



Noviembre 2021

" 45... LOS NUEVOS 50! "

Autores: CHIOFALO, ESTEFANIA CANDELA; PINOTTI, JOSE

Supervisión: OLTRA, GISELA

Si bien en el último tiempo pareciera que los medios de comunicación solo dan información sobre el coronavirus, en este último año han aparecido notas en distintos medios, tanto de Argentina como de países de toda Latinoamérica, indicando a las personas de 45 años en adelante que debían ir al médico a solicitar su videocolonoscopia (VCC) de control. ¿Pero de dónde sale esta recomendación? ¿ Hay nueva evidencia que sustente la misma? ¿ Es solo una recomendación de experto? Estas preguntas nos llevaron a revisar en que se basan estas recomendaciones y si es necesario indicar el rastreo de cáncer de colon a partir de los 45 años con VCC.

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores malignos con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial convirtiéndose en la cuarta causa de mortalidad por cáncer tanto en hombres como mujeres. En nuestro país el CCR es el tercer cáncer en frecuencia para los hombres alcanzando el 13% de los tumores malignos y el segundo en las mujeres representando el 11% del total de casos. Tomando en cuenta las tasas ajustadas, el CCR tanto para varones como mujeres es el segundo cáncer más frecuente, con una tasa de incidencia de 29,9 cada 100.000 personas. En cuanto a la mortalidad el CCR se ubicó en segundo lugar concentrando el 12% del total de defunciones por cáncer. A pesar de que esta patología podría tener altos índices de curación, esta elevada mortalidad se podría explicar en gran parte por un diagnóstico tardío.

Si bien esta enfermedad es más frecuentemente diagnosticada en personas entre 65 a 74 años, se estima que un 10,5% de nuevos casos de CCR ocurren en personas menores de 50 años. La incidencia de CCR, específicamente adenocarcinoma, en adultos de 40-49 años incrementó casi un 15% desde el periodo 2000-2002 al periodo 2014-2016.

Teniendo en cuenta la dificultad que presenta el acceso de las poblaciones a un diagnóstico y tratamiento oportuno y adecuado, dado que la mayor parte de Argentina y América Latina tienen bajos recursos y sistemas sanitarios fragmentados, la implementación de programas poblacionales organizados de control de la enfermedad utilizando métodos de tamizaje



costo-efectivos es una estrategia necesaria tanto para mejorar los indicadores sanitarios de la población como para reducir los altos costos producidos por el diagnóstico tardío.

En este sentido en 2016 la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) actualiza sus recomendaciones de cribado poblacional de CCR definió como grado de recomendación tipo A el screening de CCR a partir de los 50 hasta los 75 años en toda la población asintomática con riesgo promedio.

En el año 2017, al evidenciarse un aumento de la incidencia de CCR en la población afroamericana, la U.S. Preventive Services Task Force (U.S.P.S.T.F) recomendó el rastreo de CCR únicamente en esta población a partir de los 45 años. Sin embargo, este aumento de la incidencia no queda claro si se debe a menor acceso a los métodos de tamizaje o a alguna característica particular de esta población relacionada con la genética.

Un año más tarde la American Cancer Society recomendó el rastreo a adultos de 45 años o más con riesgo promedio de CCR justificándose en el aumento de la incidencia de CCR en personas más jóvenes, el balance favorable tras analizar el beneficio-carga y la reducción esperada en la mortalidad y la incidencia.

La mayoría de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) de cribado de CCR que demostraron beneficio del rastreo sobre la no realización del mismo, las personas incluidas tenían una edad de inicio del rastreo de 50 años. Sólo tres de los ensayos europeos realizados en las décadas de 1980 y 1990 que demostraron un beneficio de disminución de la mortalidad por CCR a partir del rastreo incluyeron personas a partir de los 45 años. Sin embargo estos prácticamente carecían de poder estadístico para los análisis de subgrupos de edad y no se informaron los resultados específicos de la edad.

Actualmente la USPSTF modificó sus recomendaciones, incorporando rastreo del CCR a los adultos entre 45 a 49 años de edad, con un grado de recomendación de tipo B.

¿Qué dice el resto de las sociedades sobre el inicio y finalización del rastreo de CCR?



Instituto Nacional del Cáncer	Adultos de 50 - 75 años
Sociedad Argentina de Coloproctología	Adultos de 50 años
	Adultos de 45 años si son Afroamericanos
<u><i>American College of Gastroenterology (ACG)</i></u>	Adultos de 45 años con riesgo promedio
<u><i>Sociedad Americana del Cáncer (ACS)</i></u>	Adultos de 45 años "calificada" adultos de 50 años "fuerte"
<i>Academia Estadounidense de Médicos de Familia (AAFP) / Consejo Europeo/ Colegio Estadounidense de Médicos (ACP) / Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)</i>	Adultos de 50 años con riesgo promedio

En base a lo expresado previamente es que surge este interrogante que abordaremos en formato de pregunta PICO,

P: Personas asintomáticas con riesgo promedio para cáncer de colon en 45 a 49 años

I: Rastreo de cáncer de colon con VCC o Sangre Oculta en Materia Fecal (SOMF)

C: No rastreo

O: Mortalidad asociada a CCR, mortalidad por todas las causas, morbilidad asociada al tratamiento, efectos adversos asociados al método de rastreo y años de vida ganados.

Se realizó una búsqueda bibliográfica con palabras claves como "rastreo", "cáncer de colon", "asintomáticos", "mortalidad", "45 a 49 años" en castellano y en inglés. Se buscaron ECCA, meta-análisis, revisiones sistemáticas, estudios de cohortes; en los últimos 5 años, sin



restricción en el idioma, en fuentes como PubMed, LILACS, Trip Databases, Cochrane, Google Scholar.

Como resultado de nuestra búsqueda, se encontró un solo artículo que se ajustaba a nuestro interrogante, el cual procederemos a comentar.

El mismo consiste en un estudio modelo (en este se basó la USPSTF para su nueva recomendación). Se publicó en la revista científica Journal of the American Medical Association (JAMA) en mayo de 2021. El objetivo fue estimar los beneficios, la carga y los daños de las estrategias de detección del cáncer colorrectal, identificar estrategias que puedan proporcionar un equilibrio eficiente de años de vida ganados (LYG) a partir de la carga de detección y colonoscopia.

En cuanto al diseño, se trató de un Estudio comparativo utilizando 3 modelos de microsimulación de detección de cáncer colorrectal:

1. Modelo de simulación de CRC (**SimCRC**),
2. Modelo de población simulada de CRC para la incidencia y la historia natural (**CRC-SPIN**) y
3. Análisis de detección de microsimulación (**MISCAN**) para el cáncer colorrectal.

La población era una cohorte hipotética de individuos estadounidenses de 40 años con riesgo promedio de cáncer colorrectal asintomáticos.

Las Intervenciones fueron pruebas de detección de CCR desde los 45, 50 o 55 años hasta las edades de 70, 75, 80 u 85 años con pruebas inmunoquímicas fecales (FIT), pruebas de ADN en heces, sigmoidoscopia flexible sola o con FIT, colonografía por tomografía computarizada o colonoscopia.

Los Outcome evaluados fueron:

- Beneficio: LYG estimado en relación con ningún cribado.
- Carga: número de colonoscopias a lo largo de la vida.
- Daños: número de complicaciones del cribado.
- Índices de eficiencia: equilibrio entre la carga y el beneficio.
- Se estimó el índice de eficiencia en forma comparativa entre las diferentes estrategias.

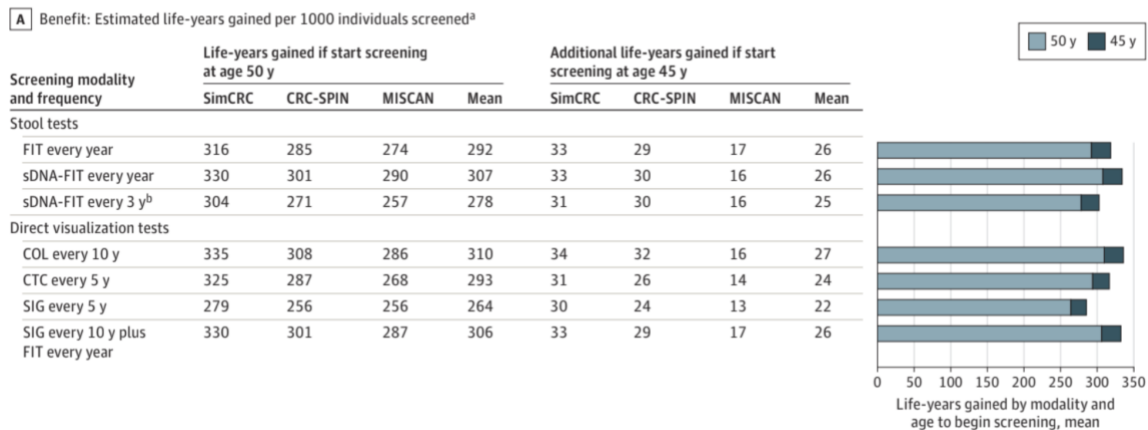
Estos 3 modelos simulan los efectos del cribado de CCR según la historia natural partiendo de 1 pólipo adenomatoso. Mediante el cribado, podemos intervenir en la historia natural eliminando una lesión premaligna, como lo es el adenoma, que lleva al paciente a un estado "sin lesión" o diagnosticar un cáncer asintomático en etapas más tempranas donde pueden ser más susceptibles a tratamiento. Paralelamente el estudio considera la posibilidad de

muerte por otras causas en cualquier momento.

A continuación vamos a ver unas tablas comparativas con los diferentes puntos que se evaluaron en el modelo si el rastreo comienza a los 45 años en vez de a los 50 años de edad, como lo determinaron en el 2016.

En cuanto a **los años de vida ganados** (Life-years gained), se ve entre 22 a 27 años adicionales por cada 1000 pacientes rastreados, según el método utilizado (aumento del 8-9%).

Figure 4. Benefits of Colorectal Cancer Screening Strategies Highlighted by the US Preventive Services Task Force in 2016³ and the Change in Outcomes When Screening Is Started at Age 45 Years Instead of Age 50



*CRC: colorectal cancer (cancer colorrectal)

CT: computed tomography (CTC colonografía por tomografía computarizada)

FIT: fecal immunochemical test (with positivity cutoff of 20 µg of hemoglobin per gram of feces) (test de inmunohistoquímica fecal)

HSgFOBT: high-sensitivity guaiac fecal occult blood test (la prueba de sangre oculta en heces de guayaco de alta sensibilidad (gFOBT))

sDNA-FIT: stool DNA tests with FIT (multitarget stool DNA test) (prueba de ADN en materia fecal con inmunohistoquímica)

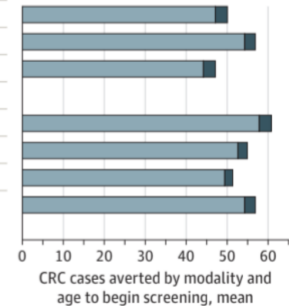
SIG: sigmoidoscopy (sigmoidoscopia)

COL: colonoscopy (colonoscopia)

El segundo outcome muestra los **Casos de CCR evitados por cada 1000 individuos rastreados**, se vio que es entre 2 a 3 casos menos (disminución de 4-6%).

B Benefit: CRC cases averted per 1000 individuals screened³

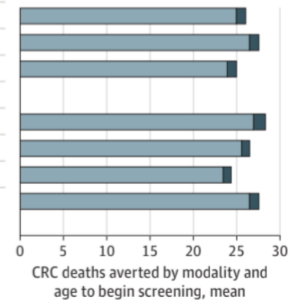
Screening modality and frequency	CRC cases averted if start screening at age 50 y				Additional CRC cases averted if start screening at age 45 y			
	SimCRC	CRC-SPIN	MISCAN	Mean	SimCRC	CRC-SPIN	MISCAN	Mean
Stool tests								
FIT every year	55	53	33	47	4	3	1	3
sDNA-FIT every year	63	59	41	54	4	3	1	3
sDNA-FIT every 3 y ^b	51	51	31	44	4	3	1	3
Direct visualization tests								
COL every 10 y	67	62	45	58	4	3	2	3
CTC every 5 y	64	57	38	53	3	2	1	2
SIG every 5 y	56	51	41	49	3	2	1	2
SIG every 10 y plus FIT every year	63	59	41	54	4	3	2	3



Por último se evidenció de 0,9 a 1 **muerdes por CCR evitadas cada 1000 individuos rastreados** (disminución 3-5%).

C Benefit: CRC deaths averted per 1000 individuals screened³

Screening modality and frequency	CRC deaths averted if start screening at age 50 y				Additional CRC deaths averted if start screening at age 45 y			
	SimCRC	CRC-SPIN	MISCAN	Mean	SimCRC	CRC-SPIN	MISCAN	Mean
Stool tests								
FIT every year	27	24	23	25	1	1	0.6	1
sDNA-FIT every year	29	26	25	27	1	1	0.6	1
sDNA-FIT every 3 y ^b	26	23	22	24	1	1	0.6	1
Direct visualization tests								
COL every 10 y	29	26	25	27	2	1	1	1
CTC every 5 y	29	25	23	26	1	1	0.5	0.9
SIG every 5 y	25	22	23	23	1	0.9	0.4	0.9
SIG every 10 y plus FIT every year	29	26	25	26	1	1	0.9	1

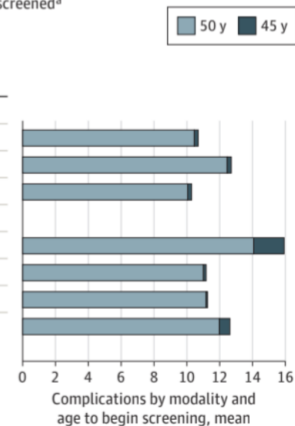


También evaluaron las **complicaciones** (perforaciones, sangrados, hipotensión, síncope) apareciendo entre un 0.1 a 2 de complicaciones adicionales, lo que no parece ser significativo con los diferentes métodos de rastreo pero al haber aumento en cantidad de VCC realizadas, hay un aumento de complicaciones asociadas a esta estrategia.

Figure 5. Complications, Colonoscopy Burden, and Noncolonoscopy Burden of Colorectal Cancer Screening Strategies Highlighted by the US Preventive Services Task Force in 2016³ and the Change in Outcomes When Screening Is Started at Age 45 Years Instead of Age 50

A Harms: Complications (gastrointestinal and cardiovascular) of CRC screening and follow-up procedures per 1000 individuals screened³

Screening modality and frequency	Complications if start screening at age 50 y				Additional complications if start screening at age 45 y			
	SimCRC	CRC-SPIN	MISCAN	Mean	SimCRC	CRC-SPIN	MISCAN	Mean
Stool tests								
FIT every year	9	12	10	10	0.2	0.4	0.2	0.2
sDNA-FIT every year	11	14	12	12	0.2	0.4	0.2	0.2
sDNA-FIT every 3 y ^b	9	12	9	10	0.2	0.4	0.2	0.3
Direct visualization tests								
COL every 10 y	13	15	14	14	2	2	2	2
CTC every 5 y	11	12	10	11	0.1	0.2	0.1	0.2
SIG every 5 y	10	11	12	11	0.1	0.2	0.05	0.1
SIG every 10 y plus FIT every year	11	13	12	12	0.6	0.5	0.8	0.6

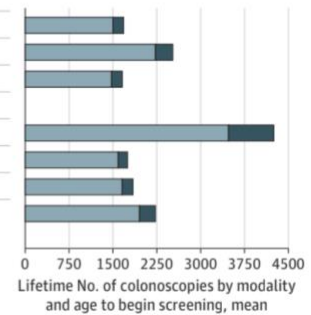


Se requirió de 161 a 784 VCC adicionales (aumentó 10-23%) y 3553 pruebas en total sin contar la videocolonoscopia, dado más que nada por el intervalo entre los rastreos. Donde los métodos realizados con materia fecal suelen tener un intervalo entre 1 a 3 años en

comparación con la VCC que es aproximadamente cada 10 años y la sigmoidoscopia realizada cada 5 años.

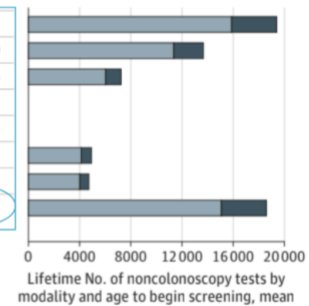
B Burden: Lifetime number of colonoscopies per 1000 individuals screened^a

Screening modality and frequency	Lifetime No. of colonoscopies if start screening at age 50 y				Additional colonoscopies if start screening at age 45 y			
	SimCRC	CRC-SPIN	MISCAN	Mean	SimCRC	CRC-SPIN	MISCAN	Mean
Stool tests								
FIT every year	1423	1619	1445	1496	179	205	175	186
sDNA-FIT every year	2156	2295	2211	2221	305	322	305	311
sDNA-FIT every 3 y ^b	1405	1576	1449	1477	177	196	179	184
Direct visualization tests								
COL every 10 y	3414	3500	3476	3464	798	800	756	784
CTC every 5 y	1624	1626	1519	1590	164	165	153	161
SIG every 5 y	1544	1510	1927	1660	176	170	192	179
SIG every 10 y plus FIT every year	1840	1973	2048	1953	263	265	284	270



C Burden: Lifetime number of other (noncolonoscopy) tests^c per 1000 individuals screened^a

Screening modality and frequency	Lifetime No. of noncolonoscopy tests if start screening at age 50 y				Additional noncolonoscopy tests if start screening at age 45 y			
	SimCRC	CRC-SPIN	MISCAN	Mean	SimCRC	CRC-SPIN	MISCAN	Mean
Stool tests								
FIT every year	16160	15562	16097	15940	3520	3387	3510	3472
sDNA-FIT every year	11463	11132	11315	11303	2425	2361	2383	2390
sDNA-FIT every 3 y ^b	6074	5939	6006	6006	1201	1166	1199	1188
Direct visualization tests								
COL every 10 y	0	0	0	0	No change			
CTC every 5 y	4006	4088	4075	4056	788	805	806	803
SIG every 5 y	4058	4134	3646	3946	788	801	743	777
SIG every 10 y plus FIT every year	15636	15371	14257	15088	3581	3476	3602	3553



Las limitaciones que muestra el estudio son:

- 1) Es un modelo ideal, donde asume que toda la población realiza rastreo y seguimiento a lo largo de toda su vida según recomendaciones de inicio y finalización con un solo tipo de prueba.
- 2) Los modelos **no simularon la ruta de los pólipos serratos** al cáncer colorrectal debido a la evidencia insuficiente sobre la prevalencia de estos pólipos por edad, su potencial maligno y la capacidad de las pruebas de detección para detectarlos.
- 3) Los modelos asumieron que el **aumento del riesgo** de cáncer colorrectal en la población surge de un aumento en el **riesgo de adenoma**. Se desconoce si el aumento observado en la incidencia de cáncer colorrectal entre los adultos más jóvenes es causado por una progresión más rápida a la malignidad.
- 4) Los modelos sólo pueden aproximarse a la realidad y **no sustituyen la evidencia empírica**.

Los autores del estudio concluyen que el inicio del cribado a los 45 años provee un **balance eficiente entre los años de vida ganados y la carga de rastreo**.

En base a lo expuesto anteriormente podemos decir que si bien la evidencia disponible al momento muestra beneficio en la disminución de edad de rastreo sin evidencia del aumento



de riesgo en forma significativa, es interesante tener en cuenta los siguientes puntos...

- A pesar de que se evidencia un aumento en la incidencia de cáncer de colon en adultos menores a 50 años, hay que evaluar si es debido a un aumento de la frecuencia y/o por una progresión más agresiva de la enfermedad (diferente historia natural).
- La evidencia de apoyo para disminuir el corte de edad para cribado de CCR son limitados, ya que esta se basa únicamente en estudios modelos teóricos.
- Faltarían estudios que puedan predecir los años ajustados a calidad de vida para los pacientes que son diagnosticados con CCR a través de la pesquisa temprana (morbilidad).
- Quedaría pendiente realizar ensayos clínicos que comparen el rastreo o la no realización del mismo en personas entre 45 a 49 años con riesgo promedio de padecer CCR.
- Al momento de implementar un programa de screening que abarque esta población, se pueden generar dificultades en el acceso a los estudios complementarios (VCC) a la población de mayor riesgo con pruebas positivas de screening.
- Faltarían estudios y/o modelos que tengan en cuenta la población latinoamericana con sus características particulares.



BIBLIOGRAFÍA

- **"Epidemiológica del cáncer colorrectal"** CAPÍTULO 2. REV ARGENT COLOPROCT | 2016 | VOL. 27, Nº 1 : 9-18
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558439/>
- **"Screening for Colorectal Cancer"** US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021;325(19):1965-1977. doi:10.1001/jama.2021.6238.
- **"Colorectal cancer screening from 45 years of age: Thesis, antithesis and synthesis"** World J Gastroenterol. Jun 7; 25(21): 2565–2580. Published online 2019 Jun 7. doi: 10.3748/wjg.v25.i21.2565 PMID: PMC6558439 PMID: 31210710 Alessandro Mannucci, Raffaella Alessia Zuppardo, Riccardo Rosati, Milena Di Leo, José Perea, and Giulia Martina Cavestro.
- **"Early Screening of African Americans (45-50 Years Old) in a Fecal Immunochemical Test-Based Colorectal Cancer Screening Program"** Theodore R Levin 1, Christopher D Jensen 2, Neetu M Chawla 3, Lori C Sakoda 4, Jeffrey K Lee 4, Wei K Zhao 4, Molly A Landau 5, Ariel Herm 6, Eryn Eby 5, Charles P Quesenberry 4, Douglas A Corley . doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.011. Epub 2020 Jul 20.
- **"Detección de cáncer colorrectal: estrategias en pacientes con riesgo promedio"** Autor: Chyke Doubeni, MD, FRCS, MPH. UpToDate- julio de 2021
- **"Colorectal Cancer Screening for Average-Risk Adults: 2018 Guideline Update From the American Cancer Society"** doi: 10.3322/caac.21457. Available online at cacancerjournal.com. ACS Colorectal Cancer Screening Guideline. 2018.
- **"The Impact of the Rising Colorectal Cancer Incidence in Young Adults on the Optimal Age to Start Screening: Microsimulation Analysis I to Inform the American Cancer Society Colorectal"**. Cancer Screening Guideline. 2018
- **"Colorectal Cancer Screening, An Updated Modeling Study for the US Preventive Services Task Force"** JAMA | US Preventive Services Task Force | MODELING STUDY. 2021 American Medical Association.
- ["https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas"](https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas)