

CAPÍTULO 1

Breve historia de la pesquisa del cáncer colorrectal

La evidencia científica originada en las últimas décadas sitúa a la pesquisa del cáncer colorrectal como un tema de enorme vigencia e importancia, ya que esta enfermedad es un serio problema de salud mundial y los avances en el tratamiento oncológico no alcanzaron a mejorar sustancialmente las tasas de curación.

El mayor conocimiento de la historia natural, su posibilidad de prevención y detección temprana, el progreso en los métodos de diagnóstico y los favorables análisis de costo efectividad de la pesquisa del CCR impulsaron la recomendación y puesta en marcha de programas para la detección temprana en la población general, con el propósito de controlar la enfermedad, especialmente en aquellos lugares donde la carga es mayor.

Al tener en cuenta esta actualidad, es valioso recordar a quienes a comienzos del siglo XX, con escasos elementos diagnósticos y basándose en la observación clínica con una indudable visión superadora, se anticiparon a los conceptos que muchas décadas después fueron confirmados por la evidencia científica.

En la sesión del 10 de noviembre de 1926 de la Sub Sección de Proctología de la Royal Society of Medicine, en Reino Unido, su presidente en ese entonces, el Dr. John Percy Lockhart-Mummery, reconocido cirujano del Hospital St. Marks de Londres, brinda una conferencia denominada "Innocent Tumours of the Rectum and Colon", que se divulga en 1927 en la publicación *Proceedings of the Royal Society of Medicine, nombre que entre 1908 y 1977 tenía el Journal of the Royal Society of Medicine*.¹

En dicha sesión, dentro de su exposición, al hacer referencia a los adenomas, señala en tres párrafos textuales:

Nosotros hemos encontrado adenomas asociados al cáncer colorrectal en casi todos los casos. Parece muy probable que todos los cánceres de recto y colon surgen en primera instancia de un simple adenoma, pero esto es difícil de probar.

Estoy convencido de que cualquier adenoma del recto, por pequeño que sea, debe ser considerado como una condición precancerosa, y que un paciente que presenta tales adenomas

debe ser lo más cuidadosamente observado. Los pacientes deben mantenerse bajo supervisión por lo menos tres años después, así ante cualquier signo de recurrencia pueden ser tratados inmediatamente. Parece que la formación de adenomas es una etapa temprana en el desarrollo del cáncer.

¿Por qué algunos adenomas se vuelven cancerosos en una etapa temprana, mientras que otros se convierten en enormes tumores antes de convertirse en cáncer? Nosotros no tenemos forma de averiguar esto en la actualidad.

Como se puede ver, este autor introduce, ya en el año 1926, conceptos avanzados para la época, como la convicción de una secuencia adenoma-carcinoma y la necesidad de una vigilancia post polipectomía, conceptos que luego fueron validados por la investigación científica.

En el mismo artículo, hace referencia además a la presentación de múltiples adenomas colorrectales, a los que denomina adenomatosis o colitis poliposa (actualmente poliposis adenomatosa familiar), sosteniendo su carácter familiar, la mayor predisposición al cáncer que los adenomas simples y con consecuencias fatales a edades tempranas (menos de 50 años) cuando no se efectúa la colectomía total.¹

En esa época, muchos pacientes con poliposis adenomatosa familiar fallecían por CCR, pero este riesgo fue gradualmente disminuyendo a partir de la creación del Primer Registro de Poliposis, en el Hospital St. Marks de Londres, en 1924, por iniciativa de John Percy Lockhart-Mummery junto al anatomopatólogo Dr. Cuthbert Duques. Esta iniciativa se replicó posteriormente con la creación de numerosos registros en el mundo que cambiaron de manera significativa el pronóstico de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar a través del diagnóstico temprano y la colectomía profiláctica.

En 1927, los mismos John Percy Lockhart-Mummery y Cuthbert Duques publicaron en el número de mayo de la revista científica *Surgery, Gynecology and Obstetrics* su trabajo: "Los cambios precancerosos en el recto y el colon". Allí describen y muestran que los cánceres colorrectales que diagnosticaron estaban

acompañados de tejido adenomatoso residual.

De este modo, se inicia el concepto de que el cáncer colorrectal no se inicia de novo, sino que presenta una lesión preexistente: el adenoma.^{2,3}

En una publicación posterior, en 1932, Dukes presenta el primer sistema de estadificación del cáncer colorrectal. Este permaneció vigente, si bien con modificaciones, durante muchas décadas, hasta que fue reemplazado por la clasificación TNM, utilizada en la actualidad.⁴

En esta estadificación inicial, se describe una mayor sobrevida en los pacientes cuando el diagnóstico y la cirugía se efectuaron en etapas tempranas de la enfermedad, incorporando así el concepto de la importancia del diagnóstico precoz en la curación de los pacientes con cáncer colorrectal.

Las alteraciones genéticas en los pacientes con cáncer fueron sugeridas por el estadounidense Thomas Hunt Morgan en 1922,⁵ galardonado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1933 por la demostración de que los cromosomas son los portadores de los genes. En 1928 se publicó una teoría concreta de la mutación en la formación de tumores presentada por el alemán Karl Heinrich Bauer.⁶ Incluso el mismo Lockhart-Mummery en su libro *The Origin of Cancer*,⁷ publicado en 1934, busca enfocar el problema del cáncer en una mutación somática, es decir, una alteración en los genes de las células somáticas, y desde entonces ese concepto ha sido objeto de reconsideraciones, discusiones y controversias. Muchos años después, Vogelstein y sus colegas⁸ demostraron las mutaciones somáticas que acompañan a la secuencia adenoma-carcinoma.

El Dr. Basil Morson, también anatomopatólogo del Hospital St. Marks, fue el autor que acuñó el término "pólipo-cáncer" para la secuencia adenoma-carcinoma del CCR,⁹ progresión cuestionada por muchos años hasta que finalmente fue demostrada con el estudio nacional de pólipos en Estados Unidos.^{10,11}

Si bien los conceptos de detección temprana y prevención del CCR ya aparecieron hace más 90 años, los métodos para demostrarlos distaban mucho del ideal. Los estudios endoscópicos colorrectales tuvieron su inicio con el primer rectoscopio, construido en 1895 y utilizado en la práctica en 1903 por el ginecólogo y cirujano estadounidense Howard Atwood Kelly, profesor de ginecología y obstetricia en la Universidad Johns Hopkins. Aunque, anteriormente, un cirujano francés, Antoine Jean Desormeaux, en 1865, presentó en la Academia Francesa de Ciencias, en París, un endoscopio para urología que también fue utilizado para examinar la parte final del colon.¹² La

aparición de estos instrumentos marca el inicio del período del diagnóstico y tratamiento endoscópico de las enfermedades colorrectales.

El rectoscopio rígido no era una alternativa muy popular en esos tiempos, ya que en manos inexpertas era muy poco comfortable para los pacientes. Sin embargo, con esa disponibilidad técnica, dos cirujanos colorrectales estadounidenses, Víctor A. Gilbertsen y Janet M. Nelms, de la Universidad de Minnesota, iniciaron en 1948 un estudio utilizando la rectosigmoideoscopia rígida para la prevención y diagnóstico temprano del cáncer de recto en personas asintomáticas. Se trata de la primera aplicación clínica efectiva del concepto de tamizaje del CCR.¹³ El estudio, que involucró 21.500 personas y se extendió desde 1948 hasta 1976, muestra una reducción del 85% en la incidencia esperada de cáncer colorrectal distal (sector alcanzado por la rectosigmoideoscopia rígida: 25 cm) en comparación con la población general. Además, el estudio muestra que más del 80% de los cánceres de recto diagnosticados correspondieron a lesiones tempranas (afectación mucosa y submucosa), con un 64% de supervivencia a 5 años, cifra que duplicaba la sobrevida de los pacientes diagnosticados en esa época.¹³ Los resultados fueron sorprendentes, y si bien el estudio presenta defectos metodológicos, no dejó de ser una experiencia interesante e inspiradora para estudios posteriores.

Hertz y colaboradores, en Nueva York, replicaron los resultados de Gilbertsen y Nelms y en 1960 reportaron la factibilidad del tamizaje con sigmoideoscopia en un ensayo sobre 26.000 personas asintomáticas. En su estudio observaron un 90% de sobrevida en 58 pacientes detectados con CCR en un seguimiento durante 15 años.¹⁴

Sin embargo, el tamizaje con rectosigmoideoscopia rígida generó problemas adicionales. Ante el hallazgo de pólipos en el examen rectosigmoideo se solicitó una radiología de colon por enema, donde se hallaron pólipos adicionales en el 50% de los casos, obligando a realizar una laparotomía y múltiples colotomías para detectar y reseca dichas lesiones. Incluso se complementaba con una endoscopia rígida intraoperatoria, asociándose una mayor morbilidad y mortalidad.¹⁵

La primera aplicación clínica significativa de un examen de sangre oculta en heces la llevó a cabo, en 1967, el Dr. David Greeger, profesor Asistente Clínico de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad del Estado de Ohio y médico asistencial en el Hospital Mt. Carmel y Hospital Universitario de Columbus, Ohio. Greeger utilizó en su consulto-

rio de atención primaria un test con tarjetas embebidas en guayaco, tomando tres muestras de materia fecal en personas asintomáticas.¹⁶ En caso de que el resultado fuera positivo, complementaba el examen con una radiología de colon por enema, y a las personas con test negativo les repitió el test al año siguiente. Este estudio señala la factibilidad de un diagnóstico del CCR en etapa pre-sintomática con una alta adherencia y buen seguimiento de sus pacientes durante muchos años.

En un estudio posterior, Greeger replica la experiencia, esta vez a mayor escala, en forma conjunta entre 103 médicos clínicos. Se utilizó la misma estrategia, y concluyeron que, con las limitaciones en los datos obtenidos, la detección del cáncer de colon en etapa temprana pre-sintomática es factible con este método, generando mayores expectativas de un pronóstico favorable.¹⁷

Finalmente, en las conclusiones del estudio, Greeger se permite hipotetizar, sin la evidencia científica aún disponible, lo siguiente: "Si la prueba de guayaco, junto al tacto rectal y la sigmoideoscopia se incluyeran en todos los exámenes físicos anuales, muchos más casos de cáncer colorrectal podrían ser detectados en una etapa susceptible de curación".¹⁷

La efectividad de la pesquisa con sangre oculta en materia fecal fue cuestionada por el déficit metodológico de los estudios iniciales. La única manera de evitar estos cuestionamientos fue llevar a cabo ensayos controlados aleatorizados (ECA) para determinar si el tamizaje del CCR reducía la mortalidad por esta causa en una cohorte determinada. Hubo, sin embargo, varios problemas en el ajuste de tales ensayos, ya que se requerían grandes cohortes, y el cribado tenía que efectuarse periódicamente, en lugar de una única vez, para captar el sangrado intermitente de los cánceres. Esto demandaría una alta adherencia de los pacientes.¹⁵

Indudablemente, un catalizador para los ECA fue la introducción de la colonoscopia en la práctica clínica a principios de los años 70. A los pioneros de la colonoscopia, como Overholt, en Estados Unidos, con su experiencia mediante el fibrosigmoideoscopia en 1968¹⁸ y Niwa, en Japón, en 1966,¹⁹ se suma la experiencia de Wolff y Shinya en 1973, mostrando la factibilidad de extirpar los pólipos a través de la colonoscopia y añadiendo así un factor preventivo nuevo y potencialmente formidable en el tamizaje del CCR.²⁰ Además, por primera vez, los pacientes con test de sangre oculta en heces positivo podían contar con un examen diagnóstico complementario preciso. Por lo tanto, la combinación del test de sangre ocul-

ta con guayaco como tamizaje junto con el diagnóstico y potencial terapéutico del colonoscopia proporcionó la base para el lanzamiento de los primeros estudios controlados aleatorizados en el cribado del CCR. Tres estudios controlados aleatorizados, utilizando test de sangre oculta en heces anual con guayaco y colonoscopia complementaria en pacientes positivos, se iniciaron en la década del 70, uno en EE.UU. y dos en Europa.²¹⁻²³ Los tres estudios demostraron que el tamizaje con el test de guayaco reduce la mortalidad por CCR, y una pequeña reducción de la incidencia se reportó solo en el estudio de Mandel y colaboradores en Minnesota, donde además hubo una mayor reducción de la mortalidad (33%) con una variante metodológica que aporta mayor sensibilidad con menor especificidad (rehidratación de las muestras) y una periodicidad anual. Los ensayos europeos, que utilizaron test de menor sensibilidad y una periodicidad bienal, mostraron una menor reducción de la mortalidad (13-15%).^{22,23}

Estos estudios con metodología y resultados consistentes permitieron llegar a un consenso en la literatura mundial para proponer al tamizaje del CCR a todas las personas de 50 años o más, con riesgo promedio. A partir de allí, comienzan a aparecer las guías o directrices que incorporan diferentes opciones de tamizaje con variable evidencia científica y basadas en estudios con modelos matemáticos.^{15,24,25}

Las directrices enumeran las opciones de exámenes para las personas con riesgo promedio y recomiendan los controles para aquellos con mayor riesgo. En este grupo se incluyen personas con antecedentes familiares de CCR o adenomas, especialmente un adenoma avanzado, los que tienen antecedentes de síndromes hereditarios (Síndrome de Lynch, poliposis adenomatosa familiar) o antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal, CCR o adenomas.

En 1997, un panel multidisciplinario de expertos incluye la colonoscopia dentro del menú de opciones de tamizaje del CCR, generando recomendaciones para la población de riesgo promedio y de vigilancia en personas con riesgo incrementado. Posteriormente, el Comité de cáncer colorrectal de la Sociedad Americana del Cáncer y otras organizaciones también incluyen a la colonoscopia como una opción de tamizaje.^{26,27}

La inclusión de la colonoscopia en la guía de 1997 se basó principalmente en dos estudios: el estudio de Selby,²⁸ en 1992, que mostró una reducción de la mortalidad por CCR después de la sigmoideoscopia rígida, presumiblemente debido a la eliminación de los adenomas en el recto y colon sigmoideo; y el es-

tudio nacional de pólipos, que reportó en 1993 una reducción de la incidencia de CCR como consecuencia de la polipectomía endoscópica.²⁹

Varios estudios controlados aleatorizados de tamizaje mediante colonoscopia se hallan actualmente en curso. En algunos años, permitirán una medición más precisa de la magnitud del efecto de la colonoscopia en la reducción de la mortalidad por CCR en la población general en comparación con otras pruebas, como por ejemplo el test inmunológico de sangre oculta en materia fecal.³⁰

La situación actual se halla matizada por la aparición de avances en algunos test (test inmunológico de sangre oculta en materia fecal), nuevos test de tamizaje (Colonografía por TC –colonoscopia virtual– o test de ADN en materia fecal) con diferentes niveles de evidencia y costo efectividad, que servirán para definir su rol en la prevención y detección temprana del cáncer colorrectal.

El “Santo Grial del tamizaje del cáncer colorrectal” es un término creado para denominar a una prueba en sangre que pueda identificar a las personas con un mayor riesgo de adenomas avanzados o CCR y así indicar una colonoscopia diagnóstica e incluso terapéutica.¹⁵

Hay muchos estudios abocados a investigar diferentes biomarcadores individuales o en paneles, evaluando la sensibilidad, especificidad y costo-efectividad necesarios para su utilización en la población general, asumiendo que la aceptación de la población de una determinación en sangre debería ser masiva. Pero, hasta el momento, no tenemos el “Santo Grial”. Existen, por ahora, opciones de tamizaje y no se puede aún señalar cuál es la mejor. Como afirma Winawer: “Cualquier prueba es mejor que nada, y la mejor prueba es la que se consigue hacer y se hace bien”.¹⁵

Actualmente los programas, oportunistas o poblacionales para el cribado, en la mayoría de los países en el mundo, se basan en la prueba en heces, mientras que en los EE. UU. la colonoscopia es la prueba preferida. El desafío más importante es la búsqueda de una mayor adherencia de la población al tamizaje.

Si bien los resultados de los estudios en marcha o de nuevos estudios pueden cambiar la perspectiva en un futuro cercano, hoy debe plantearse la pesquisa del cáncer colorrectal basada en evidencia científica rigurosa, previa evaluación de la carga de la enfermedad en cada región y de los recursos disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

- Lockhart-Mummary, J.P. (1927): “Innocent Tumours of the Rectum and Colon”. En: *Proc R Soc Med.*, 20(3): 250-255.
- Lockhart-Mummary, J.P. y Dukes, C. (1927): “The precancerous changes in the rectum and colon”. En: *Surg Gynecol Obstet*, 36: 591-596.
- Muto, T.; Bussey, H.J. y Morson, B.C. (1975): “The evolution of cancer of the colon and rectum”. En: *Cancer*, 36: 2251-2270.
- Dukes, C.E. (1932): “The classification of cancer of the rectum”. En: *Journal of Pathological Bacteriology*, 35: 323-332.
- Morgan, T. H. (1922): “Croonian Lecture: On the mechanism of heredity”. En: *Proceedings of the Royal Society*, 94: 162-197.
- Bauer, K.H. (1928): *Mutationstheorie der geschwulst-Entstehung*. Berlín: Springer.
- Lockhart-Mummary, J.P. (1934): *The origin of cancer*. Londres: Churchill.
- Vogelstein, B.; Fearon, E.R.; Hamilton, S.R. et al. (1988): “Genetic alterations during colorectal-tumor development”. En: *N Engl J Med.*, 319: 525-532.
- Morson, B. (1974): “The Polyp-cancer Sequence in the Large Bowel”. En: *Proc R Soc Med.*, 67(6 Pt 1): 451-457.
- Castleman, B. y Krickstein, H.I. (1962): “Do adenomatous polyps of the colon become malignant?”. En: *N Engl J Med.*, 267: 469-475.
- Winawer, S.J.; Zaubler, A.G.; Ho, M.N. et al. (1993): “Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup”. En: *N Engl J Med.*, 329: 1977-1981.
- Maksimović, J. y Maksimović, M. (2013): “From history of proctology”. En: *Arch Oncol*, 21(1): 28-33.
- Gilbertsen, V.A. y Nelms, J.M. (1978): “The prevention of invasive cancer of the rectum”. En: *Cancer*, 41: 1137-1139.
- Hertz, R.E.; Deddish, M.R. y Day, E. (1960): “Value of periodic examinations in detecting cancer of the rectum and colon”. En: *Postgrad Med.*, 27: 290-294.
- Winawer, S.J. (2015): “The History of Colorectal Cancer Screening: A Personal Perspective”. En: *Dig Dis Sci*, 60: 596-608.
- Gregor, D.H. (1967): “Diagnosis of large-bowel cancer in the asymptomatic patient”. En: *J.A.M.A.*, 201: 943-945.
- Gregor, D.H. (1972): “Detection of colorectal cancer using guaiac slides”. En: *A Cancer Journal for Clinicians*, 22(6): 360-363.
- Overholt, B.F. (1968): “Clinical experience with the fibersigmoidoscope”. En: *Gastrointest Endosc*, 15: 27-30.
- Niwa, H.; Utsumi, Y.; Nakamura, T. et al. (1966): “Endoscopy of the colon”. En: *Proceedings of the First Congress International Society of Endoscopy*. Tokio, pp. 425-431.
- Wolff, W.I. y Shinya, H. (1973): “Polypectomy via the fiberoptic colonoscope. Removal of neoplasms beyond reach of the sigmoidoscope”. En: *N Engl J Med.*, 288: 329-332.
- Mandel, J.S.; Bond, J.H.; Church, T.R. et al. (1993): “Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood”. En: *N Engl J Med.*, 328: 1365-1371.
- Hardcastle, J.D.; Thomas, W.M.; Chamberlain, J. et al. (1989): “Randomised, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Results for first 107,349 subjects”. En: *Lancet*, 1: 1160-1164.
- Kronborg, O.; Fenger, C.; Worm, J. et al. (1992): “Causes of death during the first 5 years of a randomized trial of mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test”. En: *Scand J Gastroenterol.*, 27: 47-52.
- Winawer, S.J.; Fletcher, R.H.; Miller, L. et al. (1997): “Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale”. En: *Gastroenterology*, 112: 594-642.
- Screening for colorectal cancer (2008): “U.S. Preventive Services Task

- Force recommendation statement". En: *Ann Intern Med*, 149: 627-637
26. Winawer, S.J.; Fletcher, R.H.; Miller, L. et al. (1997): "Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale". En: *Gastroenterology*, 112: 594-642.
 27. Byers, T.; Levin, B.; Rothenberger, D. et al. (1997): "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*. 47: 154-160.
 28. 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". En: *N Engl J Med*, 326: 653-657.
 29. Winawer, S.J.; Zauber, A.G.; Ho, M.N. et al. (1993): "Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup". En: *N Engl J Med*, 329: 1977-1981.
 30. Quintero, E.; Castells, A.; Bujanda, L. et al. (2012): "Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening". En: *N Engl J Med*, 366: 697-706.