

En busca del Santo Grial en el tamizaje del cáncer colorrectal

OSCAR LAUDANNO

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires,
Comité de Redacción, *Medicina (B Aires)*, Buenos Aires, Argentina)

E-mail: oscarlaudanno@gmail.com

El 31 de marzo es el día mundial de lucha contra el Cáncer Colorrectal (CCR). A pesar de las Campañas de Prevención las tasas de tamizaje siguen siendo bajas. El CCR es la tercera causa de muerte oncológica a nivel mundial, la segunda en Argentina, y es altamente prevenible¹. En EE.UU. donde la modalidad predominante de tamizaje es la colonoscopia ésta se encuentra en torno al 60%. La indicación es oportunística (no está organizado por el Estado). En la mayoría de los países de Europa la modalidad predominante de tamizaje es la sangre oculta en materia fecal, anual o bienal (cada 2 años) y en aquellos pacientes donde es positiva, la colonoscopia. El tamizaje es sistemático y se encuentra organizado por el Estado. A pesar de ser menos invasiva, y así lo perciben los pacientes, las tasas de tamizaje son alrededor del 50%. La meta de estos países es alcanzar el 80% dado que los Estados que han implementado programas de *Screening* con alta aceptación vienen disminuyendo la mortalidad del CCR^{2,3}.

En Argentina, los datos de tamizaje son poco alentadores ya que la última encuesta Nacional de Factores de Riesgo, realizada en 2018, muestra que solo a un 31.6% de la población en edad de cribado (50-75 años) se le realizó algún tipo de examen⁴. No disponemos de programas organizados por el Estado, solo Recomendaciones Nacionales por el Instituto Nacional del Cáncer (INC) y salvo eventuales proyectos pilotos organizados, muchas veces no sostenidos en el tiempo, la modalidad de tamizaje predominante es oportunístico (no sistemático)^{5,6}. El INC recomienda que el tamizaje organizado en pobla-

ción de riesgo promedio sea a través del Test de sangre oculta en materia fecal inmuoquímico (TSOMFi). Esto lo justifica al considerar el balance entre los efectos deseados y no deseados, costo-efectividad de la implementación, recursos (colonoscopios) y aceptación por los pacientes¹.

En el 2018, en el Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, perteneciente a la Universidad de Buenos Aires, se inició un programa organizado de tamizaje en una población principalmente perteneciente a PAMI (Programa de Atención Médica Integral), con el apoyo del INC, mediante TSOMFi. Se analizaron los primeros 265 pacientes ingresados antes de la pandemia (el programa debió ser suspendido durante la pandemia a solicitud del INC) y consideramos que el dato más relevante fue que con una edad promedio de 69 años y un 20% de pacientes > 75 años, solo un 22.3% habían realizado algún cribado previo. Debemos remarcar que nuestra población vive en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires⁷.

Pero, ¿cómo mejorar estas tasas de tamizaje?

Desde hace muchos años que se busca el *cálix sagrado*, un análisis de sangre que indicado como parte de la rutina de los chequeos médicos permita detectar el CCR en etapas tempranas y aumentar las tasas de tamizaje. Con este concepto se comenzó a utilizar el antígeno carcinoembrionario (CEA) décadas atrás, pero los estudios posteriores indicaron que no tenía ninguna utilidad y además lo han desaconsejado como método de tamizaje. Pero en los últimos

años, con el mayor conocimiento del genoma humano, la proteómica, la epigenómica, han surgido nuevos test capaces de detectar el CCR en etapas tempranas, con lo que se denomina biopsia líquida. *La biopsia líquida busca, cuantifica y caracteriza las células tumorales, el ADN de sus núcleos, o fragmentos de ese ADN (cfDNA) en la sangre circulante de individuos con tumores*, siguiendo los conceptos del Dr. Juan Barcat⁸. Estos ensayos detectan cfDNA tumoral libre circulante (no son células tumorales circulantes) o fragmentos proteicos derivados de estas células. Actualmente hay varios ensayos en curso por distintas compañías para detectar el CCR en etapas tempranas así como los pólipos colónicos⁹. Uno de ellos, muy promisorio, es el Test Shield de la compañía Guardant Health, que ha mostrado en el estudio de validación pivotal *Eclipse* una sensibilidad del 83% con una especificidad del 90% para detectar el CCR. Este rendimiento lo hace comparable a los estudios de tamizaje aceptados actualmente¹⁰. Analiza mutaciones específicas asociadas al CCR, así como ciertos patrones de metilación y de fragmentación del ADN tumoral. El resultado de la prueba es: normal o anormal. El estudio *Eclipse* incluyó 7861 pacientes con riesgo promedio de CCR (sin antecedente ni síntomas), fue realizado en 265 Hospitales de EE.UU. y se lo comparó con la vi-

deo colonoscopia como estudio de referencia. La sensibilidad es muy alta para los estadios II-IV, cercana al 100%, pero baja al 55% para los estadios I y es una de sus debilidades. No serviría para detectar adenomas avanzados. Otro de los datos importantes es la alta aceptación por parte de los pacientes (85-96%), muy por encima de otras modalidades de *Screening*. Y este es un punto clave, de poco vale tener el mejor test si no hay aceptación por los pacientes y no se realiza. El estudio fue presentado en la *Digestive Disease Week 2023* por el Dr. Chung D, Investigador principal del *Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School*, Boston¹¹. Este Test se encuentra actualmente en evaluación por la FDA, EE. UU., para su eventual aprobación como método de tamizaje. Debemos mencionar además que se encuentran en estudio varias plataformas nuevas con el mismo principio, para ser utilizadas en materia fecal así como test basados en el examen de la microbiota y sus metabolitos, pero aún están en etapas muy tempranas del desarrollo. Es indudable que vamos a tener nuevos test de tamizaje para el CCR así como para otros tumores en el futuro cercano, pero aún no conocemos que lugar van a ocupar. Estos nuevos test están pensados con el objetivo de aumentar las tasas de tamizaje del CCR y poder disminuir su incidencia y mortalidad.

Bibliografía

1. Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud Argentina. Recomendaciones para el tamizaje organizado del Cáncer Colorrectal en población de riesgo promedio en Argentina. www.argentina.gob.ar/salud/INC; consultado febrero 2024.
2. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3632-42.
3. Fisher DA, Princic N, Miller-Wilson L, Wilson K, Fendrick AM, Limburg P. Utilization of a Colorectal Cancer Screening Test Among Individuals With Average Risk. *JAMA Netw Open* 2021; 4: 1-10.
4. 4a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Octubre 2019. En: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf; consultado febrero 2024.
5. Laudanno O. Cáncer Colorrectal en jóvenes. *Medicina (B Aires)* 2022; 82: 289-91.
6. Schenfeld Y, Schernenco J, Bellando M, et al. Barreras y facilitadores del acceso al tamizaje de cáncer Colorrectal. *Medicina (B Aires)* 2023; 83: 1-12.
7. Laudanno O, Pucci B, Brayer S. Detección y vigilancia pospolipectomía de pólipos colónicos. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2022; 52:21-35.
8. Barcat J. Biopsia líquida. *Medicina (B Aires)* 2015; 75: 187-9.
9. Hanna M, Dey N, Grady WM. Emerging tests for noninvasive colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 604-16.
10. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014; 370: 1287-97.
11. Chung D, Mason Gray M, Greenson J, et al. Clinical validation of a cell-free DNA blood test for colorectal cancer screening in an average risk population. Abstract presented at Digestive Disease Week (DDW) Annual Meeting. Chicago, IL. May 6-10, 2023