevención del cáncer colorrectal en diversas oportunidades, han sido fundamentalmente iniciativas del Hospital de Gastroenterología “Dr. Carlos Bonorino Udaondo” en coordinación con otros hospitales y organizaciones de la sociedad civil. Estas campañas han consistido en la invitación, por diversos medios, a la población de 50 a 75 años, con riesgo promedio de padecer CCR, a la realización del test inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal seguido de colonoscopia en los casos de resultado positivo.

Asimismo, en 2007 se creó, mediante la resolución N° 1.738 - MSGC, el Programa de prevención del cáncer colorrectal en población de riesgo de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, dependiente de la Dirección General de Atención Integral de la Salud del Ministerio de Salud de la Ciudad. Sin embargo, este programa nunca contó con un presupuesto asignado ni llegó a ejecutarse en la jurisdicción.

- En la **Provincia de Buenos Aires**, en marzo de 2011, se creó el Programa PROVIDA, dependiente de la Dirección de Medicina Preventiva del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Se trata de un programa piloto que utiliza el test inmunoquímico como método de detección en población de 50 a 70 años, con una frecuencia anual. Su alcance y resultados no son conocidos.
- En **Entre Ríos**, en marzo de 2011, el Ministerio de Salud provincial aprobó la creación de un Programa para la prevención y diagnóstico precoz del cáncer colorrectal en articulación con la Federación Argentina de Gastroenterología –FAGE–. Se trata de un programa piloto para población de 50 a 70 años de la localidad de Diamante. Se utiliza como método de pesquisa el test inmunoquímico. Se desconocen aún los resultados.
- En **Misiones**, en agosto de 2011, se desarrollaron las jornadas sobre prevención del cáncer de colon, organizadas por el Ministerio de Salud de Misiones y el Hospital Dr. Ramón Madariaga. Estas jornadas contaron con disertaciones dirigidas a profesionales de la salud de la provincia y con charlas y actividades abiertas a la comunidad. Actualmente se está planificando un Programa provincial para la prevención y detección temprana del CCR con el asesoramiento del INC.

Por otra parte, cabe destacar que se han realizado algunas acciones de promoción y prevención del cáncer colorrectal en Corrientes, La Pampa, Jujuy, Buenos Aires, Río Negro y San Luis. Estas acciones han comprendido generalmente campañas de difusión en medios de comunicación y capacitaciones a profesionales de la salud. Se han realizado mediante la articulación de direcciones o áreas ministeriales, universidades y organizaciones de la sociedad civil.

Los antecedentes de programas y campañas de prevención y detección temprana de CCR son escasos, de implementación muy reciente en su mayoría y heterogéneos en sus objetivos y procedimientos.

Los referentes de los servicios de gastroenterología y cirugía de los distintos hospitales consultados para el presente estudio manifestaron la dificultad que supone la ausencia de una política unificada y consensuada para la prevención, detección y tratamiento de la enfermedad.

## 8.3 Disponibilidad de recursos para la pesquisa y diagnóstico de CCR

### 8.3.1 TSOMF (Test de Sangre Oculta en Materia Fecal)

Como se indica en el capítulo 3.4 (Prevención y detección temprana en grupos de riesgo promedio), uno de los métodos de pesquisa aconsejados para la población con riesgo promedio de padecer CCR es el Test de Sangre Oculta en Materia Fecal (TSOMF); éste puede llevarse a cabo mediante el test de guayaco



o el test inmunohistoquímico, que son los que cuentan con la validación científica correspondiente. En todas las provincias de Argentina los hospitales cuentan con reactivos para las pruebas de sangre oculta<sup>2</sup>.

La evidencia<sup>3</sup> sugiere que el test con mayor aceptación entre la población y que requiere menor número de colonoscopias por reducir los falsos positivos es el test inmunoquímico; sólo 11 jurisdicciones cuentan con los reactivos (mencionan utilizar el test inmunoquímico pero también guayaco y bencidina). El resto de las jurisdicciones sólo utiliza los reactivos guayaco y bencidina. Como se indica en la tabla 1.

**Tabla 1. Tipos de pruebas de sangre oculta utilizadas en jurisdicciones de la Argentina**

Jurisdicciones donde se utiliza el test inmunoquímico	Jurisdicciones que utilizan otros test: guayaco y bencidina
Buenos Aires	Catamarca (sólo bencidina)
CABA	Córdoba
Chaco	Corrientes
Chubut	Formosa
Entre Ríos	Jujuy (sólo bencidina)
La Pampa	La Rioja (sólo bencidina)
Río Negro	Misiones
Salta	Neuquén
Santa Cruz	San Juan (sólo bencidina)
Santa Fe	Tierra del Fuego
Santiago del Estero	Tucumán

Fuente: elaboración propia con base en los datos de la encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR.

Entre las jurisdicciones cuyos hospitales públicos utilizan otros test (guayaco y bencidina), La Rioja, Jujuy, San Juan y Catamarca mencionan utilizar únicamente bencidina. Este reactivo está desaconsejado para la detección de sangre oculta en materia fecal, ya que no cuenta con la evidencia científica que avale su uso en pesquisa del cáncer colorrectal.

### 8.3.2 Colonoscopia

La colonoscopia permite detectar CCR en fases iniciales y también identificar y resear pólipos adenomatosos –lesiones precursoras del CCR–. Es uno de los exámenes más sensibles y eficaces y el método complementario de estudio ineludible en caso de examen de tamizaje primario (por ej.: test de sangre oculta) positivo.

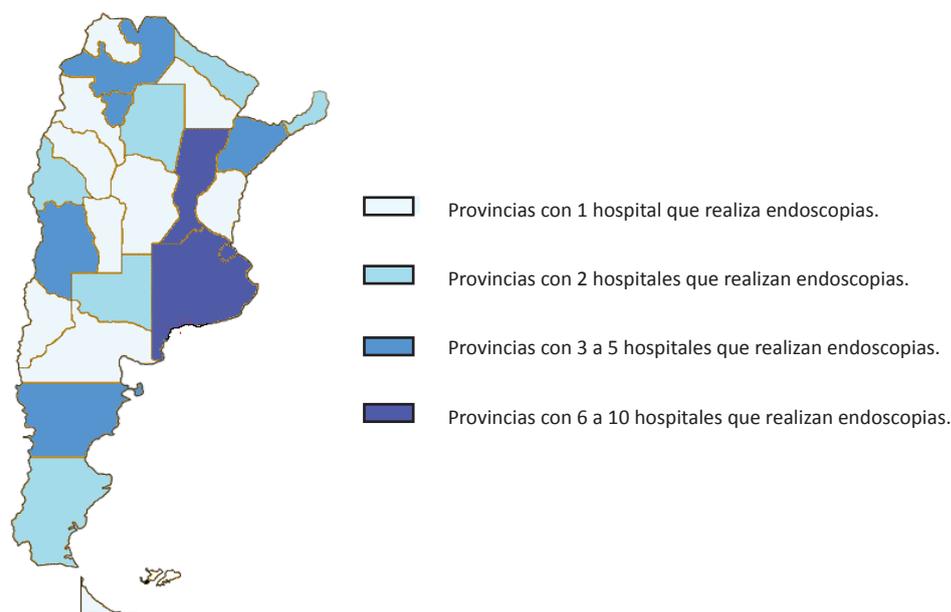
En relación con la capacidad de realizar colonoscopias, todas las provincias cuentan con equipamiento; sin embargo, existen diferencias en cuanto a la accesibilidad, utilización y concentración o dispersión geográfica en su localización.

2. No contamos con esta información para las provincias de San Luis y Mendoza.

3. “Las pruebas inmunoquímicas para detectar sangre en la materia fecal (SOMFi) son más sensibles y específicas que las pruebas de guayaco, debido a que responden sólo a la hemoglobina humana y no detectan hemoglobina de origen animal, por lo cual no requieren dieta previa, lo que incrementa considerablemente su aceptación”, capítulo 3.4 del presente informe.



Figura 1. Provincias de la Argentina según cantidad de hospitales con disponibilidad de colonoscopios<sup>4</sup>



Fuente: elaboración propia con base en los datos de la encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR.

Como puede observarse en la figura 1, sólo las provincias de Santa Fe y Buenos Aires cuentan con más de 6 hospitales con capacidad de realizar endoscopias bajas, mientras que 10 provincias sólo poseen un hospital con el equipamiento requerido. Sin embargo, es necesario analizar esta información en función de la población objetivo, es decir, la población de riesgo promedio,<sup>5</sup> sin cobertura de salud, para cada una de las provincias de la Argentina, y comparar luego la capacidad actual con los requerimientos o demanda de cada población.

En este sentido la tabla 2 detalla la población de riesgo promedio en el rango de 50-74 años (rango etario recomendado en un programa de pesquisa de CCR) en cada provincia de la Argentina y el porcentaje de esas personas sin cobertura de salud en cada una de ellas. Este indicador permite evaluar el impacto de este procedimiento en el sector público, donde el porcentaje total del país de personas entre 50 y 74 años sin cobertura de salud es del 35,8%.

4. Sólo se registran hospitales con equipamiento en funcionamiento. En las provincias de Buenos Aires, Córdoba, Entre Ríos y Neuquén esta información es aproximada ya que no se han podido relevar todos los hospitales seleccionados.

5. La cantidad de colonoscopias a realizarse será la suma de las colonoscopias indicadas en la población de riesgo promedio luego de un TSOH positivo y las colonoscopias indicadas para los grupos de riesgo aumentado, sin embargo este último número no es posible de estimar debido a que no hay prácticamente información disponible.



**Tabla 2. Población objetivo total y sin cobertura de salud del programa de detección temprana (50-74 años) en las distintas jurisdicciones de la Argentina**

Jurisdicción	Población total 50-74 años	% población sin cobertura
CABA	701.432	20,0
BUENOS AIRES	2.734.178	38,2
CATAMARCA	49.112	29,5
CÓRDOBA	611.988	33,7
CORRIENTES	135.830	48,5
CHACO	135.314	49,1
CHUBUT	64.027	34,7
ENTRE RÍOS	211.708	35,6
FORMOSA	62.907	51,7
JUJUY	85.522	41,5
LA PAMPA	57.808	35,0
LA RIOJA	40.971	26,7
MENDOZA	293.953	39,4
MISIONES	121.788	48,3
NEUQUÉN	64.442	41,9
RÍO NEGRO	90.276	42,8
SALTA	146.923	45,3
SAN JUAN	106.826	37,9
SAN LUIS	61.551	41,4
SANTA CRUZ	27.526	25,5
SANTA FE	604.955	28,2
SANTIAGO DEL ESTERO	116.289	46,3
TUCUMÁN	209.250	33,6
TIERRA DEL FUEGO	10.601	31,4
<b>TOTAL DEL PAÍS</b>	<b>6.745.177</b>	<b>35,8</b>

Fuente: elaboración propia con base en los datos del Censo 2010 (INDEC).

Existen diferentes modelos matemáticos de microsimulación de pesquisa del CCR que se utilizan para estimar los años de vida ganados, comparados con la ausencia de tamizaje y el número de colonoscopias requeridas (medidor de recurso y riesgo de complicaciones) para las diferentes opciones de pesquisa. El objetivo es identificar las estrategias más recomendables, con un beneficio clínico similar y un uso eficiente de los recursos endoscópicos.

Así, el modelo de microsimulación MISCAN-Colon (Microsimulation Screening Analysis-Colon) permite calcular el número de procedimientos colonoscópicos requeridos en un programa de pesquisa de CCR (Wilschut *et al.*, 2011).

La estimación es que deben realizarse 49 colonoscopias anuales por cada 1.000 individuos de 45 a 80 años, utilizando una estrategia de SOMFi anual con un punto de corte de detección de hemoglobina de 50ng/ml.

Tomando en cuenta este modelo, en la Argentina el requerimiento de colonoscopias por año para un programa con test de sangre oculta en materia fecal inmunoquímico anual se observa en la tabla 3.



Tabla 3. Número de colonoscopios y requerimiento de colonoscopias según jurisdicción en un programa de detección temprana con test inmunoquímico anual para población sin cobertura

Modelo MISCAN-colon (Zauber *et al.*, 2008, Wilschut *et al.*, 2011)

Jurisdicción	Población sin cobertura (50 - 74 años)	Colonoscopias requeridas por año*	Cantidad de colonoscopios en la actualidad**	Colonoscopias requeridas por año por colonoscopio***	Colonoscopias por día, por colonoscopio****
BUENOS AIRES	726.171	35.582,4	23	1.547,1	7,7
CABA	76.674	3.757,0	18	208,7	1,0
CATAMARCA	13.308	652,1	1	652,1	3,3
CHACO	59.660	2.923,3	1	2.923,3	14,6
CHUBUT	17.782	871,3	4	217,8	1,1
CÓRDOBA	138.204	6.772,0	1	6.772,0	33,9
CORRIENTES	52.210	2.558,3	3	852,8	4,3
ENTRE RÍOS	50.291	2.464,3	1	2.464,3	12,3
FORMOSA	29.638	1.452,3	2	726,1	3,6
JUJUY	30.286	1.484,0	3	494,7	2,5
LA PAMPA	12.927	633,4	2	316,7	1,6
LA RIOJA	10.721	525,3	1	525,3	2,6
MENDOZA	81.225	3.980,0	4	995,0	5,0
MISIONES	47.459	2.325,5	2	1.162,7	5,8
NEUQUÉN	24.033	1.177,6	2	588,8	2,9
RÍO NEGRO	28.167	1.380,2	2	690,1	3,5
SALTA	55.295	2.709,5	3	903,2	4,5
SAN JUAN	33.306	1.632,0	5	326,4	1,6
SAN LUIS	19.454	953,2	1	953,2	4,8
SANTA CRUZ	4.895	239,9	2	119,9	0,6
SANTA FE	115.296	5.649,5	7	807,1	4,0
SANTIAGO	44.637	2.187,2	4	546,8	2,7
TIERRA DEL FUEGO	3.216	157,6	1	157,6	0,8
TUCUMÁN	54.438	2.667,5	3	889,2	4,4
<b>TOTAL</b>	<b>1.729.293</b>	<b>84.735,4</b>	<b>96</b>	<b>882,7</b>	<b>4,4</b>

Fuente: elaboración propia con base en los datos del Censo 2010 y de la encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR.

Estimación de requerimientos de colonoscopia:

1. Janneke A. Wilschut; J. Dik F. Habbema; Monique E. van Leerdam; Lieke Hol; Iris Lansdorp-Vogelaar; Ernst J. Kuipers; Marjolein van Ballegooijen; Fecal Occult Blood Testing When Colonoscopy Capacity is Limited. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011; 103(23):1741-1751.
2. Ann G. Zauber, PhD; Iris Lansdorp-Vogelaar, MS; Amy B. Knudsen, PhD; Janneke Wilschut, MS; Marjolein van Ballegooijen, MD, PhD; and Karen M. Kuntz, ScD; Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008; 149:659-669.

\***Colonoscopias requeridas:** se obtienen considerando el modelo citado que estima un requerimiento de 49 colonoscopias anuales cada 1.000 personas. Si bien el rango etario de la población objetivo difiere entre el modelo citado y la información de la tabla (rango estipulado para el programa), se considera igualmente útil para el análisis, ya que las colonoscopias requeridas al año se calculan sobre una base de 1.000 personas con la estrategia de mayor requerimiento endoscópico.



**\*\*Colonoscopios en la actualidad:** refiere a la cantidad de colonoscopios en funcionamiento informados en las encuestas realizadas. Cabe destacar que más de la mitad de los equipos son videocolonoscopios convencionales, un 20% son fibrocolonoscopios, sólo un 7% son sigmoideoscopios flexibles y el 17% restante son videocolonoscopios con magnificación.

**\*\*\* Colonoscopias requeridas por año por colonoscopio:** se calculan dividiendo las colonoscopias anuales requeridas por la cantidad de colonoscopios.

**\*\*\*\* Colonoscopias por día, por colonoscopio:** se asume mediante un funcionamiento de los colonoscopios de 200 días por año.

En la tabla 3 puede observarse que en 6 jurisdicciones los colonoscopios deberían realizar 5 o más colonoscopias por día, y dentro de este grupo en Chaco, Córdoba y Entre Ríos deben realizar más de 10 colonoscopias diarias para llegar a cubrir los requerimientos de las respectivas poblaciones. Esta situación indica que el equipamiento sería insuficiente en muchas provincias; sin embargo, debe advertirse que el relevamiento en Buenos Aires, Córdoba y Entre Ríos fue incompleto, por lo que no podría certificarse la falta de equipamiento en estas jurisdicciones.

En Catamarca, por el contrario, si bien hay un colonoscopio que brindaría cobertura suficiente a la población, la referente provincial informó que en muchas ocasiones el equipo no está en funcionamiento.

El modelo utilizado para el cálculo de las colonoscopias necesarias en una población está basado en un rango etario muy amplio, en la implementación anual del TSOMFi y en un corte de hemoglobina de 50ng/ml. Estas variables pueden ajustarse a la situación de los recursos de cada población. Al reducir el rango etario, baja el número de colonoscopias, y si se determina un corte de hemoglobina de 75 ng/ml, esta cantidad puede ser todavía menor.<sup>6</sup> Los datos presentados *ut supra* corresponden a la situación ideal de una capacidad de colonoscopias ilimitada.

Un Programa Nacional para la prevención y el control del CCR deberá reforzar el equipamiento en algunos hospitales, pero también deberá atender otros elementos que inciden de forma determinante en la accesibilidad de las personas a los estudios:<sup>7</sup> el uso o aprovechamiento del equipamiento y su ubicación geográfica.

En relación con el primer punto, sólo 6 provincias tienen en funcionamiento sus equipos un promedio de 30 hs semanales o más, 8 lo hacen entre 20 y 25 hs semanales y 7 provincias tienen en promedio los equipos funcionando entre 10 y 15 hs semanales.<sup>8</sup> De esto se desprende que habría una subutilización de los recursos con una menor realización de colonoscopias de lo que posibilitaría el equipamiento disponible.

Por otro lado, en 14 provincias los hospitales que realizan los estudios se encuentran en la capital de la provincia y, en el caso de Catamarca, Córdoba, Chaco, Entre Ríos, Jujuy, La Rioja, Neuquén, Río Negro, San Luis y Tierra del Fuego, además, el equipamiento está concentrado en un solo hospital.

## Recursos humanos para colonoscopia

Los médicos que realizan las colonoscopias varían en cantidad, dedicación horaria y especialidad en cada una de las provincias.

En la tabla 4 se muestra el número de médicos que realizan colonoscopias y la dedicación horaria por jurisdicción.

6. En el modelo presentado para un corte de hemoglobina de 75ng/ml y un rango de edad de 50 a 80 años, el número de colonoscopias anuales cada 1.000 personas es de 36.

7. Las consideraciones referidas a los recursos humanos, claramente vinculadas a este desarrollo, se presentan más adelante.

8. No contamos con información en este ítem de las provincias de Río Negro y Jujuy.



**Tabla 4. Cantidad de médicos que realizan colonoscopias y dedicación horaria según jurisdicción<sup>9</sup>**

Jurisdicción	Cantidad de Médicos	Hs semanales promedio <sup>1</sup>
Buenos Aires	58	24
CABA	71	23,9
Catamarca	2	25
Chaco	11	20
Chubut	9	30
Córdoba	11	20,5
Corrientes	7	40
Entre Ríos	5	20
Formosa	10	32
Jujuy	4	30
La Pampa	3	15
La Rioja	2	30
Misiones	6	26,7
Neuquén	2	20
Río Negro	7	33,3
San Juan	11	36
San Luis	2	30
Santa Cruz	2	40
Santa Fe	35	33,3
Santiago del Estero	5	20
Tierra del Fuego	2	20
Tucumán	33	30
<b>Total</b>	<b>298</b>	<b>27,3</b>

Fuente: elaboración propia con base en los datos de la encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR.

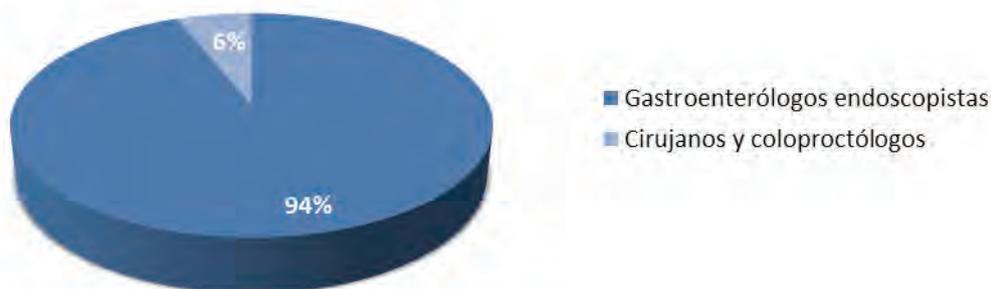
Con respecto a la carga horaria de los profesionales médicos, puede observarse que en 11 jurisdicciones es menor a 30 hs semanales mientras que en las restantes es igual o mayor.

En cuanto a las especialidades de los médicos que realizan colonoscopias, casi el 95% se definieron como gastroenterólogos, médicos endoscopistas o gastroenterólogos endoscopistas; el grupo restante corresponde a cirujanos generales o coloproctólogos (Gráfico 1).

9. No contamos con ninguna información para este ítem de las provincias de Mendoza y Salta. En las provincias de Buenos Aires, Córdoba, Corrientes y Santa Cruz, esta información es aproximada, ya que no se han podido relevar todos los hospitales.



**Gráfico 1. Especialización de los médicos que realizan colonoscopias**

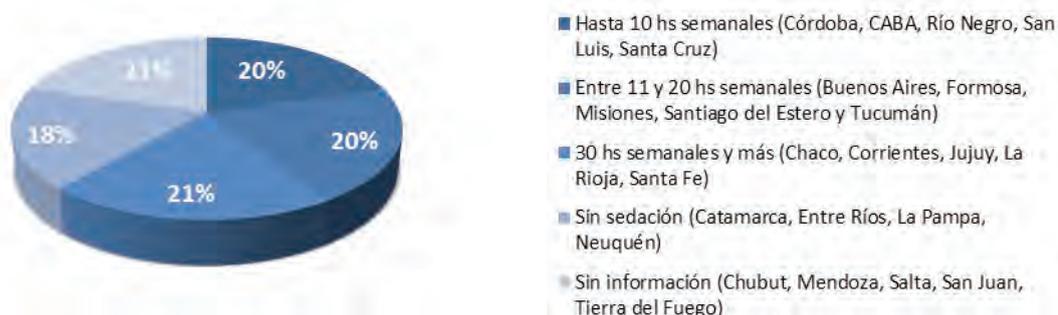


Fuente: elaboración propia con base en los datos de la encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR.

La disponibilidad de anestésistas para la realización de las colonoscopias muestra que en 19 jurisdicciones hay hospitales donde las colonoscopias se realizan con sedación efectuada por anestésistas. En La Rioja, la sedación es realizada por el endoscopista, y en Catamarca, Entre Ríos, La Pampa y Neuquén, no se realiza sedación para estos estudios (Gráfico 2).

La cantidad de horas en las que hay anestésistas disponibles para las colonoscopias también varía en relación a cada jurisdicción.

**Gráfico 2. Disponibilidad horaria de anestésistas para colonoscopias según jurisdicción**



Fuente: elaboración propia con base en los datos de la encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR.

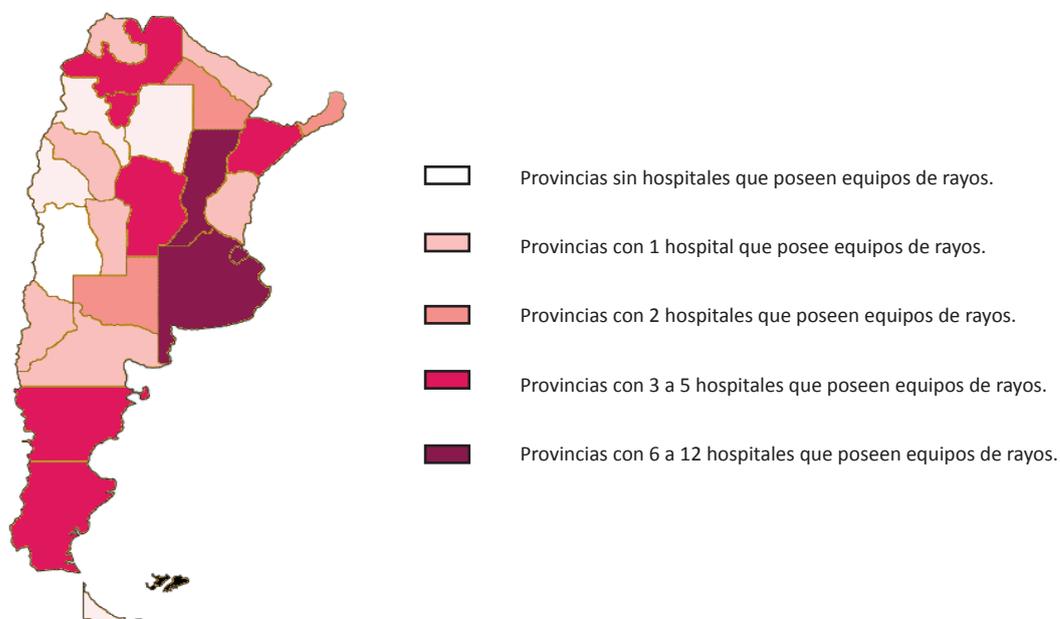
### 8.3.3 Estudios radiológicos de colon por enema con doble contraste

Otro método de pesquisa o de diagnóstico utilizado es el colon por enema con doble contraste. Este método no es tan sensible como la colonoscopia y no permite la toma de biopsias ni la resección de los pólipos y, en caso de resultado positivo, debe complementarse con una colonoscopia. Su principal indicación actual en un programa de pesquisa es para completar el estudio de todo el colon en caso de una colonoscopia incompleta.

La mayor parte de los hospitales relevados cuentan con equipos de rayos necesarios para la realización de estos estudios. Únicamente las provincias de Catamarca, Santiago del Estero, San Juan y Tierra del Fuego no poseen ningún hospital que realice este estudio y suelen o bien derivar a los pacientes al sector privado, o bien realizar otro tipo de estudio de detección.

El 52% de los equipos en el país son seriógrafos con intensificador de imágenes y el 48% restante son seriógrafos telecomandados y equipos digitales.

Figura 2. Hospitales de la Argentina con equipos de rayos, por jurisdicción<sup>10</sup>



Fuente: elaboración propia con base en los datos de la encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR.

### Recursos humanos para radiología de colon por enema

Los profesionales que realizan estos estudios son médicos especialistas en imágenes y técnicos radiólogos; en la tabla 5 se muestra su distribución entre las distintas provincias y su carga horaria.

10. No contamos con ninguna información para este ítem de la provincia de Mendoza; en Santiago del Estero hay un equipo, pero no se encuentra en funcionamiento.



**Tabla 5. Cantidad de profesionales que realizan estudios radiológicos y dedicación horaria según jurisdicción<sup>11</sup>**

Jurisdicción	Especialistas en imágenes	Horas semanales promedio	Técnicos radiólogos	Horas semanales promedio
Buenos Aires	50	25,3	40	27,6
CABA	53	21,1	114	22,9
Chaco	2	20	3	25
Chubut	4	35	21	32,5
Córdoba	6	25,3	4	25,3
Corrientes	9	40	5	40
Entre Ríos	2	-	3	-
Formosa	4	20	12	40
Jujuy	1	30	1	30
La Pampa	1	10	1	10
La Rioja	4	40	10	12
Misiones	5	21	7	30
Neuquén	10	25	10	25
Río Negro	2	40	9	40
San Luis	1	30	1	30
Santa Cruz	2	22,5	11	20
Santa Fe	15	36	25	36
Tucumán	4	30	6	30
<b>Total</b>	<b>175</b>	<b>27,7</b>	<b>283</b>	<b>28,0</b>

Fuente: elaboración propia con base en los datos de la encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR.

Puede observarse que en 7 jurisdicciones la carga horaria de los profesionales es menor a 30 hs semanales. En La Pampa se observa la menor carga horaria (10 hs semanales promedio).

Asimismo cabe señalar que, del total de los profesionales que realizan estudios radiológicos, el 62% son médicos especialistas en imágenes y el 38% restante son técnicos radiólogos.

### 8.3.4 Colonoscopia virtual

La colonoscopia virtual es un método más sensible que el colon por enema y casi tan sensible como la colonoscopia, aunque también, en caso de hallazgos positivos, debe ser seguido de una colonoscopia convencional.

Compite con el colon por enema como método de estudio complementario en caso de una colonoscopia incompleta.

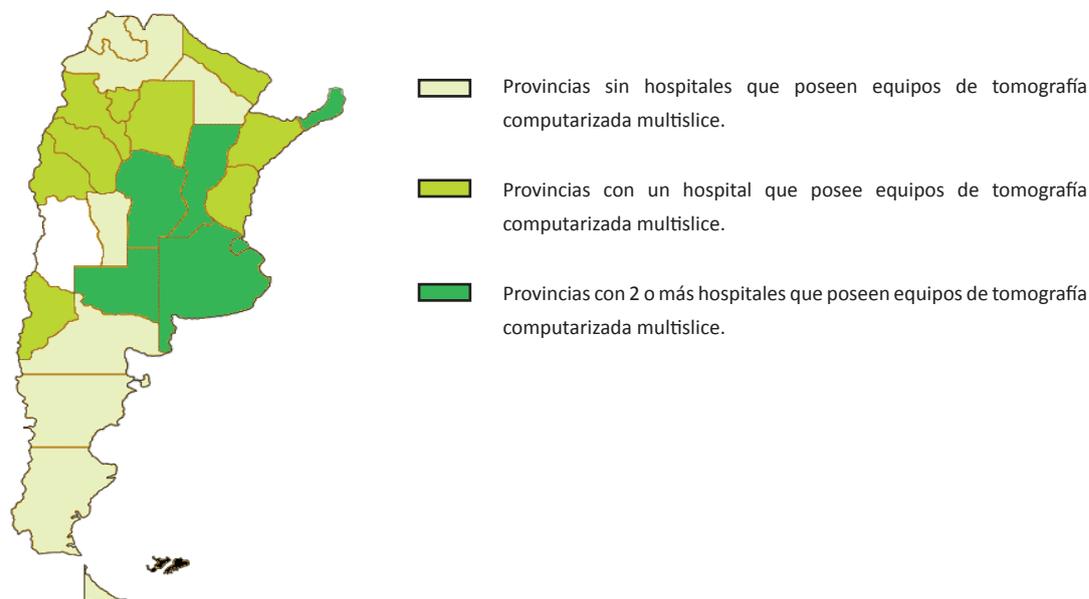
Solamente 14 provincias cuentan con equipos de tomografía computarizada multislice; sin embargo, este tipo de estudios no es habitual, en general se utilizan otros métodos para la detección de la patología colónica (colonoscopias, colon por enema).

Se relevaron 22 equipos en funcionamiento, 10 corresponden a tomógrafos de 16 canales, 7 a tomógrafos de 64 canales, 1 de 8 canales, 1 de 6 canales y 1 de 4 canales. De los dos tomógrafos restantes, no hay información sobre su tipo.

11. Se presenta la distribución de profesionales para las jurisdicciones que poseen los equipos de rayos en funcionamiento. No contamos con ninguna información para este ítem de las provincias de Mendoza y Salta. En las provincias de Río Negro, Santa Cruz y Santa Fe, esta información es aproximada, ya que no se han podido relevar los datos en todos los hospitales. En Entre Ríos no se ha podido recabar información sobre la carga horaria.

En la figura 3 se detalla la distribución de los equipos según hospitales y provincias.

**Figura 3. Cantidad de hospitales con equipos de tomografía computarizada multislice en las provincias de la Argentina<sup>12</sup>**



Fuente: elaboración propia con base en los datos de la encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR.

### 8.3.5 Insumos

Cabe destacar que todas las provincias cuentan con insumos para los estudios radiológicos y para la sedación en las colonoscopias. En La Pampa los insumos son adquiridos por el Ministerio de Salud provincial; en CABA, Provincia de Buenos Aires, Córdoba, Corrientes, Misiones, Río Negro, Salta, Santa Fe y Santiago del Estero son adquiridos en parte por el Ministerio y en parte por los hospitales; y en el resto de las provincias, es el hospital exclusivamente quien realiza las compras.

Las provincias de Buenos Aires, Chaco, Córdoba, Entre Ríos, La Rioja, Río Negro, San Luis, Santiago del Estero, Santa Cruz y Tierra del Fuego han mencionado problemas con la disponibilidad de insumos durante el año pasado (2010), especialmente por retrasos o por falta de algunos de ellos.

### 8.3.6 Los estudios: turnos y resultados

Los tiempos de espera para obtener turnos para los estudios de detección (colonoscopias, colon por enema y colonoscopia virtual) varían en la mayoría de las provincias entre 10 días y 1 mes. En hospitales de Tierra del Fuego y CABA, sin embargo, esta demora puede llegar hasta 3 o, incluso, 6 meses (tabla 6).

Algunas provincias informaron tiempos diferenciados para los turnos para colonoscopias y los turnos para colon por enema, siendo en general estos últimos algo superiores.

Respecto de los tiempos de espera para la devolución de los resultados, en gran parte de las provincias son menores a 1 semana. En algunos hospitales de CABA, Entre Ríos, Formosa y Santa Cruz, los resultados pueden demorarse entre 10 y 20 días; y en Provincia de Buenos Aires esta demora puede alcanzar hasta 1 mes.

Los tiempos de demora en los estudios se encuentra en plazos razonables (dentro del mes), excepto en aquellos distritos donde la demora llega a 3 o 6 meses.

12. No contamos con ninguna información para este ítem de la provincia de Mendoza.



**Tabla 6. Tiempo de espera de turnos y resultados según jurisdicción**

Jurisdicción	Tiempo de espera turnos	Tiempo de espera resultados
Buenos Aires	Colonoscopia: entre 7 y 45 días. Colon por enema: entre 7 y 30 días.	10-30 días.
CABA	Entre 1 mes y 6 meses.	Hasta 10 días.
Catamarca	2-5 días.	En forma inmediata.
Chaco	Colonoscopia: 15-20 días. Colon por enema: 15 días.	Colonoscopia inmediato. Colon por enema 2-3 días.
Chubut	7-30 días.	Hasta 7 días.
Córdoba	Colonoscopias: entre 7 días y 1 mes. Colon por enema: 10 días.	Colonoscopia: inmediato. Colon por enema: 2-7 días. TAC: 10-15 días.
Corrientes	2-3 días.	1 día.
Entre Ríos	Colonoscopia: 7 días. Colon por enema: 15 días.	Hasta 20 días.
Formosa	Colonoscopia: 7 días. TAC: 15-20 días.	Hasta 10 días.
Jujuy	Colonoscopia: 5-7 días. Colon por enema: 10-14 días.	3 a 5 días.
La Pampa	Colonoscopia: 7 días. Colon por enema: 1 mes. TAC: 15 días.	Colonoscopia: inmediato. Colon por enema: 1-2 días.
La Rioja	Colonoscopia: inmediato. Colon por enema: 3 días.	En forma inmediata.
Mendoza	Sin información.	
Misiones	Colonoscopia: 10 días. Colon por enema: 15 días. TAC: 1 día.	En forma inmediata.
Neuquén	10 días.	En forma inmediata.
Río Negro	30 días.	En forma inmediata.
Salta	Sin información.	
San Juan	Sin información.	
San Luis	15 días.	En forma inmediata.
Santa Cruz	Colonoscopia: 7 días. Colon por enema: 15-20 días.	Hasta 15 días.
Santa Fe	10 días.	En forma inmediata.
Santiago del Estero	14 días.	En forma inmediata.
Tierra del Fuego	Entre 15 días y 3 meses.	En forma inmediata.
Tucumán	Entre 15 días y 1 mes.	En forma inmediata.

Fuente: elaboración propia con base en los datos de la encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR.

### 8.3.7 Capacitaciones

Respecto de las capacitaciones recibidas por los profesionales dedicados a la detección del CCR, en los hospitales de 13 jurisdicciones mencionan haber participado en, al menos, una instancia de formación; sin embargo, sólo en Corrientes y Santa Fe las capacitaciones son sistemáticas; en el resto de los casos, son esporádicas. En general, estas capacitaciones han abordado el mejoramiento en la técnica endoscópica, en la detección precoz de CCR y en las tecnologías disponibles para su diagnóstico.

## 8.4 Controles de calidad

Es fundamental, para el adecuado diagnóstico y tratamiento del CCR, un control de calidad realizado periódica y sistemáticamente. El control de calidad debe incluir tanto a los equipos como a la capacidad técnica del staff y de los estudios realizados.

En la Argentina, actualmente sólo en 14 provincias realizan algún tipo de control de calidad (Buenos Aires, Corrientes, Chaco, Córdoba, Formosa, Jujuy, Misiones, San Juan, Santa Fe, San Luis, Santiago del Estero, Santa Cruz, Tierra del Fuego, Tucumán) y, dentro de este grupo, sólo 6 realizan un control de calidad integral (Buenos Aires, Corrientes, Chaco, Córdoba, Jujuy y Santa Fe), atendiendo todos los componentes necesarios. Los controles son realizados por el servicio de gastroenterología del hospital o, en algunos casos, por organismos externos.

## 8.5 Anatomía patológica

El laboratorio de anatomía patológica tiene en la actualidad un rol fundamental no sólo en el diagnóstico del CCR determinando el tipo histológico, sino también en el estudio de la pieza quirúrgica.

La penetración en la pared colónica u órganos vecinos, los márgenes de resección y la presencia de ganglios regionales tienen implicancias en el pronóstico y en el tratamiento del CCR.

Todas las provincias de la Argentina cuentan con laboratorios de anatomía patológica en uno o varios hospitales (esta información corresponde a los hospitales relevados para este estudio); en 7 provincias hay un solo hospital con este servicio, en 13 provincias hay entre 2 y 4, y sólo en Santa Fe, Provincia de Buenos Aires y CABA hay entre 7 y 15 hospitales.<sup>13</sup>

De acuerdo al relevamiento realizado, hay 263 patólogos en el sector público<sup>14</sup> con una dedicación horaria promedio de 30 hs semanales.

13. No contamos con ninguna información para este ítem de la provincia de Salta.

14. No contamos con información de Mendoza y Tucumán.



Tabla 7. Laboratorios de anatomía patológica y cantidad de patólogos según jurisdicción

Provincia	Cantidad de laboratorios	Cantidad de patólogos
Buenos Aires	15	48
CABA	10	57
Catamarca	1	3
Chaco	1	Sin inf.
Chubut	4	6
Córdoba	3	10
Corrientes	3	7
Entre Ríos	3	7
Formosa	3	10
Jujuy	1	3
La Pampa	2	5
La Rioja	1	3
Mendoza	3	Sin inf.
Misiones	4	8
Neuquén	1	7
Río Negro	4	7
Salta	Sin inf.	35
San Juan	2	9
San Luis	1	1
Santa Cruz	4	4
Santa Fe	7	23
Santiago del Estero	3	5
Tierra del Fuego	2	5
Tucumán	1	Sin inf.
<b>Total del país</b>	<b>79</b>	<b>263</b>

Fuente: elaboración propia con base en los datos de la encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR.

Sin embargo, la situación es diferente en cuanto a la disponibilidad de la técnica de inmunoquímica; sólo Buenos Aires, Chubut, Córdoba, Jujuy, Neuquén, Mendoza, Santa Cruz, Santa Fe, Tierra del Fuego y Tucumán poseen este servicio; el resto de las provincias deben derivar a Buenos Aires u otras provincias si precisan realizar dicho estudio.

La demora promedio en la entrega de los informes patológicos es de 17 días, aproximadamente, sin presentar grandes variaciones según la región.

## 8.6 Tratamiento

Los pacientes con CCR pueden acceder al tratamiento quirúrgico, la radioterapia y el tratamiento sistémico según el estadio de la enfermedad.

A continuación se detallan los recursos con los que cuentan las distintas provincias para el tratamiento.

### 8.6.1 Tratamiento quirúrgico

Todas las provincias realizan cirugías de tumores. Hay 351 médicos que realizan el tratamiento



quirúrgico en los hospitales relevados: el 77% son cirujanos generales, el 19% son cirujanos proctólogos y el 4% restante son cirujanos oncólogos y cirujanos gastroenterólogos.

Es de suma importancia lograr que los pacientes con cáncer de recto sean operados por especialistas en coloproctología, ya que se ha demostrado que los resultados en sobrevida son muy superiores a los obtenidos por cirujanos generales, y la recaída locorregional es inferior. Como puede observarse en el cuadro siguiente, en 13 provincias no hay proctólogos o coloproctólogos a cargo del tratamiento quirúrgico de CCR.

Tabla 8. Médicos que realizan el tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal, según jurisdicción

Provincia	Tipo de médico	Cantidad
Buenos Aires	Cirujanos generales	76
	Cirujanos proctólogos	24
CABA	Cirujanos generales	14
	Cirujanos proctólogos	23
Catamarca	Cirujanos generales	9
	Cirujanos proctólogos	1
Chaco	Cirujanos generales	13
	Cirujanos gastroenterólogos	2
	Cirujanos proctólogos	2
Chubut	Cirujanos generales	Sin inf.
	Cirujanos proctólogos	1
Córdoba	Cirujanos generales	12
	Cirujanos proctólogos	4
Corrientes	Cirujanos generales	5
	Cirujanos oncólogos	4
Entre Ríos	Cirujanos generales	11
	Cirujanos oncólogos	1
Formosa	Cirujanos generales	10
Jujuy	Cirujanos generales	14
	Cirujanos gastroenterólogos	4
La Pampa	Cirujanos generales	8
La Rioja	Cirujanos generales	12
Misiones	Cirujanos generales	14
	Cirujanos proctólogos	1
Neuquén	Cirujanos generales	5
Río Negro	Cirujanos generales	19
San Juan	Cirujanos generales	5
	Cirujanos proctólogos	10
San Luis	Cirujanos generales	Sin inf.
Santa Cruz	Cirujanos generales	6
Santa Fe	Cirujanos generales	18
	Cirujanos oncólogos	3
Santiago del Estero	Cirujanos generales	12
Tierra del Fuego	Cirujanos generales	8
<b>Total</b>		<b>351</b>

Fuente: elaboración propia con base en los datos de la encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR.



El tiempo de demora promedio entre el diagnóstico y la cirugía es de 23 días. En casi todas las provincias varía entre una demora de 10 días y una demora de 1 mes. Excepto en el caso de Neuquén, donde la demora puede llegar a los 3 meses.

### 8.6.2 Radioterapia

En relación al tratamiento radiante sólo la CABA y las provincias de Buenos Aires, Chaco, Chubut, Córdoba, Corrientes, Neuquén, Río Negro, San Juan, San Luis, Santa Fe y Tucumán cuentan con servicio de radioterapia;<sup>15</sup> en aquellas provincias donde no existe este servicio en los hospitales públicos, los pacientes se derivan al sector privado o al AMBA (Área Metropolitana de Buenos Aires).

Según la información que registra la IAEA (International Atomic Energy Agency) en su directorio de equipos de radioterapia, la Argentina cuenta con 100 establecimientos públicos y privados que cuentan con este servicio; sin embargo, sólo se encontrarían en funcionamiento 91 equipos instalados en 57 establecimientos. A continuación se detallan los equipos en funcionamiento por provincia.

Tabla 9. Cantidad de equipos de radioterapia según jurisdicción

Provincia	Cantidad de equipos
Buenos Aires	17
CABA	25
Catamarca	2
Chaco	2
Chubut	2
Córdoba	10
Entre Ríos	3
La Pampa	1
Mendoza	7
Misiones	1
Neuquén	1
Río Negro	3
Salta	1
San Juan	2
Santa Fe	11
Santiago del Estero	1
Tucumán	2
<b>Total</b>	<b>91</b>

Fuente: elaboración propia con base en los datos de IAEA.

Del total de estos equipos, 64 son aceleradores lineales y 27 son telecobaltoterapia.

Con respecto al transporte y alojamiento de los pacientes que residen en lugares alejados de los centros de radioterapia, sólo en 13 provincias mencionan que el sistema de salud prevé algún tipo de infraestructura para dar respuesta a esta situación –en general se trata de ambulancias para el traslado de pacientes–. En Entre Ríos, Neuquén, Chaco, Chubut, Catamarca y Misiones, mencionan además centros o albergues para el alojamiento.

15. No hay información sobre Mendoza y Salta; el relevamiento en Córdoba, Buenos Aires, Entre Ríos y Neuquén fue incompleto.



No se citaron alternativas desde la salud pública en los casos en los que el paciente debe trasladarse a Buenos Aires ante la ausencia de centros de radioterapia en su provincia de origen.

### 8.6.3 Tratamiento sistémico

En todas las provincias de la Argentina existen servicios de oncología en el ámbito público. De acuerdo a la información disponible, hay 182 oncólogos en los hospitales encuestados.<sup>16</sup> En 13 provincias hay entre 2 y 4 oncólogos, en 5 hay entre 5 y 10, y en 3 hay más de 10 (Santa Fe, Tucumán y Buenos Aires).

**Tabla 10. Cantidad de oncólogos en hospitales encuestados según jurisdicción**

Provincia	Oncólogos
Buenos Aires	44
CABA	38
Catamarca	2
Chaco	9
Chubut	4
Córdoba	6
Corrientes	2
Entre Ríos	5
Formosa	10
Jujuy	3
La Pampa	2
La Rioja	3
Misiones	4
Neuquén	3
Río Negro	4
San Juan	4
San Luis	4
Santa Cruz	3
Santa Fe	14
Santiago del Estero	5
Tierra del Fuego	2
Tucumán	11
<b>Total del país</b>	<b>182</b>

Fuente: elaboración propia con base en los datos de la encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR.

En cuanto a la provisión de drogas, en todas las provincias están disponibles quimioterápicos sin costo para pacientes con cáncer, y en casi todas las provincias (excepto Jujuy y Neuquén) existe provisión de quimioterápicos biológicos gratuitos. No hay hasta el momento una normativa clara y homogénea acerca de su utilización.

En la actualidad no existen protocolos de tratamiento estándar en casi ninguna provincia del país, sólo las provincias de Corrientes, Santa Fe y Río Negro manifestaron contar con guías de práctica clínica aprobadas. Uno de los objetivos principales de un Programa Nacional para el control del CCR es unificar las recomendaciones para un tratamiento efectivo en todo el territorio nacional.

16. No hay información sobre Mendoza y Salta.



## 8.7 Monitoreo y evaluación

Una de las falencias más notorias de la actual situación del diagnóstico y tratamiento de CCR es la falta de información sobre indicadores de monitoreo y evaluación. No existen de manera sistemática registros sobre estudios realizados, pacientes diagnosticados, estadios tumorales, tratamientos realizados, supervivencia de pacientes, entre otros indicadores.

Sólo las provincias de Corrientes, Formosa, Neuquén, Santa Cruz, Buenos Aires, Entre Ríos, Catamarca, Tucumán, Tierra del Fuego, Jujuy, Córdoba y Río Negro cuentan con registros e información disponibles; sin embargo, en general se trata de una información fragmentaria y muchas veces restringida a un solo hospital.

**Tabla 11. Información sobre indicadores de monitoreo y evaluación**

Indicadores	Provincias con información disponible
Cantidad de estudios	Neuquén, Santa Cruz, Jujuy, Entre Ríos, Córdoba, Buenos Aires.
Población objetivo	Tucumán, Entre Ríos, Córdoba, Buenos Aires.
Cantidad de estudios de primera vez	Neuquén, Jujuy, Córdoba, Buenos Aires.
Cantidad de estudios de repetición	Neuquén, Córdoba, Buenos Aires.
Pacientes diagnosticados	Corrientes, Neuquén, Santa Cruz, Tierra del Fuego, Jujuy, Catamarca, Formosa, Entre Ríos, Córdoba, Buenos Aires.
Estadios tumorales	Corrientes, Santa Cruz, Tucumán, Tierra del Fuego, Catamarca, Formosa, Río Negro, Córdoba, Buenos Aires.
% tratamiento endoscópico, % tratamiento quirúrgico, % quimioterapia, % radioterapia complementaria, % quimio y radio preoperatorios	Corrientes, Tucumán, Tierra del Fuego, Catamarca, Formosa, Entre Ríos, Córdoba, Buenos Aires.
Datos supervivencia 5 años	Tierra del Fuego, Río Negro.
Datos supervivencia libre de enfermedades	Río Negro.

Fuente: elaboración propia con base en los datos de la encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR.



## Capítulo 9

# Propuesta del Programa Nacional para la prevención y detección temprana del cáncer colorrectal

En este capítulo se expondrán, inicialmente, los principios básicos para organizar un Programa de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal y poder lograr su efectividad.

Luego, se expondrán los objetivos y una propuesta de programa en dos fases que pueden ser secuenciales o conjuntas –esto dependerá de las evaluaciones de los recursos necesarios y de las realidades epidemiológicas de cada jurisdicción.

En el capítulo siguiente se formularán las propuestas necesarias para la implementación del programa en la Argentina tomando en cuenta el relevamiento de recursos realizado.

### Principios básicos para la organización de un programa de pesquisa del cáncer colorrectal (Segnan *et al.*, 2010)

1. Un programa de pesquisa del cáncer colorrectal es una misión multidisciplinaria.

Requiere **un liderazgo** sólido para generar claridad y unidad de propósito, para **fomentar la formación de equipos** con propiedad y una amplia participación en los procesos con el fin de fomentar el aprendizaje continuo y el mutuo reconocimiento de los esfuerzos realizados.

Es trascendental la **participación de todos los sectores relacionados** y en todos los niveles de la toma de decisiones, a fin de lograr una participación activa y el compromiso de los principales involucrados para el beneficio del programa.

Se debe estimular la **creación de asociaciones** con instituciones y organizaciones que tengan misiones e intereses comunes en el programa y que puedan aportar información, sugerencias, recursos y experiencia útil en la elaboración del plan e, incluso, que puedan involucrarse en alguna fase de su implementación. La interrelación con asociaciones de pacientes, ONGs, colegios médicos, sociedades científicas, departamentos de universidades, etc. puede mejorar la eficacia a través de relaciones mutuamente beneficiosas, construir la confianza y complementar las capacidades.

2. El programa debe tener en cuenta tanto los valores y preferencias de los individuos como también las perspectivas de salud pública.

3. En la planificación, la perspectiva de salud pública requiere un compromiso de garantizar la **igualdad de acceso** a toda la población y la **sustentabilidad** del programa a través del tiempo. Además deben tomarse decisiones basadas en la evidencia, en los valores sociales, en la eficiencia y en un **uso costo efectivo de los recursos**.

Debe preverse la implementación del programa en un enfoque global de salud, integrando objetivos comunes con otros programas relacionados al control del cáncer u otras enfermedades (por ej., otras enfermedades no transmisibles). Una estrategia integrada y global de control del cáncer permite un **uso de los recursos** limitados más equilibrado, eficiente y equitativo. También debe adoptarse **un enfoque por etapas** en la planificación y ejecución de las intervenciones, basándose en consideraciones y **necesidades locales**. En los medios de bajos recursos, un plan que considera la gradual aplicación de pocas intervenciones, asequibles, rentables y prioritarias, tendrá una mejor oportunidad de avanzar hacia una acción efectiva.



4. Teniendo en cuenta la perspectiva del individuo, requiere un compromiso del programa con la **participación informada de la población**, con un **servicio seguro y de alta calidad** respondiendo a las necesidades de las personas en riesgo de desarrollar CCR o de aquellas que ya presenten la enfermedad, con el fin de satisfacer sus necesidades psicosociales, físicas y espirituales. Para el éxito de un programa de cribado es necesario un criterio de selección adecuado, una tasa de participación alta de la población y una equidad en el acceso a las pruebas. Deben plantearse estrategias y esfuerzos de promoción para fomentar la participación en el programa.

5. La **implementación** no sólo requiere llevar a cabo pruebas de pesquisa y remisión de las personas a estudios complementarios cuando está indicado. Deben desarrollarse **protocolos específicos** para identificar e invitar a la población objetivo, como también para el manejo de los pacientes en la fase de diagnóstico, tratamiento y vigilancia, garantizando que todas las personas tengan acceso a las opciones apropiadas.

La organización de un programa organizado de pesquisa del CCR es un proceso de múltiples pasos que incluye: la **identificación de la población objetivo**, el reclutamiento de las personas elegibles, la **prueba de pesquisa**, la notificación de los resultados, la información sobre la fecha de la **próxima prueba** en caso de estudios normales, el aviso a las personas con prueba errónea/inadecuada, el **seguimiento de las personas con pruebas positivas (procedimientos de diagnóstico y tratamiento necesarios)** y el registro y evaluación de todo el programa. La eficacia del cribado (impacto sobre la mortalidad y la incidencia de CCR) está influenciada por la **calidad de los componentes** individuales del proceso, desde la organización y administración hasta la evaluación, tratamiento y seguimiento de las lesiones detectadas.

6. **Registro completo** y preciso de los datos relevantes de cada individuo y de cada prueba de detección, incluyendo los resultados del examen inicial, los procedimientos de diagnóstico y tratamiento y los resultados posteriores. Este proceso de **monitoreo** y **evaluación** es de fundamental importancia. Debe haber una interrelación entre el registro de cáncer o de defunciones y el registro de la población pesquisada para incluir los ajustes necesarios al programa y asegurar la evaluación de los efectos y el seguimiento de las causas de muerte a nivel individual.

7. La **garantía de calidad** requerida para los diferentes pasos de la pesquisa, el diagnóstico y el tratamiento también deben mejorar la calidad del servicio ofrecido a los pacientes sintomáticos. Debe asegurarse la disponibilidad y accesibilidad a los servicios de calidad garantizada para el diagnóstico y el tratamiento de cáncer colorrectal y de las lesiones precursoras.

8. Un adecuado **apoyo político y financiero** es crucial para la implementación exitosa y para la sustentabilidad de cualquier programa de pesquisa. Además, son necesarios recursos para la búsqueda de la mejora continua, la innovación y la creatividad, con el fin de maximizar el rendimiento y abordar las diversidades sociales y culturales, así como las necesidades y desafíos que se presenten.

## Propuesta del Programa Nacional para la prevención y detección temprana del cáncer colorrectal

Esta propuesta está basada en las recomendaciones de la OMS para la planificación y ejecución de programas de control del cáncer y en las guías de garantía de calidad en diagnóstico y tratamiento del CCR de la Unión Europea. Tiene el objetivo de implementar un programa que logre la accesibilidad de toda la población, garantizando la calidad de las intervenciones y los procesos, con un monitoreo y evaluación permanentes (WHO, 2006, 2007; Segnan *et al.*, 2010).

### Objetivos generales del programa

- Disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal.
- Mejorar la calidad de vida.



## Objetivos específicos

- Instalar el control del cáncer colorrectal como prioridad en la agenda de salud pública nacional.
- Promover la inclusión de programas de prevención y control del cáncer colorrectal en las diferentes jurisdicciones del país.
- Difundir y concientizar a la comunidad sobre las ventajas de la prevención y detección temprana del cáncer colorrectal.
- Fortalecer los recursos necesarios para su implementación y los métodos de diagnóstico y tratamiento del CCR.
- Mejorar los circuitos de consulta especializada, derivación, seguimiento y tratamiento de la enfermedad.
- Unificar criterios para el control, tratamiento y seguimiento de los grupos de mayor riesgo de cáncer colorrectal.
- Proponer la pesquisa del cáncer colorrectal en personas de riesgo promedio.
- Asegurar la accesibilidad de las acciones para la prevención, el diagnóstico temprano y el control de la enfermedad a toda la población.
- Lograr el apoyo y compromiso político con una financiación que permita garantizar su sustentabilidad en el tiempo.
- Promover la ampliación del programa en los otros sectores de salud (por ej., seguridad social) para lograr el acceso a toda la población objetivo independientemente de su cobertura de salud.
- Favorecer la potenciación de las acciones mediante convenios de colaboración con asociaciones civiles, sociedades científicas y ONGs con misiones y objetivos similares.
- Facilitar la formación y capacitación del recurso humano necesario en cada una de las etapas del programa y en el nivel de conducción.
- Asegurar las garantías de calidad de los componentes del programa y su sostenibilidad.
- Establecer un sistema de información estratégica que incluya la vigilancia epidemiológica, el monitoreo y la evaluación de la calidad y del impacto del programa.
- Garantizar la privacidad y protección de datos personales de acuerdo a la legislación vigente a toda la población participante.
- Favorecer la investigación y el desarrollo de adelantos en aspectos organizativos, prestación de servicios o nuevas tecnologías que permitan mejorar los resultados del programa.

## Fases de implementación del programa

Esta propuesta de programa tomará en cuenta una estrategia en dos etapas: la inicial, destinada al control eficaz de los grupos de riesgo mayor de CCR, y una segunda, orientada a la población general de riesgo promedio.



## **Primera fase del programa: Programa de prevención y detección temprana del CCR en grupos de riesgo**

**Población objetivo de la primera fase:** personas con riesgo aumentado de CCR por antecedentes familiares o personales.

### **Objetivos específicos del Programa de prevención y detección temprana del CCR en grupos de riesgo:**

1. Detección, educación y concientización de la población con riesgo aumentado de CCR (grupos de riesgo) para su adecuado control.
2. Asegurar la accesibilidad del programa y ofrecer los estudios necesarios para el control y la vigilancia a toda la población con riesgo aumentado de CCR.
3. Difundir y promover, en la población médica, las recomendaciones de control y vigilancia de los diferentes grupos de riesgo de CCR.
4. Facilitar los procesos de pesquisa, tratamiento, control y seguimiento de las patologías diagnosticadas.
5. Crear un registro centralizado de los grupos de riesgo y del programa en todos sus pasos.
6. Establecer criterios de evaluación (indicadores) y monitoreo continuo del programa para garantizar la calidad de la prestación.
7. Promover la publicación de los datos y un sistema de consulta y actualización permanente.
8. Lograr el apoyo y compromiso político con una financiación que permita garantizar su sustentabilidad en el tiempo.
9. Promover la inclusión del programa en los otros sectores de salud (por ej., seguridad social) para lograr el acceso a toda la población objetivo independientemente de su cobertura de salud.
10. Garantizar la confidencialidad, la libertad de elección y la protección de datos personales.

### **Criterios de inclusión de la primera fase**

1. Personas con antecedentes personales de pólipos adenomatosos o cáncer colorrectal.
2. Personas con antecedentes familiares de adenomas o cáncer colorrectal.
3. Personas con antecedentes de poliposis adenomatosa familiar u otras poliposis colónicas.
4. Personas con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal.
5. Personas que cumplan criterios clínicos de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch).

### **Criterios de exclusión**

1. Personas con riesgo promedio: se incluirán en la segunda fase del programa.
2. Personas con síntomas: serán derivadas para los estudios de diagnóstico necesarios.
3. Personas que voluntariamente no deseen efectuar los estudios aconsejados (registro).

### **Niveles de ejecución**

El programa contempla tres niveles de ejecución: éstos son orientativos; pueden modificarse adaptándose a los recursos y a las estructuras de salud locales.



### **Primer nivel del programa (detección y captación de personas con riesgo aumentado de CCR):**

En la captación de personas a riesgo es fundamental la función de los agentes sanitarios, los promotores de salud y los médicos de atención primaria de la salud, los médicos clínicos, etc.

En este nivel del programa se detectará y convocará a aquellas personas que cumplan criterios de inclusión a través de información suministrada por: agentes sanitarios, promotores de salud, por afiches y folletos en los CAPS y en hospitales, por medios de difusión locales, por la participación de ONGs o grupos sociales, por la comunicación por parte de médicos de atención primaria en los CAPS o en consultorios externos de hospitales, etc.

En este nivel se realizará:

1. La detección de personas con riesgo elevado de cáncer colorrectal.
2. El ofrecimiento de consulta especializada y la derivación al consultorio de evaluación.

El consultorio de evaluación de riesgo de CCR puede funcionar en los mismos centros de salud (1 nivel del programa) o en hospitales de referencia por área sanitaria (2 nivel) de acuerdo a las características, disponibilidad y capacitación del recurso humano. Debe ser llevado a cabo por profesionales médicos (clínicos, gastroenterólogos, etc.) que cuenten con la formación y la capacitación necesarias para analizar los antecedentes personales, evaluar los síntomas y la calidad de los exámenes diagnósticos.

**Segundo nivel del programa:** representado por los consultorios de riesgo de CCR en hospitales de referencia (puede ser efectuado en CAPS). La preferencia de su ubicación en los hospitales de referencia es para tener una relación más estrecha con los servicios de diagnóstico y tratamiento.

Funciones del encargado del consultorio de riesgo:

1. El análisis del riesgo de la persona y su familia a través de una entrevista de evaluación de antecedentes familiares y personales.
2. El registro en la base de datos del programa.
3. La indicación por escrito de la recomendación personal y familiar de pesquisa de acuerdo al riesgo (constancia de recepción).
4. La entrega, para la firma, del consentimiento informado previo a la realización del estudio solicitado.
5. La derivación y la facilitación del acceso a los exámenes y eventuales tratamientos de acuerdo a un protocolo específico en el hospital de referencia regional.
6. El seguimiento: recepción del estudio solicitado y recomendación de vigilancia posterior.
7. Programar un sistema de recordatorios para convocar a las personas que deben repetir sus estudios de acuerdo con la recomendación.
8. El envío sistemático periódico de los datos al registro regional.
9. La consulta y la interacción permanentes con coordinadores regionales.

Consentimiento informado: se brindará al participante toda la información necesaria sobre los objetivos de la pesquisa, beneficios, limitaciones (falsos positivos y negativos), riesgos y complicaciones de los métodos de estudio y tratamiento que puedan ser necesarios.

Todas las recomendaciones de estudio y/o tratamiento o evaluación de las familias de las personas con riesgo mayor deben enmarcarse dentro de las normas éticas de confidencialidad, de libertad de elección y de protección de datos personales.

**Tercer nivel del programa (centros de estudio y tratamiento):** en hospitales regionales de referencia u hospitales centrales de la jurisdicción (de acuerdo a las características y disponibilidad local del sistema de salud).

En este nivel se realizarán los métodos de estudio y tratamiento necesarios para satisfacer las necesidades de los diferentes grupos de riesgo: endoscopias diagnósticas y terapéuticas, biología



molecular, test genéticos, inmunohistoquímica, anatomía patológica, cirugías, etc. El algoritmo diagnóstico y terapéutico debe diseñarse previamente con un circuito de derivación preestablecido que dependerá de la estructura sanitaria regional.

Pueden utilizarse los navegadores para guiar al paciente a través del sistema de cuidados de salud, que los enlazan con los servicios de diagnóstico y tratamiento. Los navegadores también conectan a los pacientes con otros servicios ofrecidos dentro del hospital y en la comunidad, incluyendo servicios de nutrición, terapia física, psicología y grupos de apoyo.

#### **Cuarto nivel del programa (estructura de organización u organismo directivo):**

Existen diferentes opciones de estructura de organización que deben adaptarse a las realidades locales. Se puede utilizar un modelo centralizado (con un pequeño número de unidades de organización, que implica un número relativamente reducido de profesionales con alta dedicación de su actividad al programa) o un modelo descentralizado con mayor número de unidades (distribuidas por el territorio, más próximas a la población y con mayor número de profesionales involucrados que, en general, tendrán una dedicación menor al programa).

El modelo más descentralizado permite aprovechar, en muchos casos, los recursos existentes en el sistema y acercar el programa a la población objetivo, pero presenta más dificultades para mantener la calidad y la homogeneidad del programa que un modelo más centralizado. En todos los casos es indispensable disponer de protocolos específicos de pesquisa, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, además de un sistema de monitoreo y evaluación. La estructura y el sistema de organización dependerán del volumen de la población a servir y su distribución territorial.

#### **Modelo de unidades de organización propuestas para el programa:**

Estas unidades son las mismas a utilizar en la primera y en la segunda fase del programa.

#### **Unidad de coordinación central (Instituto Nacional del Cáncer)**

Funciones de la unidad de coordinación central:

1. Coordinación general con las unidades jurisdiccionales/provinciales.
2. Crear un organismo consultor multidisciplinario de referentes de los grupos de riesgo.
3. Garantizar la homogeneidad, la equidad y la accesibilidad de las prestaciones.
4. Favorecer la eliminación de barreras que impidan el correcto funcionamiento del programa y su sostenibilidad.
5. Promoción y enlace con otros profesionales y asociaciones o colaboraciones con asociaciones, sociedades científicas u ONGs con objetivos y/o misiones similares para potenciar las acciones.
6. Garantizar la calidad en los diferentes niveles y unidades del programa.
7. Evaluación de costo-efectividad de las intervenciones propuestas.
8. Elaboración del material informativo y divulgativo del programa para la población (cartas, folletos, afiches, carteles, página web, eventos de difusión, campañas, etc.).
9. Gestionar los flujos de información en los diferentes niveles de comunicación con la población y otros profesionales acerca de los resultados del programa. Publicación periódica de resultados.
10. Crear un organigrama de tareas con responsables y plazos de ejecución.
11. Elaborar guías nacionales de control de los grupos de riesgo, diagnóstico y tratamiento de las probables patologías diagnosticadas en el programa de acuerdo a la evidencia científica para todos los niveles del programa (conducción y ejecución).



12. Reevaluación periódica de las recomendaciones ante la aparición de evidencias nuevas.
13. Promover programas de educación continua y capacitación del recurso humano en las diferentes áreas del programa.
14. Monitorear y evaluar el programa con indicadores de eficacia.
15. Registro central de datos.
16. Relaciones con los medios de comunicación.
17. Lograr el apoyo y el compromiso político con una financiación que permita garantizar su sustentabilidad en el tiempo.
18. Promover la ampliación del programa a los otros sectores de salud (por ej., seguridad social) para asegurar el acceso a toda la población objetivo independientemente de su cobertura de salud.
19. Garantizar la confidencialidad, la libertad de elección y la protección de datos personales de los participantes del programa.

### **Unidad de coordinación jurisdiccional o provincial**

Para esta unidad es también fundamental el liderazgo, la capacitación, el conocimiento de la realidad sanitaria local y la capacidad de convocatoria y gestión para la formación de equipos multidisciplinarios. En general funciona en los hospitales de referencia de la capital de la provincia. Antes de la implementación del programa en la jurisdicción, debe hacerse una evaluación de la disponibilidad de recursos materiales y humanos, especialmente en lo referente a calificación, formación y grado de experiencia necesarios en cada uno de los niveles y unidades del programa en la provincia. Es importante el reconocimiento de los liderazgos y compromisos para la elección de los integrantes de los equipos, la identificación de los grupos de interés en relación con el programa para conseguir información, sugerencias y experiencia útil con el fin de elaborar el programa y minimizar la posibilidad de conflictos.

Debe cumplir funciones de coordinación provincial con estrecha interrelación con la unidad de coordinación central.

#### Funciones de la unidad de coordinación jurisdiccional o provincial

Comparte funciones similares con la coordinación central relacionadas con la situación, la realidad y las condiciones locales.

1. Responsable del funcionamiento del programa en la jurisdicción.
2. Creación de la estructura del programa en la jurisdicción: equipos multidisciplinarios, unidades de coordinación, etc., y una estructura para llegar a toda la población.
3. Coordinación general entre las diferentes unidades del programa.
4. Garantizar la homogeneidad y la equidad en la prestación.
5. Promoción de asociaciones o colaboraciones con sociedades científicas, asociaciones de pacientes u ONGs con objetivos y/o misiones similares para potenciar las acciones.
6. Control de calidad en los diferentes niveles y unidades regionales.
7. Gestionar los flujos de información en los diferentes niveles.
8. Participar con la coordinación central en la elaboración del material informativo y divulgativo del programa (cartas, folletos, carteles, página web, etc.).
9. Relaciones con los medios de comunicación.



10. Establecer normas ético-legales. Consentimiento informado.
11. Hacer cumplir las guías de diagnóstico y tratamiento.
12. Lograr el apoyo y el compromiso político con una financiación que permita garantizar su sustentabilidad en el tiempo.
13. Crear un organigrama de tareas con responsables y un calendario de ejecución.
14. Promover la ampliación del programa a los otros sectores de salud (por ej., seguridad social) para asegurar el acceso a toda la población objetivo independientemente de su cobertura de salud.

### **Unidad de coordinación hospitalaria**

El coordinador de cada hospital está encargado de coordinar y mantener una interrelación fluida con las áreas de atención primaria (1 nivel), las unidades de diagnóstico (endoscopia, anatomía patológica, biología molecular, etc.) y tratamiento (endoscopia, cirugía, oncología –3 nivel–) para asegurar el éxito del programa. Debe cooperar con el coordinador provincial en la formación de los equipos responsables de las funciones en el hospital, facilitar y eliminar las barreras en los procesos intrahospitalarios con interconsulta con la coordinación provincial.

Se designarán tantas unidades como hospitales de referencia tenga el programa.

### **Unidad de diagnóstico y tratamiento (dentro de cada hospital)**

Está encargada de coordinar y hacer ejecutar los protocolos o guías de diagnóstico y tratamiento de las personas que participan del programa. Puede colaborar en la gestión la designación de navegadores que acompañen a las personas en los circuitos hospitalarios. El coordinador de esta unidad puede ser alguno de los profesionales de los servicios de diagnóstico o tratamiento (por ej., endoscopista, cirujano, etc.).

### **Segunda fase del programa: Programa de prevención y detección temprana del CCR en población general (riesgo habitual o promedio)**

Como se mencionó en el capítulo de revisión de la evidencia científica sobre métodos de pesquisa en población de riesgo promedio, para un programa poblacional organizado de pesquisa debe elegirse el método primario que sea accesible a toda la población objetivo, con evaluación previa de disponibilidad de colonoscopia complementaria necesaria para dicha elección y con las garantías de calidad adecuadas.

El test de sangre oculta en materia fecal (TSOMF) es un método de pesquisa para la población general que ha demostrado, en estudios controlados y randomizados, una reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal, y es una de las estrategias de pesquisa del CCR considerada costo-efectiva para la población de ambos sexos con rango entre 50 y 75 años.

El test inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal cuenta con la evidencia suficiente para su utilización en programas de detección temprana. Si bien es más caro que el test de guayaco, requiere un procesamiento más rápido y necesita mantenimiento en frío de la muestra, ofreciendo ventajas muy importantes que lo transforman en el método más adecuado:

1. No necesita restricción dietética.
2. Mayor aceptación = proporciona una tasa de participación mayor.
3. Menos falsos positivos = menor número de colonoscopias.
4. Necesita un menor número de muestras de heces.
5. Tiene una mayor sensibilidad para detectar adenomas, adenomas avanzados o cáncer Colorrectal.
6. Mayor especificidad.
7. Permite regular un umbral de detección (en test cuantitativos) para encontrar el equilibrio



más adecuado entre sensibilidad y especificidad (es decir, entre la tasa de detección, positividad de la prueba y recursos endoscópicos).

**Método de pesquisa aconsejado:** test inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal anual o bienal (según acuerdo programático).

**Población objetivo:** población de ambos sexos entre 50 y 75 años.

A comienzos del programa, la población objetivo puede circunscribirse a un rango menor (50-64 años) para, luego, avanzar con la implementación en un rango mayor, dependiendo de los recursos disponibles. Esta decisión debe enmarcarse en el acuerdo programático previo por jurisdicción.

#### **Criterios de inclusión**

1. Personas con riesgo habitual o promedio de CCR.
2. Personas que participen voluntariamente del programa.
3. Personas sin síntomas que puedan relacionarse con patología colónica.

#### **Criterios de exclusión**

1. Personas pertenecientes a grupos de riesgo moderado y alto de cáncer colorrectal. Se incluyen en programa de alto riesgo.
2. Personas con enfermedades graves y/o crónicas asociadas: en estos casos, de acuerdo a criterio médico, se analizará el riesgo-beneficio de la inclusión en la pesquisa.
3. Personas que hayan realizado pruebas de pesquisa recientes, de adecuada calidad, que se encuentren dentro del período estipulado de cobertura del estudio (por ej., colonoscopia dentro de los 10 años).
4. Personas sintomáticas: serán derivadas para el examen diagnóstico aconsejado.
5. Falta de consentimiento del individuo.

#### **Forma de realización**

1. Se identificará a la población objetivo de acuerdo a los datos demográficos más actualizados y se planeará un plan intensivo de concientización a través de agentes sanitarios, que deberán: brindar información en domicilio; realizar campañas de difusión, charlas educativas, folletos y afiches en CAPS y hospitales, además de los consultorios de orientación para la prevención y detección temprana del cáncer colorrectal en los CAPS y hospitales. El escenario ideal sería una convocatoria que dirija la población objetivo a una consulta con un profesional capacitado que analice los criterios de inclusión y exclusión, brinde mayor información del programa y aumente la aceptación de la pesquisa. El compromiso y participación de los médicos de atención primaria en la búsqueda activa es fundamental en esta etapa para mejorar la aceptación de la población. La entrega de folletos informativos con la orientación para la consulta de riesgo y/o la orden del estudio de pesquisa también incrementa la participación efectiva.

2. En la consulta inicial se analizará el riesgo individual de padecer cáncer colorrectal tomando en cuenta la edad, los antecedentes personales y familiares, la existencia de estudios de pesquisa considerados de calidad y dentro de los plazos de protección estipulados para el mismo, como también la presencia de síntomas relacionados con probable patología colónica.

Aquellos que cumplan los criterios de inclusión podrán participar del programa. Las personas que presenten riesgo incrementado serán invitadas a efectuar la pesquisa que corresponda de acuerdo al riesgo, establecida en la fase 1 del programa.

Las personas con síntomas serán derivadas para la realización de los exámenes de diagnóstico aconsejados.

3. Las personas que acepten participar deberán firmar un consentimiento informado:

Consentimiento informado: se brindará al participante toda la información necesaria sobre objetivos de la pesquisa, beneficios, limitaciones (falsos positivos y negativos), riesgos y complicaciones de los métodos de estudio y tratamiento que puedan ser necesarios. Además se garantizará el compromiso del programa con el cumplimiento de la legislación referida a la protección de datos personales y el secreto médico.



4. Se entregarán uno o dos recipientes recolectores o kit del test inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal (según acuerdo programático) al participante con las instrucciones escritas para la recolección del material (ver luego método de recolección) y retorno de las muestras para su procesamiento dentro de los siete días siguientes a su entrega.
5. El participante devolverá las muestras en lugar a determinar, y el resultado se entregará al mismo y al médico solicitante por medio de un informe escrito, quedando una copia para los responsables del programa.
6. Si el test resulta positivo, se derivará al paciente dentro del circuito organizado para realizar la colonoscopia complementaria. Si hay disponibilidad de navegadores, debe asignarse a los mismos la guía para facilitar los circuitos necesarios del paciente.
7. A aquellas personas cuyos test resultaron negativos se les recomendará un nuevo test al año o a los dos años (de acuerdo a características del programa).
8. Las lesiones no neoplásicas detectadas en la colonoscopia complementaria serán tratadas de acuerdo a los tratamientos habituales.
9. Las personas en las cuales se diagnostiquen lesiones colónicas polipoideas serán tratadas mediante polipectomía endoscópica.
10. Las lesiones polipoideas colónicas que no puedan resecarse por vía endoscópica o los cánceres colorrectales que se diagnostiquen serán derivados para tratamiento quirúrgico y/o oncológico.
11. Todos los pacientes que presenten lesiones colónicas serán controlados y se establecerá el seguimiento habitual de acuerdo a la patología.

### Test de sangre oculta inmunoquímico a utilizar (según acuerdo programático)

El test inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal puede realizarse de modo cualitativo, el cual, mediante kit de detección inmediata visual, en general mediante tiras reactivas cromatográficas, detecta la presencia de sangre en materia fecal con un punto de corte fijo en el nivel de sangrado.

En general los test de estas características detectan sangrados entre 50 y 100ng/ml y son de fácil lectura visual. Otra posibilidad es la utilización de test cuantitativos, en los que la utilización de aparatos lectores permite ajustar el nivel de corte deseado a las normativas elegidas en el programa y la disponibilidad de recursos, ya que el nivel de corte menor, si bien aumenta la sensibilidad, produce un aumento también de la demanda de colonoscopias.

Esta última alternativa requiere la adquisición de aparatología específica, lo que incrementa el costo de la inversión inicial del programa, aunque disminuye el costo individual de las determinaciones y, como se dijo previamente, permite regular el nivel de corte.

### Metodología de la determinación e intervenciones posteriores

Se debe tomar una o dos muestras de materia fecal; en este último caso, una muestra de cada deposición en días consecutivos; si el paciente no tiene un hábito evacuatorio diario, debe tomar de las dos deposiciones consecutivas, guardar las muestras refrigeradas (temperatura entre 2 y 8 grados) y entregarlas antes de los 7 días en el lugar a determinar. No son necesarias restricciones en la dieta ni suspensión de la medicación habitual.

Se considerará positivo el test cuando alguna de las muestras o ambas resulten positivas.

El test resultará negativo si ambas determinaciones son negativas (ver tabla 2).

**Tabla 1. Probabilidad de resultado del TSOMFi**

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
1ª muestra	+	+	-	-
2ª muestra	+	-	+	-
<b>Resultado del test</b>	<b>+</b> <b>positivo</b>	<b>+</b> <b>positivo</b>	<b>+</b> <b>positivo</b>	<b>-</b> <b>negativo</b>

El resultado es inadecuado o erróneo cuando: la muestra es insuficiente, no puede leerse con precisión, la recolección es incorrecta o hay postergación en la entrega más allá del tiempo estipulado.



En caso de prueba inadecuada o errónea, la misma debe repetirse siguiendo los pasos e indicaciones del paso inicial.

En el caso de test de sangre oculta en materia fecal positivo, el paciente debe ser derivado para la colonoscopia complementaria.

En el momento de recibir el resultado positivo, debe proporcionarse el turno para la colonoscopia diagnóstica complementaria dentro de un plazo menor al mes, con las instrucciones de preparación del intestino y la firma del consentimiento informado correspondiente.

La colonoscopia ofrecida debe cumplir con las recomendaciones de una colonoscopia de calidad disponibles en este documento (ver garantías de calidad en colonoscopia). Esta normativa es de fundamental importancia para garantizar un diagnóstico correcto.

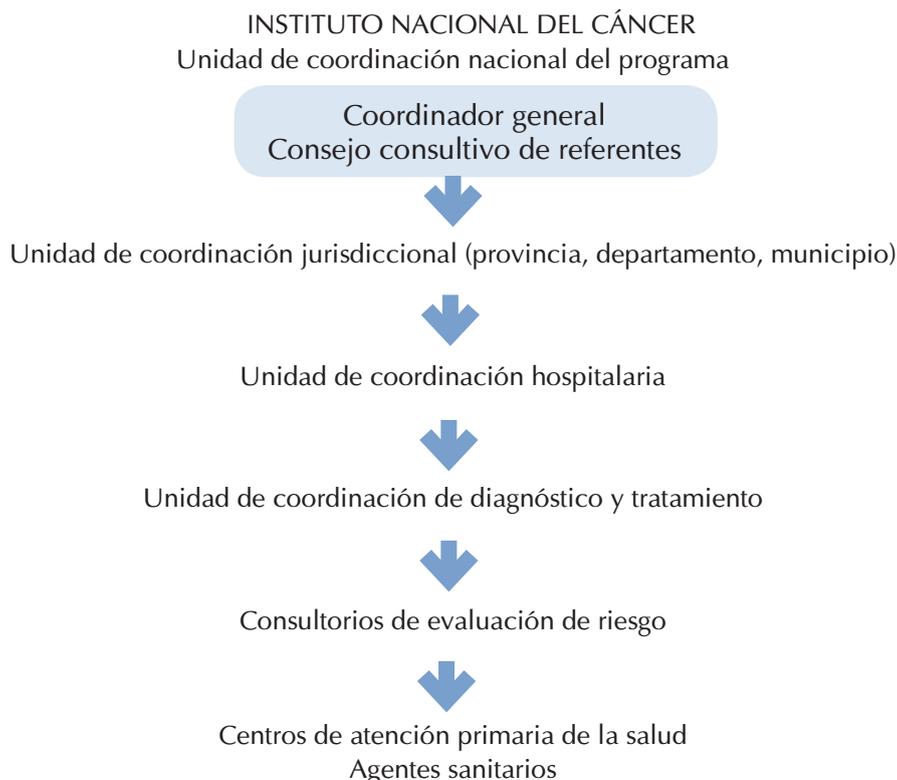
Si en la colonoscopia hay hallazgos patológicos, se hará tratamiento y seguimiento individualizado por patología de acuerdo a las normativas ya descritas previamente.

Si la colonoscopia no llega al ciego, se completará el estudio del colon con una colonografía mediante TAC (colonoscopia virtual) o una radiología de colon por enema con doble contraste (de acuerdo a disponibilidad).

Si todos los estudios colónicos posteriores a un test de sangre oculta positivo son negativos, se termina la pesquisa dentro del programa. Sin embargo, es aconsejable derivar a estas personas para una investigación del tubo digestivo superior (esófago, estómago e intestino delgado) aunque no se encuentre dentro de los objetivos del programa.

En caso de TSOMFi negativo, debe aconsejarse su repetición al año o dos años, de acuerdo a características del programa (anual o bienal).

### Esquema básico de organización del programa (ambas fases)



## Sistema de registro del Programa de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal

### Registro de datos de la primera fase del programa

**Población objetivo:** son las personas con riesgo aumentado que residen en el área determinada. Este dato surge de los registros demográficos.

**Población participante:** son las personas que recibieron información efectiva, fueron citadas y efectuaron la consulta de riesgo dentro del programa.

**Registro de personas por grupo de riesgo:** deben registrarse todas las personas que cumplan criterios de inclusión discriminando por grupo de riesgo.

**Población con derivación a colonoscopia:** son las personas que luego de la entrevista de riesgo son derivadas para la realización de la colonoscopia.

**Población con derivación para vigilancia endoscópica posterior:** son las personas que luego de la entrevista de riesgo deben estudiarse a futuro (por ej.: presentan estudios de calidad dentro de la cobertura estipulada para el grupo de riesgo y deben cumplir su control a futuro). Recomendación y recordatorio.

**Población derivada para estudio de biología molecular (si está disponible):** son las personas con antecedentes de síndromes hereditarios que ameriten el estudio de biología molecular y que son derivadas para su realización.

**Población derivada para estudio de inmunohistoquímica (si está disponible):** son las personas con antecedentes de síndromes hereditarios que ameriten el estudio de inmunohistoquímica y que son derivadas para su realización.

**Población derivada para estudio genético:** son las personas con antecedentes de síndromes hereditarios que ameriten el estudio genético y que son derivadas para su realización.

**Población examinada:** son las personas que efectivamente realizaron el estudio recomendado en la entrevista de riesgo. Discriminar por tipo de estudio: colonoscopia, biología molecular, etc.

**Detección de pacientes con displasia de bajo/alto grado en las colonoscopias de portadores de enfermedad inflamatoria intestinal:** personas con enfermedad inflamatoria intestinal en las que se detectó una displasia en la biopsia en la colonoscopia de vigilancia. Registrar displasia de bajo y alto grado por separado.

**Detección de adenomas:** número de personas adecuadamente testeadas en las que se detectó al menos un adenoma en el período de tiempo estipulado. Registrar por separado de acuerdo al grupo de riesgo.

**Detección de adenomas avanzados:** número de personas en las que se detectó al menos un adenoma avanzado (adenoma de más de 1cm / adenoma con componente veloso / adenoma con displasia de alto grado / más de 3 adenomas. Registrar por separado de acuerdo al grupo de riesgo.

**Resección de adenomas por colonoscopia:** número de personas y número de adenomas resecados por colonoscopia.

**Indicación quirúrgica:** número de personas a las cuales se indicó cirugía de acuerdo al grupo de riesgo. Registrar indicación de acuerdo al grupo.

**Cáncer detectado por estadio:** número de personas en las que se detectó al menos un cáncer colorrectal y el estadio tumoral correspondiente. Registrar por separado de acuerdo al grupo de riesgo.



Distribución por estadios de los cánceres diagnosticados:

- Estadio I: número de cánceres detectados en estadio I (T1/T2 N0 M0) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.
- Estadio II: número de cánceres detectados en estadio II (T3/T4 N0 M0) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.
- Estadio III: número de cánceres detectados en estadio III (cualquier T N1/N2 M0) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.
- Estadio IV: número de cánceres detectados en estadio IV (cualquier T cualquier N M1) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.

Complicaciones de la colonoscopia: número de personas con complicaciones graves (perforación, sangrado que requiere transfusión, internación u observación por 24 hs) en las colonoscopias.

Complicaciones de la cirugía: número de personas con complicaciones de la cirugía indicada.

Tratamiento oncológico: número de personas enviadas para tratamiento oncológico. Registrar por estadio.

### **Indicadores tempranos de rendimiento y de detección del programa (Primera fase)**

Todos los indicadores de rendimiento deben estar referidos a un plazo determinado, que puede ser anual o semestral. Depende de la decisión del programa, en virtud de la necesidad de corregir errores o no en forma inmediata.

Los tiempos de espera estimados como aceptables en esta primera fase para la realización de los estudios de diagnóstico son más prolongados que en la segunda fase, ya que, en general, la indicación en los grupos de riesgo se debe a antecedentes o situaciones de control que permiten mayor flexibilidad.

Cobertura de la población objetivo: número de personas de la población objetivo alcanzadas por la información y difusión del programa sobre el total de la población.

Detección de población objetivo: son las personas que cumplen los criterios de inclusión sobre el total de la población objetivo, alcanzadas por la difusión en un plazo determinado.

Tiempo de espera máximo para la consulta de riesgo: 90% dentro de los 30 días; deseable, 95% dentro de los 30 días.

Tasa de participación: son las personas que recibieron información efectiva y efectuaron la consulta de riesgo dentro del programa sobre el total de personas de la población elegible. Plazo determinado.

Tasa de aceptación/ejecución de colonoscopia: número de personas enviadas para colonoscopia que realizaron la misma sobre el total de personas enviadas para el estudio.

Tiempo de espera máximo entre la solicitud y la realización de colonoscopia: aceptable, 90% dentro de los 60 días; deseable, 95% dentro de los 60 días.

Tasa de colonoscopias completas: número de colonoscopias que llegaron al ciego sobre el total de colonoscopias efectuadas.

Tasa de aceptación de vigilancia endoscópica: número de personas que realizaron la vigilancia endoscópica sobre el total de las personas derivadas para vigilancia.

Tasa de aceptación/ejecución de estudio de biología molecular (si hay disponible): número de personas que efectuaron estudio de biología molecular sobre el total de las personas derivadas para estudio de biología molecular.



Tiempo de espera máximo entre la solicitud y la realización del estudio de biología molecular: aceptable, 90% dentro de los 60 días; deseable, 95% dentro de los 60 días.

Tasa de positividad del estudio de biología molecular: número de personas con resultado positivo en el estudio de biología molecular sobre el total de las personas que efectuaron el estudio de biología molecular.

Tasa de aceptación/ejecución de estudio de inmunohistoquímica (si está disponible): son las personas que efectuaron el estudio de inmunohistoquímica sobre el total de personas derivadas para su realización.

Tiempo de espera máximo entre la solicitud y realización de estudio de inmunohistoquímica: aceptable, 90% dentro de los 60 días; deseable, 95% dentro de los 60 días.

Tiempo de espera máximo para estudio anatomopatológico: aceptable, 90% dentro de los 15 días; deseable, 95% dentro de los 15 días.

Tasa de positividad del estudio de inmunohistoquímica: número de personas con resultado positivo en el estudio de biología molecular sobre el total de las personas que efectuaron el estudio de biología molecular.

Tasa de aceptación/ejecución del estudio genético: son las personas que efectuaron el estudio genético aconsejado sobre el total de personas derivadas para su realización.

Tasa de positividad del estudio genético: son las personas con resultado positivo en el estudio genético aconsejado sobre el total de personas que efectuaron el estudio. Discriminar por grupo de riesgo.

Tiempo de espera máximo entre la solicitud y realización de estudio genético: aceptable, 90% dentro de los 60 días; deseable, 95% dentro de los 60 días.

Tasa de detección de displasia en enfermedad inflamatoria intestinal: número de pacientes con displasia en las biopsias de la colonoscopia de vigilancia sobre el total de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que se efectuaron la colonoscopia de vigilancia. Discriminar entre displasia de bajo y alto grado.

Tasa de detección de adenomas: número de personas en las que en la colonoscopia se detectó al menos un adenoma sobre el número de personas estudiadas con colonoscopia en el período de tiempo estipulado. Calcular por separado de acuerdo al grupo de riesgo.

Tasa de detección de adenomas avanzados: número de personas en las que en la colonoscopia se detectó al menos un adenoma avanzado (adenoma de más de 1cm / adenoma con componente vellosos / adenoma con displasia de alto grado / más de 3 adenomas sobre el total de personas estudiadas con colonoscopias. Calcular por separado de acuerdo al grupo de riesgo.

Tasa de diagnóstico de cáncer detectado por estadio: número de personas en las que se detectó al menos un cáncer colorrectal y el estadio tumoral correspondiente. Calcular por separado de acuerdo al grupo de riesgo.

Porcentaje de cánceres diagnosticados en estadio I: proporción de personas diagnosticadas en estadio I en relación a todos los diagnósticos de cáncer (todos los estadios). Calcular por separado de acuerdo al grupo de riesgo.

Tasa de complicaciones de la colonoscopia: número de personas con complicaciones graves (perforación, sangrado que requiere transfusión, internación u observación por 24 hs) sobre el total de personas a las cuales se les realizó colonoscopia.

Tasa de aceptación de cirugía: número de personas derivadas a cirugía que se operaron sobre el total de personas derivadas a cirugía. Calcular por indicación y grupo de riesgo.



Tiempo de demora entre la indicación quirúrgica y la realización de la cirugía: aceptable, 90% dentro de los 30 días; deseable, 95% dentro de los 30 días.

Tasa de complicaciones de la cirugía: número de personas con complicaciones quirúrgicas sobre el total de personas operadas.

Intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento de las patologías detectadas: aceptable, 90% dentro de los 30 días; deseable, 95% dentro de los 30 días.

**Tabla 2. Indicadores tempranos de rendimiento de la primera fase del programa**

Indicadores	Nivel aceptable	Nivel deseable
Población de la jurisdicción alcanzada por la difusión/información	Alcanzar al 70% de la población de la región.	100%
Tiempo de espera para la consulta de riesgo	90% dentro de los 30 días.	95% dentro de los 30 días.
Concientización y consulta de riesgo de la población elegible	Consulta de riesgo en el 70% de las personas detectadas enviadas a consulta.	>90%
Tiempo de espera de colonoscopia, biología molecular, inmunohistoquímica y estudio genético	90% dentro de los 60 días.	95% dentro de los 60 días.
Tiempo de espera para estudio anatomopatológico	90% dentro de los 15 días.	95% dentro de los 15 días.
Realización de estudio aconsejado (discriminar por estudio)	Estudio aconsejado en el 70% de las personas derivadas para el estudio.	>95%
Tasa de colonoscopias completas	>90%	>95%
Vigilancia de la población estudiada de acuerdo a las normativas	Vigilancia efectiva en más del 70%.	Vigilancia en más del 90%.
Tasa de complicaciones de la colonoscopia		0,0%-0,3%
Intervalo de tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y el tratamiento definitivo	90% dentro de los 30 días.	95% dentro de los 30 días.

### Registro de datos de la segunda fase del programa

Los datos que deben registrarse del programa son:

**Población objetivo:** son las personas dentro de la edad elegida de acuerdo con la política del programa que residen en el área determinada. Este dato surge de los registros demográficos.

**Población elegible:** son las personas en la población objetivo que cumplen con los criterios de inclusión en la política del programa.

**Población testeada o participante:** son las personas que recibieron el test de pesquisa y lo realizaron independientemente del resultado. Se incluyen aquellos con pruebas positivas, negativas e inadecuadas o erróneas.



Población con test inadecuado o erróneo: es un examen entregado por un participante cuyo resultado no se puede determinar con fiabilidad y no puede ser utilizado para registrar un resultado.

Población con test positivo: un resultado positivo del test de sangre oculta es un resultado basado en una prueba adecuada que, de acuerdo con la política del programa, lleva directamente a la remisión o a una colonoscopia complementaria diagnóstica.

Población enviada a la colonoscopia: participantes con un test positivo enviados a colonoscopia complementaria estipulada en el programa.

Población que asistió a la colonoscopia: número de personas que realizaron la colonoscopia indicada luego de TSOMFi positivo.

Población con TSOMFi positivos con colonoscopia negativa (sin hallazgos): número de personas con TSOMFi positivo en las que la colonoscopia complementaria no detectó patología.

Detección de lesiones: número de personas adecuadamente testeadas en las que se detectó al menos una lesión.

Detección de adenomas: número de personas adecuadamente testeadas en las que se detectó al menos un adenoma en el período de tiempo estipulado.

Detección de adenomas avanzados: número de personas en las que se detectó al menos un adenoma avanzado (adenoma de más de 1cm / adenoma con componente vellosos / adenoma con displasia de alto grado / más de 3 adenomas).

Cáncer detectado por estadio: número de personas en las que se detectó al menos un cáncer colorrectal y el estadio tumoral correspondiente.

Distribución por estadios de los cánceres diagnosticados:

- Estadio I: número de cánceres detectados en estadio I (T1/T2 N0 M0) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.
- Estadio II: número de cánceres detectados en estadio II (T3/T4 N0 M0) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.
- Estadio III: número de cánceres detectados en estadio III (cualquier T N1/N2 M0) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.
- Estadio IV: número de cánceres detectados en estadio IV (cualquier T cualquier N M1) de entre todos los cánceres detectados en el cribado.

Porcentaje de cánceres diagnosticados en estadio I: proporción de personas diagnosticadas en estadio I en relación a todos los diagnósticos de cáncer (todos los estadios).

Complicaciones de la colonoscopia post TSOMFi positivo: número de personas con complicaciones graves (perforación, sangrado que requiere transfusión, internación u observación por 24 hs) en las colonoscopia post TSOMFi positivo.

Complicaciones de la colonoscopia de vigilancia: número de personas con complicaciones graves en las colonoscopia de vigilancia.

Indicación quirúrgica: número personas enviadas para cirugía. Registrar por indicación (pólipo no resecable endoscópicamente, cáncer, etc.).

Tipo de cirugía efectuada: tipo de cirugía efectuada de acuerdo a las características de la lesión y su localización.

Complicaciones de la cirugía: número de personas con complicaciones de la cirugía indicada.



Registrar por tipo de cirugía e indicación.

Tratamiento oncológico: número de personas enviadas para tratamiento oncológico. Registrar por estadio.

### **Indicadores tempranos de rendimiento de la segunda fase del programa**

Cobertura de la población por invitación: número de personas invitadas en un tiempo determinado del total de la población elegible dentro de la población objetivo en ese mismo tiempo.

Tasa de participación: número de personas invitadas y estudiadas con tamizaje en un determinado tiempo sobre el número de personas elegibles invitadas en el mismo tiempo.

Tasa de TSOMFi inadecuado: proporción de personas examinadas con TSOMFi inadecuados o erróneos sobre el total de personas testeadas en ese mismo período de tiempo (por ej., exceso de muestra, escasez de muestra, muestra fuera de período aconsejado).

Tasa de TSOMFi positivo: porcentaje de personas con resultado positivo de la determinación de sangre oculta sobre el total de personas que realizaron el test de manera adecuada (excluyendo erróneos).

Tiempo de espera para el resultado de la prueba de sangre oculta: en más del 90% de los casos sería aceptable como plazo máximo 15 días; deseable, dentro de los 7 días.

Tasa de referencia para una colonoscopia diagnóstica luego de un TSOMFi positivo: se define como la proporción de personas enviadas a colonoscopia luego de un resultado positivo sobre el número de personas con test positivo en el mismo período.

Tiempo de espera máximo entre la solicitud y realización de colonoscopia diagnóstica en TSOMFi positivo: aceptable, 90% dentro de los 30 días; deseable, 95% dentro de los 30 días.

Índice de cumplimiento de la colonoscopia en los test positivos: número de personas que realizó la colonoscopia luego de test positivo en un período de tiempo determinado sobre el número de personas referidas para colonoscopia luego de test positivo en el mismo tiempo.

Tasa de colonoscopias completas luego de TSOMFi positivo: número de colonoscopias que llegaron al ciego sobre el total de colonoscopias efectuadas luego de test positivo.

Tasa de complicaciones de colonoscopia post TSOMFi positivo: número de personas que presentaron complicaciones graves en la colonoscopia sobre el número de personas que se realizaron la colonoscopia post TSOMFi positivo (tiempo determinado).

Tasa de complicaciones de la colonoscopia de vigilancia: número de personas que presentaron complicaciones en la colonoscopia de vigilancia sobre el número de personas que se realizaron la colonoscopia de vigilancia (tiempo determinado).

Intervalo de tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio del tratamiento definitivo: nivel aceptable: >90% dentro de 30 días; deseable, >95% dentro de 30 días.



**Tabla 3. Indicadores tempranos de rendimiento de la segunda fase del programa**

Indicadores	Nivel aceptable	Nivel deseado
Cobertura por invitación	95%	95%
Tasa de participación	>45%	>65%
Tasa de TSOMFi erróneo o inadecuado	<3%	<1%
Tasa de TSOMFi positivo	4% - 11,1% en la primera ronda. 3,9% en segunda ronda.	
Tiempo máximo de recepción del resultado de la prueba (15 días)	>90%	Resultado en 7 días en el 90%.
Tasa de referencia a colonoscopia en test positivo	90%	>95%
Índice de cumplimiento de colonoscopia luego de TSOMFi positivo	85%	>90%
Tiempo máximo de 30 días entre la solicitud y la realización de colonoscopia diagnóstica en TSOMFi positivo	>90%	>95%
Porcentaje de colonoscopias completas	>90 %	>95%
Tasa de complicaciones de la colonoscopia post TSOMFi positivo		0,0%-0,3%
Tasa de complicaciones de la colonoscopia de vigilancia		0,0%-0,3%
Intervalo de tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y el tratamiento definitivo	90% dentro de los 30 días.	95% dentro de los 30 días.

### Indicadores de detección de la segunda fase del programa

Tasa de detección de lesiones: número de personas con TSOMFi positivo donde la colonoscopia detectó al menos una lesión sobre el total de personas que realizaron la colonoscopia luego de TSOMFi positivo.

Tasa de detección de adenomas: número de personas en las que se detectó al menos un adenoma en el período de tiempo estipulado sobre el número de personas adecuadamente testeadas en el mismo período.

Tasa de detección de adenomas avanzados: proporción de los participantes en los que se detectó al menos un adenoma avanzado entre los testeados adecuadamente durante el plazo determinado.

Tasa de detección de cáncer: número de personas con al menos un cáncer colorrectal detectado sobre el total de personas adecuadamente testeadas en un tiempo determinado.

Tasa de detección de cáncer temprano: porcentaje de cánceres en etapa temprana sobre el total de los cánceres detectados durante la pesquisa.

Valor predictivo positivo para la detección de lesiones: número de personas con al menos una lesión detectada en la colonoscopia post TSOMFi positivo sobre el número de personas que se realizaron la colonoscopia post TSOMFi positivo (período de tiempo determinado).



Valor predictivo positivo para la detección de adenomas: número de personas en las que se detectó al menos un adenoma en la colonoscopia de evaluación post TSOMFi positivo sobre el número de personas que se realizaron la colonoscopia de control post TSOMFi positivo (período de tiempo determinado).

Valor predictivo positivo para la detección de adenomas avanzados: número de personas en las que se detectó al menos un adenoma avanzado en la colonoscopia de evaluación post TSOMFi positivo sobre el número de personas que se realizaron la colonoscopia de control post TSOMFi positivo (período de tiempo determinado).

Valor predictivo positivo para la detección de CCR: número de personas en las que se detectó al menos un CCR en la colonoscopia de evaluación post TSOMFi positivo sobre el número de personas que se realizaron la colonoscopia de control post TSOMFi positivo (período de tiempo determinado).

### **Indicadores de impacto a largo plazo (ambas fases)**

Cánceres de intervalo: son los que ocurren después de una ronda de estudio negativa, en el intervalo antes de la invitación al próximo test. En programas con TSOMFi, los cánceres de intervalo pueden ocurrir después de un TSOMFi negativo o después de un resultado positivo con evaluación por colonoscopia negativa. En la primera fase del programa son los cánceres que aparecen en los intervalos de vigilancia o por falta de cumplimiento de la vigilancia recomendada. Las tasas de cánceres de intervalo reflejan tanto la sensibilidad de la prueba de detección (falsos negativos) como la incidencia de nuevos casos o deficiencias en el programa.

Tasa de incidencia de CCR: inmediatamente después de la introducción de un programa de cribado y control de grupos de riesgo, las tasas de incidencia en el rango de edad objetivo pueden aumentar debido a la detección por pesquisa de enfermedades prevalentes, pero luego bajarán en la medida en que el programa detecte y trate efectivamente más personas con lesiones precancerosas.

Tasa de CCR en estadio temprano: número de cánceres detectados en estadio temprano con respecto al total de cánceres detectados.

Tasas de mortalidad por CCR: deben pasar varios años antes de que el impacto del cribado poblacional sobre la mortalidad por CCR llegue a ser observable y muchos años más para lograr el efecto completo.



## Bibliografía

Segnan, N.; Patnick, J.; von Karsa, L. (2010). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition. En: [http://ec.europa.eu/health/major\\_chronic\\_diseases/diseases/cancer/index\\_en.htm#fragment3](http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/diseases/cancer/index_en.htm#fragment3) [http://bookshop.europa.eu/is-bin/INTERSHOP.enfinity/WFS/EU-Bookshop-Site/en\\_GB/-/EUR/ViewPublication-Start?PublicationKey=ND3210390](http://bookshop.europa.eu/is-bin/INTERSHOP.enfinity/WFS/EU-Bookshop-Site/en_GB/-/EUR/ViewPublication-Start?PublicationKey=ND3210390).

WHO. Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes: Planning World Health Organization 2006; II. Series.

WHO; Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes: early detection. World Health Organization 2007; II. Series.

Wilschut, J. A.; Habbema, J.; van Leerdam, M. *et al.* Fecal Occult Blood Testing When Colonoscopy Capacity is Limited; J Natl Cancer Inst 2011; 103:1-11.

Winawer, S. J.; Krabshuis, J.; Lambert, R. *et al.* Cascade Colorectal Cancer Screening Guidelines. A Global Conceptual Model. J Clin Gastroenterol 2011; 45:297-300.



## Capítulo 10

# Acciones propuestas para la implementación del Programa de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal

La Organización Mundial de la Salud aconseja una planificación y una implementación de programas de control del cáncer de modo progresivo, en etapas, basándose en consideraciones y necesidades regionales o locales (WHO, 2006).

La legitimidad de la introducción de un programa de pesquisa del CCR depende de cuatro puntos: el peso del cáncer colorrectal en comparación con otras causas de mortalidad, la tendencia en el tiempo de la incidencia y de la mortalidad, el nivel de recursos económicos que se pueden aplicar a la pesquisa y el nivel de desarrollo de organización necesario para proporcionar infraestructura para el programa.

Como ha sido señalado en el capítulo de epidemiología, la carga del CCR en la Argentina es elevada, con una significativa pérdida de vidas prematuramente y con tasas de mortalidad distribuidas de manera heterogénea en las diferentes provincias.

Por otro lado, como la expectativa de vida de la población va aumentando cada año, provocará, además, un mayor impacto de la enfermedad en las próximas décadas.

Para el control del CCR se hace necesario mejorar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en todas sus etapas, desde el diagnóstico temprano hasta la enfermedad avanzada, incorporando programas de pesquisa. Acciones propuestas para la implementación del Programa de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal equilibrio entre la prevención, el diagnóstico y la optimización del tratamiento de la enfermedad, garantizando la calidad de cada uno de los procesos e intervenciones (Von Karsa *et al.*, 2010).

Como hemos señalado en el análisis del relevamiento de datos en el país, no se han identificado programas a nivel nacional, provincial o regional para la detección temprana del CCR, salvo algunas iniciativas o campañas de concientización aisladas, esporádicas o de pesquisa en personas de riesgo habitual, con escaso número de participantes, sin evaluación de impacto o resultados, y ninguna de ellas con carácter programático.

Por ende, resulta prioritario encarar en el país un programa tendiente al control del CCR y éste fue el motivo de la presente evaluación de recursos y propuesta.

La Argentina presenta diferencias entre jurisdicciones, con realidades y prioridades de salud disímiles, donde los recursos económicos, tecnológicos y humanos disponibles son limitados en algunas provincias o subutilizados en otras, lo que puede resultar una barrera para la implementación de un programa de pesquisa.

Una evaluación del comportamiento de la enfermedad en cada región, su relevancia respecto de otros problemas de salud, la disponibilidad de recursos y las posibilidades de inversión en un programa a largo plazo son las claves para el diseño de un proyecto sustentable.

Parece razonable proponer una fase inicial, en las regiones de recursos limitados, donde se puedan desarrollar tareas de prevención y detección temprana, en general con los recursos existentes e incorporar, en una segunda etapa, las acciones que requieren la asignación de fondos adicionales (WHO, 2007).



En un programa progresivo de detección temprana del CCR puede proponerse, en una primera fase, un programa de control en los grupos de mayor riesgo para avanzar, en una segunda etapa, en la implementación de un programa de pesquisa en la población general.

Esta propuesta de programa en etapas debe ser analizada cuidadosamente en cada jurisdicción (región, provincia, municipio) evaluando los datos epidemiológicos, demográficos, la cobertura de salud, la tecnología disponible (colonoscopias) y los recursos humanos antes de definir las acciones respectivas.

En aquellas regiones o jurisdicciones donde la carga de la enfermedad lo justifique, donde existan los recursos suficientes y donde el compromiso y la voluntad política necesarios aseguren la sustentabilidad en el mediano y largo plazo, ambas fases podrían iniciarse conjuntamente.

La fase del programa dirigida a grupos de mayor riesgo de CCR permite limitar la pesquisa inicialmente a una población objetivo menor y, por ende, tener mayor eficacia en el control de estos grupos. El principal desafío de esta pesquisa selectiva es la identificación y la búsqueda activa de los grupos de mayor riesgo de manera factible y eficiente.

Esta fase tiene un beneficio limitado, ya que no incluye a las personas de riesgo promedio que representan la mayoría de los cánceres colorrectales y que deben ser incluidas en una segunda etapa para lograr una significativa reducción de la incidencia y mortalidad.

El control de los grupos de riesgo aumentado se fundamenta en que, si bien existen recomendaciones de vigilancia y control para cada grupo en guías de práctica clínica publicadas, estas normativas no están reguladas dentro de un programa que contemple la accesibilidad, la disponibilidad y la homogeneidad de las acciones con las evaluaciones y los controles necesarios.

Ante la ausencia de programas, estas personas actualmente se vigilan de manera desigual, con criterios individuales, dependiendo de la formación y del interés del profesional, como ocurre en las pesquisas de tipo oportunista, sin registros ni evaluaciones.

Esta falta de regulación en la vigilancia de estos grupos genera en muchas ocasiones colonoscopias injustificadas, con mayor frecuencia que la recomendada por la evidencia científica, ocasionando un mayor riesgo para los pacientes y una demanda innecesaria de endoscopias (Arditi *et al.*, 2009; Goodwin *et al.*, 2011; Ivers *et al.*, 2011).

Para una segunda fase del programa –la pesquisa del CCR en población general o de riesgo habitual–, se han propuesto en la literatura directrices llamadas “en cascada”, que proponen la elección de alguna estrategia de pesquisa, de acuerdo con la capacidad del sistema de salud y la disponibilidad de colonoscopia, asegurando la accesibilidad y la calidad adecuadas (Winawer *et al.*, 2011).

Tomando en cuenta la evidencia científica, el relevamiento de recursos efectuado en el país y en acuerdo con las recomendaciones de garantías de calidad de la Comunidad Europea para sus países miembros, la estrategia más apropiada para la población general en nuestro país sería el test inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal anual para una población objetivo constituida por las personas de ambos sexos entre 50 y 74 años (Segnan *et al.*, 2010).

Pueden establecerse acuerdos programáticos adaptados a cada jurisdicción (provincia, municipio) que podrán variarse progresivamente, previa evaluación de la población objetivo local, la cobertura de salud (subsector público, obras sociales, etc.) y la disponibilidad de colonoscopia.

Para el análisis del acuerdo programático ajustado a la disponibilidad de colonoscopia, resulta sumamente conveniente utilizar un modelo de microsimulación como el MISCAN-Colon (Microsimulation Screening Analysis-Colon), utilizado por nosotros en la encuesta de recursos (ver capítulo 8), que permite calcular el número de procedimientos colonoscópicos requeridos en un programa de pesquisa de CCR (Wilschut *et al.*, 2011).

Las variaciones de los acuerdos programáticos posibles son: convenir la realización de una o dos determinaciones del test de sangre oculta en la población objetivo, lo que permite variar la



sensibilidad y el número de colonoscopias necesarias. Por otro lado y sin perder fuerza en la evidencia científica, puede ofrecerse un intervalo anual o bienal del test o incrementar progresivamente la población objetivo, iniciando con un rango más limitado (entre 50 y 64 años) en una primera etapa, para incluir en el mediano plazo, con la incorporación de mayores recursos, la población objetivo total (50 a 74 años) (Segnan *et al.*, 2010; Wilschut *et al.*, 2011).

Otra posibilidad, sin modificar la población objetivo, es el empleo de test cuantitativos, utilizando aparatos de lectura múltiple, que permiten ajustar el punto de corte diagnóstico del sangrado a las normativas elegidas en el programa según la disponibilidad de colonoscopia.

Para la implementación exitosa y para garantizar la sustentabilidad de un Programa de prevención y detección temprana del CCR es trascendental un adecuado apoyo político y financiero, por lo cual son necesarios acuerdos para su institucionalización con las autoridades nacionales y de cada provincia en particular, ya que la Argentina es un país federal, donde las políticas públicas provinciales son definidas por los gobiernos locales.

Los marcos legales son imprescindibles para definir los objetivos, las estrategias y las metas, así como los recursos y el presupuesto que se necesitan para asegurar la continuidad de las acciones en el mediano y largo plazo, además de las herramientas y de los métodos que se utilizarán en el monitoreo y la evaluación de su desempeño.

También es necesaria la creación y designación de equipos multidisciplinarios, incluyendo a todos los sectores involucrados en las diferentes áreas del programa (agentes sanitarios, profesionales del área de atención primaria de la salud, del área de diagnóstico y tratamiento) que deben tener la dedicación horaria, la capacitación y el nivel de decisión que las tareas del programa requieren.

Es indispensable la identificación de un liderazgo local, consensuado, que permita coordinar y generar una amplia participación de los diferentes sectores para acordar las pautas programáticas, aplicarlas y monitorearlas.

Deben promoverse convenios con instituciones y organizaciones sociales con misiones afines (asociaciones de pacientes, ONGs, colegios médicos, sociedades científicas, departamentos de universidades, etc.) que puedan aportar información, recursos y experiencia útil en la difusión, en la capacitación del recurso humano o en la elaboración de acuerdos programáticos y que, además, puedan involucrarse en alguna fase del programa.

En el relevamiento de recursos, hemos detectado que no existen registros sistematizados de información sobre los resultados de estudios de detección efectuados, los pacientes diagnosticados, los estadios tumorales, los tratamientos realizados, la supervivencia de pacientes, entre otros indicadores.

Algunas jurisdicciones tienen información que, en general, es parcial, incompleta y muchas veces restringida a un solo hospital.

Esta falta de registros a nivel nacional y provincial hace necesaria, en el corto plazo, la creación de un sistema de información estratégica para el registro de datos que permitan monitorear y evaluar las acciones que se desarrollen para el control de la enfermedad y su articulación con el SITAM (Sistema de información para el tamizaje) creado para los programas de detección temprana de cáncer de cuello uterino y de cáncer de mama.

Para dicha tarea es imprescindible la provisión del equipamiento informático necesario, la instalación del sistema con los indicadores de monitoreo y evaluación, y la designación y capacitación del recurso humano indispensable para la carga de datos que permitan, en el mediano y largo plazo, el análisis de dichos indicadores.

La cobertura masiva del programa, en sus dos fases, es una condición indispensable para lograr una reducción significativa de la incidencia y mortalidad del CCR, por lo cual las estrategias de difusión, convocatoria y búsqueda activa deben planificarse cuidadosamente para obtener la mayor participación.



De acuerdo con los datos del reciente censo 2010, el porcentaje de la población del país que cuenta con cobertura de salud exclusivamente brindada por el subsector público es del 36%, con un rango de variación interprovincial que va desde el 17% en Santa Cruz hasta el 58% en el Chaco. Este hecho debe tomarse en cuenta al analizar la cobertura del programa en cada provincia y hace necesaria la búsqueda de acuerdos con los otros subsectores (obras sociales, prepagas) para lograr la incorporación al programa de toda la población objetivo de la jurisdicción (Indec, 2010).

En general, en la Argentina, las acciones de concientización sobre el CCR son ocasionales, no sistemáticas, por lo cual se debe elaborar e implementar una estrategia de comunicación y difusión con herramientas educativas para la población (folletos, afiches, videos).

La búsqueda activa de las personas con mayor riesgo de la primera fase como de la población objetivo de la segunda fase puede realizarse de varias maneras: con recordatorios por correo, llamadas telefónicas, visitas de agentes sanitarios, o mediante recomendación de médicos de atención primaria, médicos clínicos, etc. La metodología de convocatoria dependerá de las características y de las posibilidades locales, pero la transmisión de la información deberá llegar a la población objetivo de manera clara, simple y adaptada a las características sociales y culturales.

La tarea de captación y búsqueda activa, especialmente de la población de riesgo, tiene que ser llevada a cabo por efectores (agentes sanitarios o promotores de salud, médicos de atención primaria, médicos clínicos, gastroenterólogos, etc.) debidamente capacitados, y para tal fin deben elaborarse manuales programáticos adaptados a cada nivel.

Para mejorar la comunicación y la difusión se pueden efectuar convenios con sociedades científicas relacionadas, para colaborar y avalar el contenido de las herramientas de educación a la población, y también con organizaciones sociales que puedan involucrarse en la difusión.

Para regular de modo programático la vigilancia de las personas con mayor riesgo, es necesario consensuar, elaborar y distribuir las normativas, los algoritmos y los circuitos de derivación para las personas, respetando los acuerdos programáticos y las garantías de calidad tanto para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de lesiones preneoplásicas como para el tratamiento y seguimiento del CCR.

Estos manuales programáticos deben distribuirse dentro de una estrategia de capacitación del recurso humano en todos los niveles del programa y tiene que estar adaptado a la complejidad de las acciones de cada nivel.

Hemos observado que en muchas jurisdicciones se dispone de reactivos para la detección de sangre oculta en materia fecal, utilizados en la práctica clínica, que no son aconsejables para su uso como examen de pesquisa del CCR.

El test de la bencidina, utilizado en algunas provincias, no tiene la validación científica para su utilización en programas de detección temprana del CCR, y el test de guayaco, si bien cuenta con evidencia científica suficiente, está perdiendo protagonismo en la actualidad por la mayor sensibilidad de los nuevos test de sangre oculta de tipo inmunoquímico (Ming Zhu *et al.*, 2010; Van Dam *et al.*, 2010).

Estos test inmunoquímicos son costo-efectivos, tienen la calidad adecuada para su uso en programas de detección temprana del CCR, tienen mayor sensibilidad y no requieren dieta previa, lo que incrementa considerablemente la aceptación de la población (Segnan *et al.*, 2010; Telford *et al.*, 2010; Zauber *et al.*, 2008; Lansdorp-Vogelaar *et al.*, 2011).

El test inmunoquímico propuesto para la pesquisa en población de riesgo promedio de la segunda fase tiene, además, una mayor especificidad y, por ende, menor número de falsos positivos, por lo cual requiere menor necesidad de colonoscopias complementarias.

En el relevamiento realizado hemos detectado áreas donde el equipamiento para colonoscopia es insuficiente o hay una subutilización del existente por un recurso humano escaso o no capacitado y por horarios de atención limitados.



La capacidad de colonoscopia dentro del sistema de salud local, su accesibilidad a toda la población y la calidad del procedimiento son factores que deben evaluarse antes de emprender un programa, como así también la disponibilidad del recurso humano suficiente y capacitado.

La experiencia y la capacitación de los endoscopistas son fundamentales para el tratamiento y seguimiento adecuado de las lesiones preneoplásicas (adenomas) y de las lesiones malignas tempranas (pólipos-cáncer), por lo tanto, resulta indispensable promover instancias de capacitación para los profesionales que realizan estos procedimientos y la adopción de las recomendaciones de una colonoscopia de calidad –incluidas en este documento precedentemente– (Segnan *et al.*, 2010).

Algunas provincias no realizan sedación para los estudios colonoscópicos o tienen una capacidad insuficiente por falta de recurso humano u horarios limitados. Este problema detectado debe ser resuelto prioritariamente, ya que, por un lado, no puede asegurarse la calidad de una colonoscopia sin sedación y, por otro, genera una incomodidad que es inaceptable para los pacientes.

Se deberá asegurar la provisión de insumos y equipamientos necesarios en relación con los acuerdos programáticos alcanzados (por ej., test de biología molecular e inmuistoquímica para diagnóstico en CCR familiar), junto al fortalecimiento de los servicios de diagnóstico de los hospitales de referencia buscando optimizar el uso de los recursos humanos disponibles: aumentar la disponibilidad de sedación con ampliación de horarios, así como el número de anestesiistas –o generar alternativas de sedación a cargo de los endoscopistas.

La falta de criterios uniformes de diagnóstico y tratamiento hace necesario elaborar protocolos consensuados con criterios de calidad para la estadificación preoperatoria del CCR y las diferentes opciones de tratamiento.

Es fundamental evaluar la disponibilidad de equipos de diagnóstico por imágenes que son imprescindibles para la correcta estadificación del CCR, ya que la precisión en el diagnóstico del estadio tumoral inicial es indispensable para seleccionar el tratamiento más conveniente a cada caso.

Si bien la cirugía del cáncer de colon puede ser realizada por cirujanos generales con similares resultados que la realizada por los especialistas en cirugía colorrectal, la cirugía del cáncer de recto realizada por cirujanos especialistas tiene mejores resultados en sobrevida y menores recidivas locoregionales que la realizada por cirujanos no especializados (Wexner *et al.*, 2008; Iversen *et al.*, 2007).

La falta de especialistas en coloproctología detectada en varias jurisdicciones en la encuesta nacional amerita una política de entrenamiento para cirujanos generales con el fin de mejorar el tratamiento quirúrgico y asegurar el control del cáncer de recto.

El anatomopatólogo juega un papel muy importante en un programa de pesquisa del CCR, ya que la exactitud y el detalle de los informes de las lesiones preneoplásicas, así como la información de la penetración en la pared colónica en las lesiones tempranas y el estudio prolijo de las piezas quirúrgicas y sus adenopatías regionales tienen implicancias en el tratamiento, seguimiento y pronóstico de los pacientes (Quirke *et al.*, 2011).

Ésta es un área, como la de endoscopia y cirugía, de prioridad para la implementación de un programa de capacitaciones que incluya la difusión de guías de garantía de calidad en anatomía patológica –incluidas en un capítulo precedente.

Todas las instancias de capacitación enumeradas pueden desarrollarse con la colaboración de las sociedades científicas relacionadas mediante convenios de cooperación para elaborar los programas de capacitación y los manuales programáticos.

La existencia de equipos de radioterapia en el sector público es desigual en las diferentes provincias y en muchas de ellas las necesidades de dicho tratamiento se derivan hacia otras jurisdicciones o al sector privado. El recurso de equipos de radioterapia y de radioterapeutas entrenados debe proveerse en todas las provincias ya que adquiere particular importancia para el tratamiento multimodal del cáncer de recto.



Hemos identificado dificultades para acceder en tiempo (turnos prolongados) y forma con las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas; por lo tanto, deben mejorarse y reorganizarse los circuitos de derivación, seguimiento y tratamiento del CCR, especialmente los turnos de exámenes para estadificación, los turnos quirúrgicos y la provisión de drogas quimioterápicas, que deben ser dentro de los tiempos considerados apropiados para una mayor chance de curación.

Debe además promoverse el nombramiento del recurso humano necesario o la ampliación horaria del existente para disminuir los tiempos de demora.

Para el mediano plazo deberán llevarse a cabo evaluaciones de los servicios de endoscopia, anestesia, anatomía patológica y cirugía, a fin de aplicar los controles de calidad, inexistentes en la mayoría de las provincias actualmente y, de esta manera, mejorar el rendimiento del programa.

Esta tarea puede complementarse en el largo plazo con mecanismos de certificación de calidad y de actualización permanente de los servicios para asegurar la eficacia del programa.

	Problemas identificados	Acciones propuestas en el corto plazo
Marco programático institucional (nacional y provincial)	<p>Ausencia de marco programático.</p> <p>Falta de presupuesto específico.</p> <p>Falta de equipos profesionales para la implementación del programa.</p> <p>Falta de lineamientos consensuados para las actividades programáticas.</p>	<p>Acuerdos con autoridades sanitarias nacionales y provinciales para la creación y sustentabilidad del programa.</p> <p>Asignación de recursos acordes a las responsabilidades y actividades del programa.</p> <p>Conformación de equipos de trabajo nacional y provinciales (liderazgo).</p> <p>Capacitación de los coordinadores de equipos.</p> <p>Elaborar y consensuar pautas o acuerdos programáticos con objetivos, estrategias y metas.</p>



	Problemas identificados	Acciones propuestas en el corto plazo	Acciones propuestas en el mediano plazo
<p>Sistema de información estratégica</p> <p>(registro de datos para monitoreo y evaluación)</p>	<p>Ausencia o mala calidad de datos que permitan monitorear y evaluar el programa.</p> <p>Falta de registros nacional y provinciales.</p> <p>Falta de personal encargado del registro.</p> <p>Falta de equipamiento informático.</p>	<p>Crear un sistema de información o articular con SITAM.</p> <p>Provisión de equipamiento informático.</p> <p>Establecer un sistema de indicadores según necesidades.</p> <p>Instalación del sistema.</p> <p>Designar y capacitar el recurso humano en la carga de datos.</p>	<p>Análisis de indicadores de monitoreo y evaluación.</p>

	Problemas identificados	Acciones propuestas en el corto plazo	Acciones propuestas en el mediano plazo
<p>Detección y control de los grupos de riesgo.</p> <p>Cobertura de pesquisa en población general</p>	<p>Falta de información de la población-Consulta tardía.</p> <p>Acciones de difusión aisladas.</p> <p>Pesquisa oportunística.</p> <p>Cobertura escasa.</p> <p>Déficit en la educación profesional (detección de grupos, tamizaje).</p>	<p>Elaboración e implementación de una estrategia de comunicación y difusión para la población.</p> <p>Elaboración de material educativo para la población.</p> <p>Capacitación de agentes sanitarios, de promotores y de profesionales de la salud.</p> <p>Elaboración de manuales programáticos.</p>	<p>Convenios con sociedades científicas y ONGs para cooperación en diferentes áreas del programa.</p> <p>Convenios con otros subsectores de salud para ampliar la cobertura del programa.</p>



	Problemas identificados	Acciones propuestas en el corto plazo	Acciones propuestas en el mediano plazo
<p>Diagnóstico y seguimiento de los grupos de riesgo.</p> <p>Cobertura en población general</p>	<p>Falta de normativas y programas.</p> <p>Déficit de capacitación médica.</p> <p>Falta de circuitos de derivación para estudios y Tto.</p> <p>Recursos y equipamientos insuficientes.</p> <p>Subutilización de los recursos.</p> <p>Mala calidad de colonoscopias.</p> <p>Falta de insumos (test de sangre oculta no validados).</p>	<p>Elaboración y distribución de normativas y algoritmos consensuados para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de lesiones preneoplásicas.</p> <p>Evaluación de disponibilidad y capacidad de los servicios de diagnóstico y tratamiento (recursos humanos, equipamiento, insumos para test diagnósticos –sangre oculta, genéticos, IHQ anatomía patológica–).</p> <p>Difundir guías de calidad en colonoscopia.</p> <p>Difundir guías de calidad en anatomía patológica.</p>	<p>Reorganización de circuitos de los estudios.</p> <p>Fortalecimiento de los servicios de diagnóstico de los hospitales de referencia.</p> <p>Optimizar el uso de recursos disponibles: ampliación de horarios, aumentar la disponibilidad de sedación o anestesia, etc.</p> <p>Provisión de insumos: test genéticos, IHQ test inmunoquímicos.</p> <p>Equipamiento de los recursos insuficientes.</p>

	Problemas identificados	Acciones propuestas en el corto plazo	Acciones propuestas en el mediano plazo
<p>Tratamiento de lesiones precancerosas y CCR.</p> <p>Seguimiento</p>	<p>Control y seguimiento de adenomas inadecuado.</p> <p>Falta de protocolos consensuados de estadificación y tratamiento del CCR.</p> <p>Falta de recursos suficientes (diagnóstico por imágenes, colonoscopia, anestesia, insumos).</p> <p>Déficit de capacitación en cirugía (cáncer de recto), anatomía patológica y endoscopia.</p>	<p>Elaboración y distribución de protocolos consensuados de tratamiento.</p> <p>Evaluación de recursos de estudios por imagen y aparatos de radioterapia.</p> <p>Evaluación de disponibilidad de drogas para tratamiento.</p> <p>Generar instancias de capacitación de profesionales en las áreas descriptas.</p>	<p>Mejora y reorganización de los circuitos de derivación, seguimiento y tratamiento del CCR.</p> <p>Convenios con sociedades científicas para líneas de capacitación y elaboración de protocolos.</p>



	Problemas identificados	Acciones propuestas en el corto plazo	Acciones propuestas en el mediano plazo
Tratamiento de lesiones precancerosas y CCR. Seguimiento	Falta de controles de calidad en colonoscopia. Mala calidad de informes de anatomía patológica, cirugías. Falta de capacitación o insuficiencia del recurso humano. Tiempos prolongados para turnos y tratamientos.	Evaluación de los servicios de endoscopia, anestesia, anatomía patológica y cirugía. Elaboración de manuales programáticos con garantías de calidad. Capacitación del recurso humano.	Establecer mecanismos de certificación de calidad. Ampliar cargos. Aumentar horas. Optimizar recursos disponibles.

## Bibliografía

Arditi, C.; Gonvers, J. J.; Burnand, B. *et al.* EPAGE II Study Group Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Surveillance after polypectomy and after resection of colorectal cancer. *Endoscopy*. 2009 Mar; 41(3):209-17. Epub 2009 Mar 11.

Goodwin, J. S.; Singh, A.; Reddy, N.; Riall, T. S.; Kuo, Y. F. Overuse of Screening Colonoscopy in the Medicare Population. Vol. 171 (Nº 15), AUG 8/22, 2011 *Arch. Intern. Med.* 2011 May 9. Vol. 171 (n 15) aug 8/22.

INDEC: Censo Argentina 2010 En: [http://www.censo2010.indec.gov.ar/cuadrosDefinitivos/Total\\_pais/P11-Total\\_pais.xls](http://www.censo2010.indec.gov.ar/cuadrosDefinitivos/Total_pais/P11-Total_pais.xls)

Ivers, N.; Schwandt, M.; Hum, S. *et al.* A comparison of hospital and nonhospital colonoscopy: Wait times, fees and guideline adherence to follow-up interval. *Can J Gastroenterol* 2011; 25(2):78-82.

Iversen, L. H.; Harling, H.; Laurberg, S. *et al.* The Danish Colorectal Cancer Group; Influence of caseload and surgical speciality on outcome following surgery for colorectal cancer: a review of evidence Part 2: Long-term outcome. *Colorectal Disease* 2007. Volume 9, Issue 1, pp. 38-46, January.

Lansdorp-Vogelaar, I.; Knudsen, A.; Brenner, H. Cost-effectiveness of Colorectal Cancer Screening. *Epidemiol Rev* 2011; 33:88-100.

Zhu, Ming Ming; Xu, Xi Tao; Nie, Fang; Tong, Jin Lu; Xiao, Shu Dong; Ran, Zhi Hua. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: A meta-analysis. *Journal of Digestive Diseases* 2010, Volume 11, pp. 148-160, June.

Quirke, P.; Risio, M.; Lambert, R. *et al.* Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis—European recommendations. *Virchows Arch* (2011) 458:1-19. DOI 10.1007/s00428-010-0977-6.

Segnan, N.; Patnick, J.; von Karsa (2010). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition. En: [http://ec.europa.eu/health/major\\_chronic\\_](http://ec.europa.eu/health/major_chronic_)



diseases/diseases/cancer/index\_en.htm#fragment3

[http://bookshop.europa.eu/is-bin/INTERSHOP.enfinity/WFS/EU-Bookshop-Site/en\\_GB/-/EUR/ViewPublication-Start?PublicationKey=ND3210390](http://bookshop.europa.eu/is-bin/INTERSHOP.enfinity/WFS/EU-Bookshop-Site/en_GB/-/EUR/ViewPublication-Start?PublicationKey=ND3210390)

Telford, J.; Levy, A.; Sambrook, J. *et al.* The cost-effectiveness of screening for colorectal cancer. *CMAJ* 2010, vol. 182. September (12); 1307-13 DOI:10.1503/cmaj.090845.

Van Dam, L.; Kuipers, E.; and van Leerdam, M. Performance improvements of stool-based screening tests. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010; vol. 24:479-492.

Wexner, S. and Rotholtz, N. Current Status: Surgeon influenced variables in resectional rectal cancer surgery. *Diseases of the Colon & Rectum* 2008; Volume 43, Number 11, 1606-1627, DOI: 10.1007/BF02236751.

WHO. Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes: Planning. World Health Organization 2006; II. Series.

WHO; Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes: early detection. World Health Organization 2007; II. Series.

Wilschut, J. A.; Habbema, J.; van Leerdam, M. *et al.* Fecal Occult Blood Testing When Colonoscopy Capacity is Limited; *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1-11.

Winawer, S. J.; Krabshuis, J.; Lambert, R. *et al.* Cascade Colorectal Cancer Screening Guidelines. A Global Conceptual Model. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:297-300.



## Anexos

### 11.1 Niveles de recomendaciones del INC

Los parámetros que se emplearon para realizar una recomendación fueron:

- beneficio en supervivencia y/o
- beneficio en supervivencia libre de enfermedad y/o
- beneficio en toxicidad y/o
- beneficio clínico y/o
- beneficio en calidad de vida y/o
- beneficio demostrado en por lo menos dos ensayos clínicos randomizados (ECR) y/o
- relación costo efectividad favorable.

**NIVEL A:** existe evidencia científica de buena calidad que sugiere que el beneficio del tratamiento o de tecnología/método diagnóstico sobrepasa sustancialmente los riesgos y los costos potenciales. Los médicos deben discutir el empleo del tratamiento o tecnología/método diagnóstico con los pacientes elegibles.

**NIVEL B:** existe evidencia científica de calidad mediana que sugiere que el beneficio del tratamiento o de tecnología/método diagnóstico sobrepasa sustancialmente los riesgos potenciales. Los médicos pueden presentar como opción el tratamiento o tecnología/método diagnóstico con los pacientes elegibles.

**NIVEL C:** existe evidencia científica de calidad mediana que sugiere que el tratamiento o tecnología/método diagnóstico tienen beneficios, pero el balance entre beneficios y riesgos es muy estrecho y no permite hacer una recomendación general. Los médicos no están obligados a ofrecer el tratamiento o tecnología/método diagnóstico a menos que existan consideraciones individuales.

**NIVEL D:** existe evidencia científica de calidad mediana que sugiere que los riesgos del servicio clínico sobrepasan los potenciales beneficios. Los médicos no deben ofrecer el tratamiento o tecnología/método diagnóstico.

**NIVEL I:** falta evidencia científica o la que existe es de mala calidad o contradictoria, por lo que la relación riesgo-beneficio no puede ser evaluada. Los médicos deberían ayudar a los pacientes a entender la incertidumbre alrededor del tratamiento o tecnología/método diagnóstico.

La calidad de la evidencia se clasifica según la siguiente escala:

**Buena calidad:** la evidencia incluye resultados de ensayos clínicos bien diseñados y bien conducidos, llevados a cabo en poblaciones representativas y habiéndose evaluado en forma directa los resultados.

**Mediana calidad:** la evidencia disponible es suficiente para determinar el efecto, pero la fuerza de la evidencia está limitada por:

1. el bajo número de estudios, su calidad o consistencia de los estudios individuales;



2. la posibilidad de generalización a la práctica diaria, o
3. la medición de los resultados se ha hecho de forma indirecta.

Mala calidad: la evidencia disponible es insuficiente para evaluar los resultados. Esto puede deberse a un limitado número de estudios disponibles o con poco poder estadístico, errores en el diseño o conducción, interrupciones en la cadena de evidencia o falta de información sobre un resultado importante.

## 11.2 Encuestas y cobertura del relevamiento según jurisdicción

Jurisdicción	Cantidad de hospitales con información	Cantidad de hospitales	% H. con información en relación a H. seleccionados
Buenos Aires	16	21	76,2
CABA	10	12	83,3
Catamarca	1	1	100
Chaco	2	2	100
Chubut	4	4	100
Córdoba	3	7	42,9
Corrientes	4	4	100
Entre Ríos	3	5	60
Formosa	4	4	100
Jujuy	1	1	100
La Pampa	4	4	100
La Rioja	1	1	100
Mendoza	3	3	100
Misiones	4	4	100
Neuquén	1	No hay dato	No hay dato
Río Negro	4	4	100
Salta	4	4	100
San Juan	2	2	100
San Luis	2	2	100
Santa Cruz	7	7	100
Santa Fe	10	10	100
Santiago del Estero	3	3	100
Tierra del Fuego	2	2	100
Tucumán	5	5	100
<b>Total general</b>	<b>100</b>	<b>112</b>	<b>89,3</b>

## Encuesta de recursos para la detección, diagnóstico y tratamiento de CCR

A fin de poder elaborar un diagnóstico integral acerca de la situación del cáncer colorrectal en su provincia, enviamos este cuestionario que releva información acerca de recursos disponibles y procedimientos utilizados. Le pedimos que por favor lea atentamente y conteste todas las preguntas (no dejar ninguno de los espacios previstos para las respuestas en blanco). Estamos a su disposición para todas las consultas y aportes que desee realizar.

---

### Cuestionario para la recolección de información relativa a las actividades de prevención y control del cáncer colorrectal

---

¿Existe en la provincia un programa o campaña de prevención y control del cáncer colorrectal?  
**(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE)**

Sí

No  (Pase a la pregunta 2.2.10)

---

## 1. DATOS GENERALES SOBRE EL PROGRAMA O CAMPAÑA

---

1.1 Nombre del programa/campaña:

1.2 Ubicación del programa/campaña dentro de la estructura ministerial (Secretaría/Subsecretaría, Dirección, etc.) de la cual depende:

1.3

Responsable del programa/campaña:

Dirección:

Teléfono:

E-mail:

1.4 Fecha de creación del programa/campaña:

1.5 Fecha de inicio de actividades:

1.6 Legislación regulatoria existente (*especificar, si hubo sanción de ley específica, número de ley, año de sanción y, si es posible, enviar una copia*):

1.7 Composición del equipo que integra el programa/campaña (*especificar cantidad de personas, formación profesional y actividad específica dentro del programa*):

1.8 Financiamiento disponible (*especificar fuente de financiamiento (gobierno nacional/provincial/organismo internacional, etc.) y presupuesto anual con el que cuenta el programa*):

---

## 2. CARACTERÍSTICAS DEL PROGRAMA O CAMPAÑA DE DETECCIÓN PRECOZ

---

2.1 Especificaciones para el tamizaje

2.1.1 Por favor detalle la población incluida en el programa (*especificar si el programa cubre toda la población de la provincia o sólo algunos departamentos, o si sólo se ha trabajado en un área piloto u hospital*) **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE)**:



- Provincial
- Regional
- Programa piloto
- Otro (especificar)

2.1.2 Método de detección recomendado por el programa (**MARQUE CON UNA CRUZ LA/LAS OPCIÓN/ES CORRESPONDIENTE/S**):

- Test de sangre oculta en materia fecal
- Bencidina
- Guayaco
- Inmunohistoquímico
- Otro (especificar)
  
- Colonoscopia
- Sigmoidoscopia
- Rx
- Colon por enema
- Colonoscopia virtual
- Otro método (especificar)

2.1.3 Frecuencia recomendada para la realización del método de detección:

2.1.4 Edad recomendada para la realización del método de detección (*detallar inicio y edad de finalización*):

2.1.5 ¿El programa incluye el registro y estudios en los grupos de riesgo mayor? (ej.: colonoscopias en personas con riesgo elevado: colitis ulcerosa, poliposis adenomatosa familiar, antecedentes familiares, etc.) (**MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE**):

Sí

*Si la respuesta es sí, detallar procedimientos y destinatarios:*

No

## 2.2 Modo de funcionamiento

2.2.1 Método de invitación de la población: invitación activa vs. tamizaje oportunístico (**MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE**):

- El Programa cuenta con un sistema de invitación activa

*Si la respuesta es sí, detallar si cuenta con envío de cartas de invitación, llamadas telefónicas, visita de agentes comunitarios, etc.:*



o Tamizan a las personas a medida que éstas se presentan de manera espontánea a una visita médica

2.2.2 Otras formas de promoción: ¿el programa ha realizado alguna campaña de difusión sobre prevención de cáncer colorrectal? **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**

Sí

*Si la respuesta es sí, especificar las características de dicha campaña (utilización de medios masivos de comunicación, medios locales, utilización de móviles, profesionales involucrados, año de realización, etc.):*

No

2.2.3 ¿Posee material educativo sobre cáncer colorrectal para la población objetivo?

*En caso afirmativo, por favor, enviar copia de dicho material* **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**

Sí

No

2.2.4 ¿Posee guías, manuales de procedimiento, protocolos o cualquier otro material, destinado a los profesionales, sobre cáncer colorrectal? *En caso afirmativo, por favor, enviar copia de dicho material* **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**

Sí

No

2.2.5 ¿Tiene el programa un sistema de búsqueda de las personas que no vuelven a buscar los resultados? **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**

Sí

*Si la respuesta es sí, detallar características de ese sistema:*

No

2.2.6 ¿Tiene el programa un sistema de búsqueda de personas que, habiendo recibido los resultados, no vuelven a tratarse? **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**

Sí

*Si la respuesta es sí, detallar características de ese sistema:*

No



2.2.7 ¿Cuenta el programa con un sistema de registro informatizado a nivel central de la actividad del programa? **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**

Sí

No

2.2.8 ¿Cuenta con algún tipo de sistema de registro **no** informatizado de la actividad del programa? **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**

Sí

*Si la respuesta es sí, detallar características de ese sistema:*

No

2.2.9 ¿Publica el programa informes anuales con datos sobre indicadores básicos? **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**

Sí

*En caso afirmativo, enviar una copia del último publicado.*

No

2.2.10 ¿Existen en la provincia organizaciones de la sociedad civil (fundaciones, asociaciones, grupos comunitarios, grupos religiosos, etc.) que realicen actividades de promoción y prevención del cáncer colorrectal? **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**

Sí

*Si la respuesta es sí, especifique cuáles son esas ONGs y qué actividades realizan:*

No

2.2.11 ¿El programa provincial o algún otro organismo estatal ha realizado actividades conjuntas con las organizaciones mencionadas? **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**

Sí

*Si la respuesta es sí, especificar características de la actividad (utilización de medios masivos de comunicación, medios locales, utilización de móviles, profesionales involucrados, año de realización, etc.):*

No



### 3. RECURSOS PARA LA DETECCIÓN DISPONIBLES EN LA PROVINCIA

#### 3.1 Equipamiento

3.1.1 ¿Hay colonoscopios y/o sigmoideoscopios en los hospitales públicos de su provincia? (MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):

Sí  (Pase a la pregunta 3.1.2)

No

*Si la respuesta es no, anote abajo las opciones que tienen las personas que, por ejemplo, necesitan una colonoscopia: son derivadas a otras provincias, hay servicios tercerizados, etc. Luego continúe con la pregunta 3.2.1.*

3.1.2 Si hay colonoscopios y/o sigmoidoscopios en los hospitales públicos ¿en qué hospitales se los puede encontrar? *Por favor detalle todos los colonoscopios que tiene cada hospital, si están en funcionamiento, cuántas horas por día se utilizan, tipo de colonoscopia. En la columna observaciones, agregue cualquier información que considere necesaria. Debe registrarse un colonoscopia y/o sigmoidoscopia por cada fila, puede agregar todas las filas que sean necesarias.*

Equipo colonoscopia	Hospital	¿Funciona actualmente?	Hs por día	Tipo de colonoscopia (*)	Observaciones
Ejemplo: Colonoscopia 1	San Augusto	Sí	12 hs	Videocolonoscopia convencional	
Colonoscopia 2					
Colonoscopia X					

(\*) Tipo de colonoscopia:

- Fibrocolonoscopia.
- Videocolonoscopia convencional.
- Videocolonoscopia con magnificación.
- Sigmoideoscopio flexible.
- Otro (especificar).

3.1.3 ¿Cómo realizan las colonoscopias en los hospitales públicos? (MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):

- 1. Sin sedación
- 2. Con sedación efectuada por el endoscopista
- 3. Con sedación anestésica (efectuado por un anestesista)

3.1.4 ¿Hay equipos de radiología para realizar colon por enema en los hospitales públicos de su provincia? (MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):

Sí  (Pase a la pregunta 3.1.5)

No



Si la respuesta es no, anote abajo las opciones que tienen las personas que, por ejemplo, necesitan un colon por enema: son derivadas a otras provincias, hay servicios tercerizados, etc. Luego, continúe con la pregunta 3.2.1.

3.1.5 Si hay equipos de rayos en los hospitales públicos, ¿en qué hospitales se los puede encontrar? Por favor, detalle todos los equipos de rayos que tiene cada hospital, si están en funcionamiento, cuántas horas por día se utilizan, tipo de equipo. En la columna observaciones agregue cualquier información que considere necesaria. Debe registrarse un equipo por cada fila; puede agregar todas las filas que sean necesarias.

Equipo de rayos	Hospital	¿Funciona actualmente?	Hs por día	Tipo de equipo (*)	Observaciones
Ejemplo: Equipo 1	San Augusto	Sí	12 hs	Digital	
Equipo 2					
....					
Equipo X					

(\*) Tipo de equipo de rayos:

- o Seriógrafo con intensificador de imágenes.
- o Seriógrafo con intensificador de imágenes telecomandado.
- o Radiología digital.
- o Otro (especificar).

5.1.6. Hay equipos de tomografía computarizada multislice para realizar colonoscopia virtual en los hospitales públicos de su provincia? (MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):

**Sí** (Pase a la pregunta 3.1.7)

**No**

3.1.7 Si hay equipos de tomografía computarizada multislice en los hospitales públicos, ¿en qué hospitales se los puede encontrar? Por favor, detalle todos los equipos de tomografía computarizada multislice que tiene cada hospital, si están en funcionamiento, cuántas horas por día se utilizan, tipo de equipo. En la columna observaciones, agregue cualquier información que considere necesaria. Debe registrarse un equipo por cada fila; puede agregar todas las filas que sean necesarias.

Equipo de tomografía multislice	Hospital	¿Funciona actualmente?	Hs por día	Tipo de equipo (*)	Observaciones
Ejemplo: Equipo 1	San Augusto	Sí	12 hs	16 canales	
Equipo 2					
....					
Equipo X					

(\*) Tipos de tomógrafos multislice:

- o 4 canales.
- o 8 canales.
- o 16 canales.
- o 32 canales.
- o 64 canales.



### 3.2 Insumos

3.2.1 ¿Hay en la provincia reactivos para la realización de los exámenes de sangre oculta en materia fecal? **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**

Sí  (Pase a la pregunta 3.2.2)

No  (Pase a la pregunta 3.2.3)

3.2.2 ¿Cuál/es se utiliza/n? **(MARQUE CON UNA CRUZ LA/LAS OPCIÓN/ES CORRESPONDIENTE/S):**

Bencidina   
Guayaco   
Inmunohistoquímico   
Otro (especificar)

3.2.3 ¿Hay insumos (película radiográfica, líquidos de revelado, etc.) disponibles para la realización de los estudios radiológicos de colon por enema? **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**

Sí

No

3.2.4 ¿Hay insumos para la realización de sedación de los pacientes sometidos a colonoscopia (ej.: propofol, midazolam, etc.) **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**

Sí

No

3.2.5 ¿Qué institución es la encargada de realizar las compras de los insumos? **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**

Programa provincial   
Hospital   
Área ministerial (¿cuál?)   
Otros (especificar)

3.2.6 ¿Se han registrado en el año 2010 problemas en la disponibilidad de insumos? **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**

Sí

*Si la respuesta es sí, por favor detalle cuáles:*

No



### 3.3 Recursos humanos

3.3.1 Por favor, describa al personal encargado de realizar las colonoscopias. *Indicar cantidad y tipo de profesional, y cantidad de horas aproximadas que trabajan (c/u). Hacer una tabla para cada hospital con colonoscopia (agregue todas las tablas que sean necesarias).*

**Ejemplo:**

#### Hospital San Augusto

Tipo	Cantidad	Horas disponibles
Médico endoscopista	2	6 horas cada uno - 5 días a la semana
Gastroenterólogo	2	.....

3.3.2 Personal encargado de realizar radiología de colon por enema. *Indicar cantidad y tipo de profesional, y cantidad de horas aproximadas que trabajan (c/u). Hacer una tabla por hospital con aparato de rayos (agregue todas las tablas que sean necesarias).*

**Ejemplo:**

#### Hospital San Augusto

Tipo	Cantidad	Horas disponibles
Especialista en imágenes	1	6 horas 5 días/sem.
Técnico radiólogo	1	6 horas
Médico generalista	1	
Otro: (especificar)	0	

3.3.3 Médicos anesthesiólogos disponibles para realizar colonoscopias con sedación anestésica. *Especificar número y carga horaria por hospital.*

**Ejemplo:**

#### Hospital San Augusto

Cantidad de anesthesiólogos	Horas disponibles
2	6 horas cada uno - 5 días a la semana

3.3.4 ¿El personal involucrado ha recibido alguna capacitación relativa al tema en los últimos años? (MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):

Sí  (Pase a la pregunta 3.3.5)

No  (Pase a la pregunta 4.1)



3.3.5 Por favor complete los siguientes ítems para cada capacitación recibida. *Vuelva a completar los mismos ítems para cada capacitación.*

Capacitación 1

*Año de realización:*

*¿A quién fue dirigida la capacitación?:*

*Objetivos de la capacitación:*

*Duración:*

*¿Quiénes fueron los capacitadores?:*

*Cantidad de personas que recibieron la capacitación:*

---

#### 4. CONTROL DE CALIDAD

---

4.1 ¿Qué mecanismos de control de calidad existen? (MARQUE CON UNA CRUZ LA/S OPCIÓN/ES CORRESPONDIENTE(S):

Control de calidad de los equipos

Control de calidad de la capacidad técnica del staff (endoscopistas, radiólogos, técnicos radiográficos, etc.)

Control de calidad del estudio

Otro (Especificar)

4.2 ¿Con qué frecuencia se hacen los controles de calidad? *Indicar la información para cada hospital. Agregar todas las tablas que sean necesarias (MARQUE CON UNA CRUZ LAS OPCIONES CORRESPONDIENTES).*

*Hospital 1*

	Diariamente	Semanalmente	Trimestralmente	Anualmente	Bianualmente
Control de calidad de los equipos					
Control de calidad de la capacidad técnica del staff					
Control de calidad del estudio					
Otro (Especificar)					

4.2.1 Por favor, si Ud. eligió una de las opciones en la pregunta 4.2, explique cuáles son las medidas de control de calidad y quién o qué organismo las realiza; por ej.: evaluación del porcentaje de colonoscopias completas (hasta ciego).

4.3 ¿Cuál es el tiempo de espera en los turnos para colonoscopia, radiología de colon por enema o tomografía multislice? *Especificar cantidad aproximada de días que transcurren desde que el paciente pide un turno hasta que se realiza el estudio. En caso de tener datos diferenciados, especificar por tipo de estudio y a qué hospital se refiere.*



4.4 ¿Cuál es el lapso promedio entre la realización de los estudios y la entrega de resultados? *Especificar cantidad de días que transcurren entre la realización del estudio y la recepción de los resultados por parte del paciente. En caso de tener datos diferenciados, especificar por tipo de estudio y a qué hospital se refiere.*

---

## 5. DIAGNÓSTICO

---

5.1 ¿Dispone de laboratorios de anatomía patológica en el sector público? (MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):

Sí

*Si la respuesta es sí, especificar cuántos y en qué hospitales:*

No

*Si la respuesta es no, anote abajo las opciones que tienen las personas que, por ejemplo, necesitan un estudio anatomopatológico: son derivadas a otras provincias, hay servicios tercerizados, etc.*

5.2 ¿Cuál es el tiempo de demora de los informes patológicos desde que se hace la biopsia hasta que el paciente recibe el resultado? *Especificar cantidad de días que transcurren entre la realización del estudio y la recepción de los resultados por parte del paciente.*

5.3 ¿Qué cantidad de patólogos trabajan en el sector público y cuál es su carga horaria?

Ejemplo:

Cantidad de patólogos	Horas disponibles
2	6 horas cada uno - 5 días a la semana

5.4 ¿Dispone de laboratorio de inmunohistoquímica en el sector público? (MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):

Sí

*Si la respuesta es sí, especificar cuántos y en qué institución:*

No

*Si la respuesta es no, anote abajo las opciones que tienen las personas que, por ejemplo, necesitan un estudio inmunohistoquímico de las biopsias: son derivadas a otras provincias, hay servicios tercerizados, etc.*

---

## 6. TRATAMIENTO

---

6.1 Tratamiento quirúrgico

6.1.1 ¿Se realiza tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal en hospitales públicos de la provincia?



(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):

Sí  (Pase a la pregunta 6.1.2)

No

*Si la respuesta es no, anote abajo las opciones que tienen los pacientes que necesitan un tratamiento quirúrgico: ¿son derivadas? (especificar adónde). ¿Hay servicios tercerizados? Luego continúe con la pregunta 6.2.1.*

6.1.2 El tratamiento quirúrgico está a cargo de:

	Cantidad	Hospitales públicos en los que trabajan
Cirujanos generales		
Proctólogos		
Otros (especificar)		

6.1.3 ¿Cuál es el tiempo promedio de demora desde el diagnóstico hasta la cirugía definitiva? *En caso de tener datos diferenciados por hospital, especificar a qué hospital se refiere.*

6.2 Tratamiento radiante

6.2.1 ¿Existen servicios de radioterapia en hospitales públicos de la provincia? (MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):

Sí  (Pase a la pregunta 6.2.2)

No

*Si la respuesta es no, anote abajo las opciones que tienen los pacientes que necesitan un tratamiento radiante: ¿son derivados? (especificar adónde) ¿Hay servicios privados que son tercerizados? Luego, continúe con la pregunta 6.3.1*

6.2.2 En caso afirmativo indicar: tipo, cantidad, localización y si está en funcionamiento:

Tipo	Cantidad	Localización	Funciona actualmente
Telecobaltoterapia			
Acelerador lineal			
Acelerador lineal con posibilidad de realizar técnicas tridimensionales			

6.2.3 ¿Qué opciones de traslado tienen los pacientes que viven alejados del centro de radioterapia?

6.2.4 ¿Qué opciones de alojamiento tienen los pacientes que viven alejados del centro de radioterapia?



### 6.3 Tratamiento sistémico

6.3.1 ¿Existen servicios de oncología en hospitales públicos de la provincia? (MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):

Sí  (Pase a la pregunta 6.3.2)

No

*Si la respuesta es no, anote abajo las opciones que tienen los pacientes que necesitan un tratamiento sistémico: ¿son derivados? (especificar adónde) ¿Hay servicios privados que son tercerizados? Luego, continúe con la pregunta 6.3.3.*

6.3.2 En caso afirmativo, indicar: localización, cantidad de profesionales (oncólogos y otros) que lo integran. *Agregar todas las filas que sean necesarias:*

Hospital	Cantidad de oncólogos	Cantidad otros profesionales (especificar cuáles)

6.3.3 ¿Existen protocolos de tratamiento estándar aprobados por la provincia para el cáncer colorrectal? (MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):

Sí

*Si la respuesta es sí, especificar o enviar una copia.*

No

6.3.4 ¿Existe provisión de quimioterápicos sin costo para los pacientes con cáncer colorrectal? (MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):

Sí

*Si la respuesta es sí, ¿en qué estadio de la enfermedad?*

No

*Si la respuesta es no, anote abajo las opciones que tienen las personas que, por ejemplo, necesitan tratamiento con quimioterapia: son derivadas a otras provincias, hay servicios tercerizados, etc.*

6.3.5 ¿Existe provisión de quimioterápicos biológicos sin costo para los pacientes con cáncer colorrectal? (MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):

Sí

*Si la respuesta es sí, ¿en qué estadio de la enfermedad?*

No



*Si la respuesta es no, anote abajo las opciones que tienen las personas que, por ejemplo, necesitan tratamiento con quimioterápicos biológicos: son derivadas a otras provincias, hay servicios tercerizados, etc.*

---

## 7. INDICADORES DE MONITOREO Y EVALUACIÓN

---

### 7.1 Detección precoz

7.1.1 Cantidad de estudios preventivos (colonoscopias, test de sangre oculta u otro) realizados en el último año disponible (especificar año) en población general *(especificar si la cantidad señalada cubre sólo el sector público o público y privado. En caso de poseer datos por hospital, especificar):*

7.1.2 Cantidad total de personas en la población objetivo en el último año disponible (especificar año):

7.1.3 Cantidad de estudios de primera vez en el último año disponible (especificar año):

7.1.4 Cantidad de repetición de estudios de acuerdo al intervalo propuesto (ej.: segundo año de test de sangre oculta):

### 7.2 Diagnóstico

7.2.1 Cantidad de pacientes diagnosticados en el último año disponible (especificar año):

7.2.2 Especificar estadios tumorales de los pacientes tratados de acuerdo a TNM:

1. Estadio I
2. Estadio II
3. Estadio III
4. Estadio IV

### 7.3 Tratamiento

7.3.1 Porcentaje de pacientes diagnosticados que realizaron tratamiento endoscópico exclusivamente *(cantidad de pacientes que se resecaron endoscópicamente/cantidad de pacientes diagnosticados con cáncer ese mismo año):*

7.3.2 Porcentaje de pacientes diagnosticados que realizaron tratamiento quirúrgico exclusivamente *(cantidad de pacientes que se operaron/cantidad de pacientes diagnosticados con cáncer ese mismo año):*

7.3.3 Porcentaje de pacientes que realizaron quimioterapia complementaria a la cirugía en el último año disponible *(cantidad de pacientes que realizaron quimioterapia complementaria a la cirugía sobre el total de pacientes que realizaron cirugía):*

7.3.4 Porcentaje de pacientes que realizaron radioterapia complementaria (asociada o no a quimioterapia) en el último año disponible *(cantidad de pacientes que realizaron radioterapia complementaria a la cirugía sobre el total de pacientes que realizaron cirugía):*

7.3.5 Porcentaje de pacientes que realizaron tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia preoperatorio (neoadyuvancia) en cáncer de recto *(cantidad de pacientes que realizaron neoadyuvancia sobre el total de pacientes con cáncer de recto operados):*

### 7.4 Eficacia del tratamiento

7.4.1 ¿Existen datos acerca de la supervivencia a 5 años (o más) de los pacientes tratados por cáncer colorrectal? **(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):**



Sí

*Si la respuesta es sí, por favor enviar datos disponibles.*

No

7.4.2 ¿Existen datos acerca de la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes tratados?  
(MARQUE CON UNA CRUZ LA OPCIÓN CORRESPONDIENTE):

Sí

*Si la respuesta es sí, por favor enviar datos disponibles.*

No

## 8. Para finalizar

8.1 ¿Cuáles son, a su criterio, las principales dificultades con respecto al:

- ¿desarrollo del programa a nivel central?
- ¿diagnóstico precoz?
- ¿tratamiento?

¿Quisiera agregar algo más?

***¡MUCHAS GRACIAS!***







**Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal**

Julio A. Roca 781 8º piso, C.A.B.A.

INC responde: **0800-333-3586**

[pnpcr.inc@msal.gov.ar](mailto:pnpcr.inc@msal.gov.ar)

[www.msal.gov.ar/inc](http://www.msal.gov.ar/inc)



**Ministerio de Salud  
Presidencia de la Nación**

