
Càncer colorectal (maneig multidisciplinari, programa de cribratge poblacional i consultes d'alt risc de càncer de còlon)

PID_00266400

Dr. Francesc Balaguer Prunés

Temps mínim de dedicació recomanat: 3 hores



**Dr. Francesc Balaguer
Prunés**

Llicenciat i Doctor en Medicina per la Universitat de Barcelona. Cap de Servei de Gastroenterologia a l'Hospital Clínic de Barcelona. Coordinador de la Clínica d'Alt Risc de Càncer Colorectal. Secretari científic de l'Associació Espanyola de Gastroenterologia (AEG) i editor de la revista *Gastroenterología y Hepatología*. Membre del Grup d'Oncologia Gastrointestinal i Pancreàtica de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) i del Centre d'Investigació Biomèdica en xarxa de Malalties hepàtiques i digestives (CIBERehd). Activitat de recerca centrada en la prevenció del càncer colorectal, especialment en formes familiars i hereditàries.

Primera edició: febrer 2019
© Dr. Francesc Balaguer Prunés
Tots els drets reservats
© d'aquesta edició, FUOC, 2019
Av. Tibidabo, 39-43, 08035 Barcelona
Disseny: Manel Andreu
Realització editorial: Oberta UOC Publishing, SL

Cap part d'aquesta publicació, incloent-hi el disseny general i la coberta, no pot ser copiada, reproduïda, emmagatzemada o transmesa de cap manera ni per cap mitjà, tant si és elèctric com químic, mecànic, òptic, de gravació, de fotocòpia o per altres mètodes, sense l'autorització prèvia per escrit dels titulars del copyright.

Índex

Introducció	5
Objectius	6
1. Objectiu 1: Entendre el càncer colorectal	7
1.1. Epidemiologia	7
1.2. Història natural i patogènia	9
1.3. Anatomia patològica	10
1.4. Maneig clínic	11
1.4.1. Clínica, diagnòstic i estadificació	11
1.4.2. Tractament	15
1.4.3. Pronòstic	18
1.4.4. Maneig multidisciplinari	18
2. Objectiu 2: Prevenció del càncer colorectal	19
2.1. Prevenció i grups de risc de càncer colorectal	19
2.2. Població de risc mitjà	21
2.2.1. Estratègies de prevenció	21
2.2.2. Programa de cribratge poblacional	24
2.3. Població d'alt risc	25
2.3.1. Concepte de Consultes d'alt risc de càncer colorectal ...	25
2.3.2. Càncer colorectal familiar	26
2.3.3. Formes hereditàries de CCR. Síndrome de Lynch	27
Bibliografia	33

Introducció

El càncer colorectal (CCR) és un dels tumors més freqüents en les societats occidentals. El gastroenteròleg té un paper clau en el maneig d'aquest tumor, fonamentalment en el diagnòstic, el tractament endoscòpic i la prevenció en les diferents formes de risc. Per això, és essencial tenir coneixements sobre aquest càncer.

Objectius

Els objectius d'aquest capítol són:

- 1.** Conèixer el càncer colorectal, entenent la seva epidemiologia, patogènia, anatomia patològica i maneig clínic.
- 2.** Conèixer els grups de risc de càncer colorectal i les proves de cribratge.
- 3.** Conèixer les formes principals del càncer colorectal d'alt risc.

1. Objectiu 1: Entendre el càncer colorectal

1.1. Epidemiologia

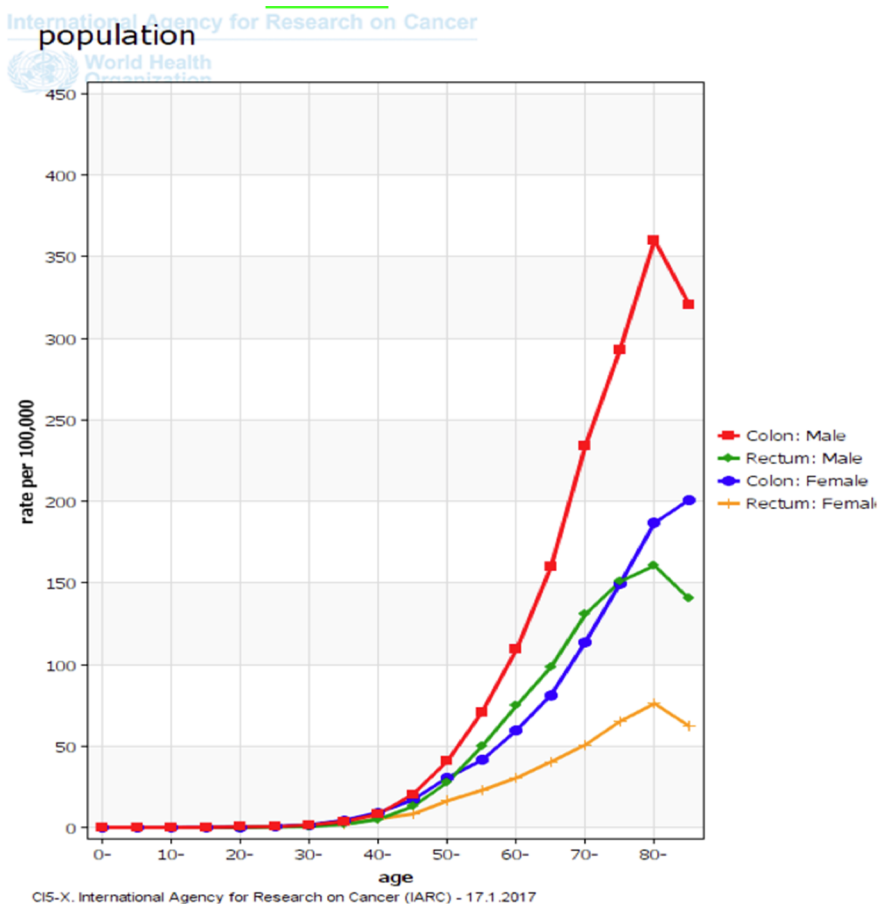
El CCR és una de les neoplàsies més prevalents als països occidentals.

Al nostre país, representa la segona causa més freqüent de càncer en homes (darrere del càncer de pròstata) i la segona en dones (darrere del càncer de mama).

A Espanya, la seva incidència s'estima en prop de 40.000 nous casos/any i constitueix la segona causa de mort per càncer (vegeu taula 1).

La incidència del CCR varia en funció de l'edat, incrementant-se de forma notòria a partir dels 50 anys. L'**edat mitjana de presentació** se situa al voltant dels 70 anys, encara que es registren casos des dels 20-30 anys (en què cal sospitar d'una predisposició genètica) (vegeu punt 2.3).

Figura 1. Taxes d'incidència del càncer de còlon i de recte específiques per edat a Espanya en el període 2003-2007 (homes i dones).



Font: Globocan 2012 (<http://www-dep.iarc.fr/>)

Globalment, el CCR és **més freqüent en homes**. El càncer de recte és més freqüent en homes, mentre que el de còlon dret afecta més les dones.

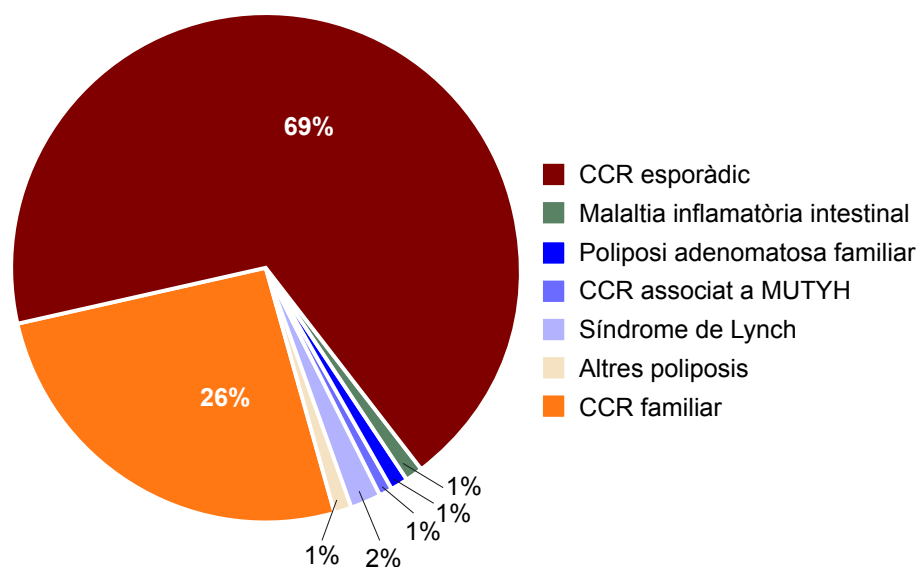
Taula 1. Tumors més freqüents a Espanya, segons el sexe. Estimacions 2014

Homes			Dones			Ambdós sexes		
Càncer	n	%	Càncer	n	%	Càncer	n	%
Pròstata	27,853	22%	Mama	25,215	28%	CCR	39,553	16%
CCR	23,482	16%	CCR	16,071	17%	Pròstata	27,853	14%
Pulmó	21,780	15%	Cos uterí	5,121	6%	Pulmó	26,715	12%
Bufeta	11,584	12%	Pulmó	4,935	6%	Mama	25,215	11%
Estómac	4,866	4%	Bufeta	3,498	4%	Bufeta	13,789	8%
Total	145,813	100%	Total	95,471	100%	Total	241,284	100%

Els factors associats al desenvolupament de CCR són:

- **Factors dietètics:** hi ha una associació inversa entre el consum de fibra, vegetals i fruita, i una relació directa amb el consum de carn vermella, processada i greixos.
- **Estil de vida:** l'exercici físic regular redueix el risc de CCR en un 40%, mentre que el consum de tabac i alcohol l'incrementen.
- **Factors hereditaris:** està ben establert l'efecte dels factors hereditaris en el desenvolupament del CCR. S'estima que un 5-10% dels CCR són a causa d'una predisposició genètica. Així, en el 2-3% dels casos aquest tumor apareix en el context de la síndrome de Lynch i en l'1% en la poliposi adenomatosa familiar o altres síndromes polipòsiques. En un percentatge menor de casos (<1%), el CCR es complica amb una malaltia inflamatòria intestinal de llarga evolució. Finalment, en una proporció de fins al 30%, hi ha diversos graus d'agregació familiar d'aquesta neoplàsia, encara que sense arribar a complir els criteris establerts per a les formes hereditàries citades, denominat CCR familiar.

Figura 2. Distribució percentual de les formes heretofamiliars de càncer colorectal en relació amb les formes esporàdiques. CCR: càncer colorectal.



S'estima que els factors ambientals (dieta, estil de vida) són determinants en l'anomenat CCR esporàdic, que suposa més del 70% de tots els CCR.

1.2. Història natural i patogènia

En la majoria de casos, el CCR apareix sobre la **lesió premaligna** que precedeix a l'aparició del càncer, anomenat **pòlip**. Els pòlips es classifiquen en adenomes (70%), pòlips serrats (10-30%) i altres tipus histològics (hamartomes, juvenils, inflamatoris).

Els **adenomes** són la lesió principal precursora del CCR (70%), especialment aquells >10 mm, amb component vellós o amb displàsia d'alt grau (denominats avançats si reuneixen almenys una d'aquestes característiques). La seqüència adenoma-carcinoma es caracteritza per l'acumulació d'esdeveniments genètics i epigenètics de forma seqüencial (inhibició de gens supressors de tumors com *APC*, *SMAD4* o *TP53*, i l'activació de protooncògens com *KRAS*). Aquesta seqüència típicament té una durada de >10-15 anys.

Els **pòlips serrats** es caracteritzen per un aspecte de serra al microscopi i s'estima que representen fins a un 30% de les lesions precursors de CCR. Es classifiquen en pòlips hiperplàstics (80-90%), pòlips serrats sèssils (15-20%, abans anomenats adenomes serrats sèssils, sobre els quals hi pot haver o no displàsia), i adenomes serrats tradicionals (<1%). Els pòlips serrats >10 mm, o amb presència de displàsia (pòlip serrat sèssil amb displàsia i adenoma serrat sèssil) són els pòlips serrats associats a una progressió a CCR. La seqüència pòlip serrat-carcinoma (anomenada via serrada) presenta característiques diferents a la via adenoma-carcinoma, amb activació típica de *BRAF*, hipermetil·lació de gens i inestabilitat de microsatèl·lits.

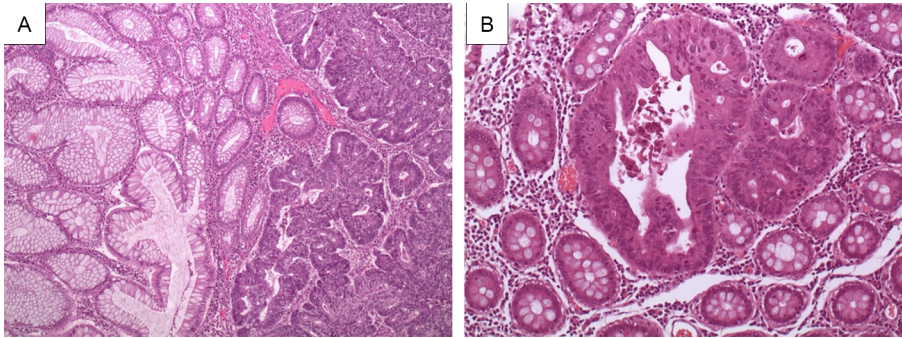
En la **síndrome de Lynch**, la causa més freqüent de CCR és hereditària i el mecanisme de carcinogènesi es caracteritza per un defecte en la reparació de l'ADN (gens *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), que ocasiona l'acumulació de mutacions somàtiques fonamentalment en seqüències repetitives (denominada **inestabilitat de microsatèl·lits**) i en la pèrdua d'expressió de la proteïna corresponent al gen mutat en la línia germinal. La via d'inestabilitat de microsatèl·lits no és exclusiva de la síndrome de Lynch, sinó que es pot observar en formes de CCR esporàdic per inactivació somàtica dels gens reparadors de l'ADN.

En qualsevol cas, la via d'inestabilitat de microsatèl·lits s'ha associat a una seqüència adenoma-carcinoma accelerada, podent durar < 3 anys.

1.3. Anatomia patològica

Més del 95% dels càncers colorectals són **adenocarcinomes**, amb presència d'estructures glandulars més o menys diferenciades que produeixen diferents quantitats de moc.

Figura 3. Anatomia patològica de l'adenocarcinoma colorectal. A) Imatge d'HE (x100) que mostra, a l'esquerra, mucosa còlica normal amb criptes, i a la dreta, glàndules anòmales hiper Cromàtiques corresponents a un adenocarcinoma invasiu (noteu la tendència a la formació de glàndules). B) Detall de focus d'adenocarcinoma, envoltat de criptes de mucosa normal (HE x 400).



Font: fotos cedides per la Dra. Miriam Cuatrecasas

El **carcinoma de cèl·lules escamoses** és el tumor més freqüent de la unió anorectal (80%), si bé també és possible trobar carcinomes originats a partir de l'epiteli de transició (carcinoma cloacogènic) i melanomes.

Les vies de disseminació del CCR són:

- **Limfàtica:** es produeix segons un ordre anatòmic cap als ganglis que acompanyen els vasos còlics.
- **Hematògena:** per mitjà dels vasos de la paret colorectal i mitjançant el drenatge venós portal al fetge, que és l'òrgan més freqüentment afectat per la metastasi de càncer de còlon. Els vasos del càncer del terç inferior de recte drenen a la vena cava inferior, per la qual cosa poden causar metastasis pulmonars, òssies o altres localitzacions.
- **Peritoneal:** poc freqüent però de mal pronòstic.
- **Continuïtat:** pot afectar òrgans veïns per invasió o fistulització (nanses intestinals, bufeta, pròstata).

1.4. Maneig clínic

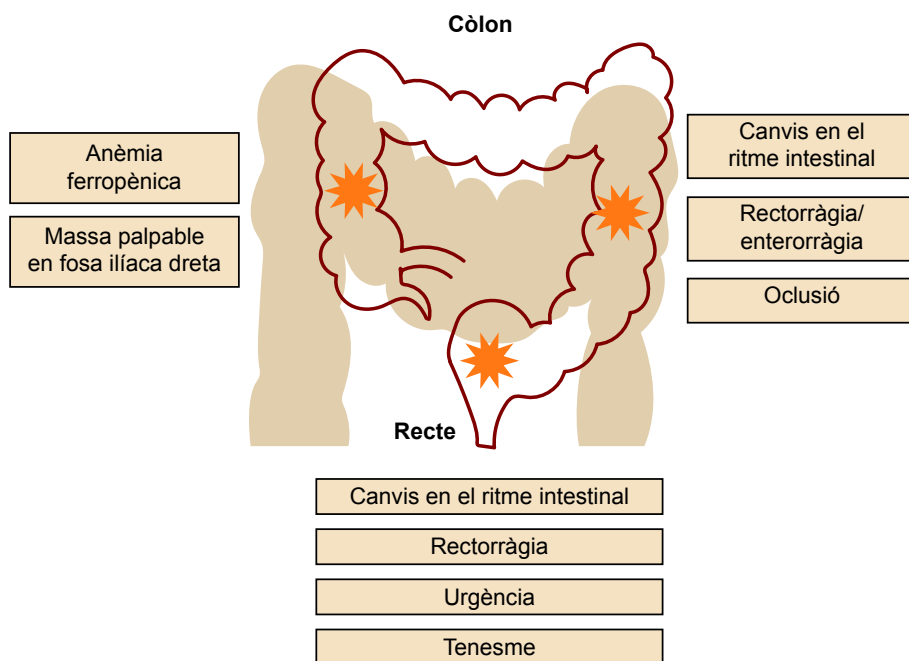
1.4.1. Clínica, diagnòstic i estadificació

Clínica

La forma de presentació varia en funció de la localització del tumor. Així, els tumors del **còlon esquerre** es manifesten en general en forma de **rectorràgia** o **canvis en el ritme deposicional** (restrenyiment o falsa diarrea), condicionats per la reducció de la llum del còlon. En alguns casos, la manifestació inicial és la d'un quadre d'obstrucció **intestinal**. Els tumors del **còlon dret** acostumen a causar una **hemorràgia oculta** i els símptomes referits pel pacient són els

atribuïbles a l'anèmia **crònica secundària**, encara que també és possible que es manifesti en forma d'enterorràgia. Els tumors en estadis avançats poden produir un dolor abdominal inespecífic o la presència d'una massa palpable. Una complicació poc freqüent del càncer de còlon però que empitjora el pronòstic és la **perforació intestinal**, que condueix a una peritonitis fecal o la formació d'un abscess. El càncer de recte es pot manifestar per **una síndrome anorectal**, amb urgència rectal, tenesme i diarrea amb moc i sang. No és infreqüent, en aquest context, l'emissió de femtes acintades. Quan el tumor envaeix els òrgans de veïnatge, el pacient pot presentar símptomes urinaris atribuïbles a una afectació vesical, com ara l'hematúria i pol·laciúria o, fins i tot, la pneumatúria i infeccions urinàries recidivants si s'ha establert una fístula rectovesical. Així mateix, hi pot haver invasió de la vagina, amb emissió de femta per mitjà d'aquesta.

Figura 4. Manifestacions clíniques del CCR en funció de la seva localització.



Diagnòstic

Dins del **diagnòstic diferencial** del CCR s'han d'incloure altres neoplàsi- es digestives i altres entitats com ara la malaltia inflamatòria intestinal, l'angiodisplàsia, la diverticulitis, la colitis actínica, isquèmica o infecciosa, i la tuberculosi intestinal.

Davant la sospita de CCR, és imperatiu practicar una **colonoscòpia**, que a més de confirmar la neoformació, permet la presa de biòpsies per al seu diagnòstic histològic.

L'endoscòpia també permet la identificació de lesions sincròniques potencials.

Quan el grau d'estenosi provocat pel tumor no permet la progressió de l'endoscopi, és recomanable completar l'exploració amb una **colono-
grafia per tomografia computeritzada** amb la finalitat de descartar la presència de lesions sincròniques (presents fins al 10% dels casos).

Figura 5. Aspecte endoscòpic del càncer colorectal. Les fotos A i B mostren una imatge mamelonada, infiltrant, exofítica i ulcerada. La foto C mostra una imatge d'un adenocarcinoma precoç, amb una lesió plana.

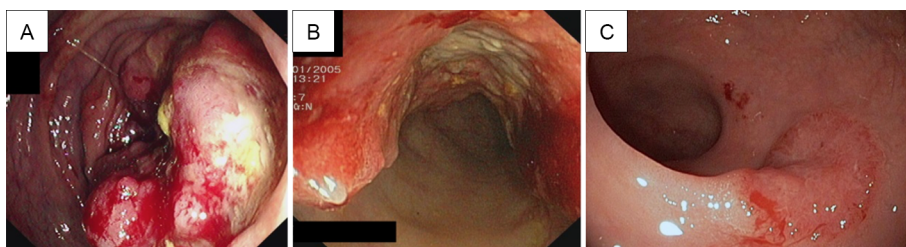
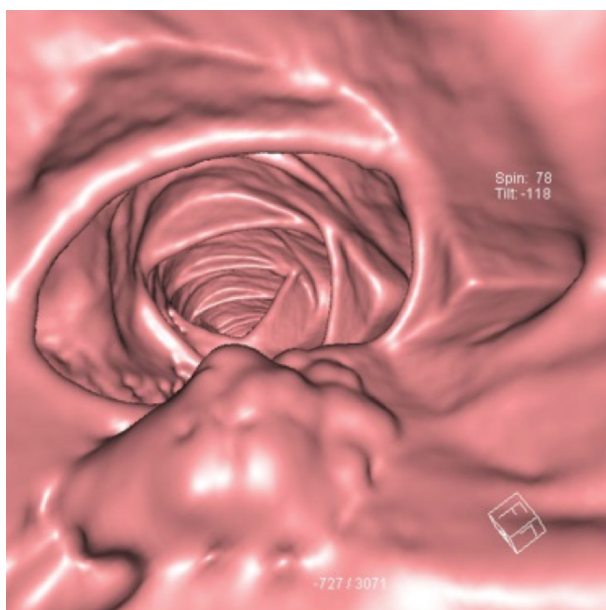


Figura 6. Colonografia per tomografia computeritzada. La imatge mostra una lesió polipoide detectada en la reconstrucció 3D



Font: imatge cedida pel Dr. Mario Pagés

En un individu major de 50 anys, la presència d'alteració del ritme deposicional (restrenyiment o diarrea), rectorràgia persistent o anèmia ferropènica és una indicació de colonoscòpia per a descartar un càncer colorectal.

Estadificació

Una vegada establert el diagnòstic de CCR, i atès que un percentatge elevat de pacients presenta una disseminació locoregional o a distància en aquell moment, s'ha d'efectuar l'estadificació **del tumor**.

Taula 2. Estadi TNM del CCR

Estadi	Estadi TNM	Classificació TNM
Estadi 0	Tis N0 M0	Tis: tumor localitzat a la mucosa (<i>in situ</i>), sense passar la <i>muscularis mucosae</i>
Estadi I	T1 N0 M0	T1: tumor que envaeix la <i>muscularis mucosae</i> i s'estén a la submucosa
Estadi I	T2 N0 M0	T2: tumor que envaeix la <i>muscularis propia</i> .
Estadi II-A	T3 N0 M0	T3: tumor que envaeix les capes més externes del còlon (subserosa, serosa), sense travessar-les (sense afectació d'altres òrgans)
Estadi II-B	T4 N0 M0	T4: tumor que envaeix òrgans adjacents o el peritoneu visceral.
Estadi III-A	T1-2 N1 M0	N1: Metàstasi en 1-3 ganglis regionals; T1 o T2.
Estadi III-B	T3-4 N1 M0	N1: Metàstasi en 1-3 ganglis regionals; T3 o T4.
Estadi III-C	T1-4, N2 M0	N2: Metàstasi en 4 o més ganglis regionals. Qualsevol T.
Estadi IV	T1-4, N1-2, M1	M1: Metàstasi a distància. Qualsevol T, qualsevol N.

Les exploracions complementàries per al diagnòstic d'extensió inclouen una **radiografia de tòrax** amb la finalitat de descartar metàstasis pulmonars (especialment en el càncer de recte), i una **ultrasonografia o tomografia computeritzada abdominal** per a investigar l'existència de metàstasis hepàtiques. La precisió diagnòstica d'ambdues tècniques per a aquesta finalitat és similar, però la tomografia computeritzada és superior en relació amb l'afecció mesentèrica, ganglionar i pèlvica. La ultrasonografia intraoperatòria és útil per a detectar metàstasis hepàtiques de petita grandària i profundes, difícils de trobar per palpació durant la intervenció quirúrgica.

Altres exploracions com ara la gammagrafia òssia, la cistoscòpia o la ultrasonografia ginecològica només s'han de realitzar quan hi hagi sospita d'afectació d'un òrgan determinant a partir de les dades de l'anamnesi o l'exploració física.

En les neoplàsies rectals és convenient efectuar una **ultrasonografia endoscòpica o una RMN pèlvica** per a conèixer el grau d'infiltració de la paret intestinal i de les estructures veïnes, l'existència d'adenopaties locals i l'afectació de la fàscia mesorectal, especialment quan es planteja la realització d'un tractament neoadjuvant amb ràdio i quimioteràpia.

L'estadificació del càncer de còlon i el càncer de recte difereix a causa del seu patró de disseminació, amb una major freqüència de recurrència locoregional en el càncer de recte. Per aquesta raó, en el càncer de recte, és necessari realitzar una exploració de la pelvis (mitjançant una RMN o ecoendoscòpia) per a determinar el risc de la recurrència locoregional.

Els nivells sèrics de l'**antigen carcinoembrionari** (CEA) tenen una sensibilitat i especificitat reduïda per al diagnòstic del CCR. No obstant això, la seva determinació posseeix un valor pronòstic en el moment del diagnòstic i el seu monitoratge és útil per al seguiment dels pacients després de la resecció quirúrgica.

1.4.2. Tractament

Tractament endoscòpic

El cribratge poblacional del càncer colorectal en la població general, juntament amb l'avenç de l'endoscòpia digestiva, han causat un increment notable en la **detecció de CCR en estadis precoços**, fonamentalment T1 (pT1: adenocarcinoma que sobrepasa la *muscularis mucosae* i s'estén a la submucosa sense invasió de la *muscularis propia*).

Una vegada que s'ha realitzat una resecció endoscòpica completa d'un pòlip i hi ha un pT1 en l'estudi histològic, hi ha un risc d'infiltració dels ganglis locoregionals. La decisió de si la resecció endoscòpica es considera suficient com a tractament radical, dependrà de la probabilitat d'afectació ganglionar sobre la base de factors de risc.

Els factors associats a **major risc d'afectació ganglionar** i, per tant, la necessitat de tractament quirúrgic oncològic són: resecció en fragments, carcinoma pobrament diferenciat, infiltració de la submucosa >2 mm, invasió limfàtica o vascular, *budding* (nius tumorals separats del tumor original) d'alt grau o un marge profund a < 1 mm del tumor.

Taula 3. Criteris histològics de bon pronòstic en adenocarcinomes sobre pòlips amb invasió de la (pT1)

Críteris de bon pronòstic en la peça histològica:

Extirpació en bloc

Grau de diferenciació: bo/moderat

Absència d'invasió limfàtica o vascular

Distància al marge de resecció a ≥ 1 mm del carcinoma

Absència de *budding* (nius tumorals)

Grau d'infiltració de la submucosa:

- En **pòlips plans i sèssils**, infiltració de la submucosa $\leq 1,000$ μm (1 mm).
- En **pòlips pediculats**, classificació de Haggitt 1 o 2 o amb infiltració de la submucosa < 3mm.

La presència d'almenys un d'aquests factors de risc hauria d'indicar la resecció quirúrgica. Es recomana que els pacients amb CCR pT1 ressecats endoscòpicament siguin avaluats en consultes especialitzades de gastroenterologia i que la presa de decisions es realitzi finalment en comitès multidisciplinaris.

Tractament quirúrgic

El tractament d'elecció és la cirurgia. La resecció amb finalitat curativa ha d'incloure el **segment còlic afectat per la neoplàsia**, amb ampliació d'uns 4-5 cm d'intestí sa en cadascun dels extrems i els **ganglis limfàtics regionals**. L'estudi de la peça quirúrgica permet estadificar correctament l'afectació ganglionar i, per tant, decidir la necessitat d'un tractament adjuvant.

El tipus de tractament quirúrgic varia en funció de la localització del tumor i de la presència o no de complicacions associades (perforació, obstrucció). En els tumors situats en el cec i còlon ascendent és obligat efectuar una **hemicolec-tomia dreta amb ileotransversostomia**, mentre que en els del còlon descendent o sigmoide es pot efectuar una **hemicolec-tomia esquerra** o una resecció segmentària (**sigmoidectomia**). En el càncer de recte, la resecció del segment afectat i l'anastomosi terme-terminal és sempre la intervenció desitjable. Això depèn de la distància que separa el tumor del marge anal. Per això, i encara que la seguretat de l'anastomosi ha millorat notablement amb l'ús de la sutura mecànica, en tumors situats en el terç distal del recte pot ser necessari efectuar una amputació anal amb colostomia definitiva (**operació de Miles**).

En la cirurgia del càncer de recte, l'escissió **total del mesorecte** ha demostrat reduir la recurrència local i augmentar la supervivència lliure de malaltia.

Hi ha algunes situacions concretes que requereixen un abordatge quirúrgic diferenciat. Els pacients afectats de poliposi adenomatosa familiar són tributaris de **proctocolec-tomia amb realització d'un reservori ileal o una colec-tomia total amb anastomosi ileorectal**, en funció de l'afectació del recte per la poliposi. De manera similar, els pacients pertanyents a famílies amb síndrome de Lynch que desenvolupin CCR es podrien beneficiar d'una colec-tomia amb anastomosi ileorectal, atès l'elevat risc de presentar lesions metacròniques.

S'ha demostrat que la cirurgia laparoscòpica s'associa a una menor morbiditat i estada hospitalària, amb una supervivència i recurrència com a mínim similars als de la cirurgia convencional

Tractament quimioteràpic del CCR no metastàtic

En els pacients en què la resecció quirúrgica ha estat radical i no hi ha evidència de disseminació a altres òrgans, és convenient efectuar un **tractament complementari** amb la finalitat de reduir la taxa de recidiva locoregional o a distància i, conseqüentment, millorar la supervivència. El tractament complementari inclou la quimioteràpia o la radioteràpia. En relació amb el càncer

de còlon, l'administració intravenosa de 5-fluorouracil (5-FU) modulada amb àcid folínic i associada a oxaliplatí millora tant l'interval lliure de la malaltia com la supervivència especialment en pacients amb tumors en un estadi III de la classificació TNM, i aquells en un estadi II denominats d'alt risc (anàlisi anatomopatològica de < 12 ganglis; tumors poc diferenciats; invasió vascular o limfàtica; presentació en forma d'obstrucció o perforació, i estadis T4). De manera similar, en els pacients amb càncer de recte, la radioteràpia, sia preoperatòria o postoperatòria, associada a la quimioteràpia afavoreix el control local de la malaltia i incrementa la supervivència.

Tractament quimioteràpic del CCR metastàtic

El tractament òptim del CCR amb disseminació metastàsica requereix habitualment un enfocament multidisciplinari i es basa en la **quimioteràpia**. La combinació de 5-FU/folínic/oxaliplatí (**FOLFOX**) o 5-FU/folínic/irinotecan (**FOLFIRI**) s'associa a una major taxa de respostes i millor supervivència lliure de progressió que els esquemes en monoteràpia amb 5-FU. El FOLFOX i el FOLFIRI presenten una activitat similar, amb un perfil d'efectes secundaris diferent. Recentment han aparegut anticossos monoclonals dirigits contra dianes claus de la carcinogènesi colorectal com ara el factor de creixement endotelial (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) o el receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). El **Bevacizumab** (anti-VEGF) o el **cetuximab/panitumumab** (anti-EGFR) en combinació amb 5-FU/oxaliplatí o l'irinotecan han demostrat augmentar la supervivència lliure de progressió en pacients amb CCR metastàtic, però no la supervivència global. És important destacar que solament un 10-20% dels pacients que reben aquests tractaments responen al tractament, per la qual cosa és crucial identificar factors predictius de resposta. En aquest sentit, la detecció de mutacions somàtiques en *KRAS* permet identificar un 35-45% dels pacients que no respondran al tractament amb anti-EGFR. L'activació d'aquesta via de senyalització per sota del receptor confereix resistència a l'administració d'anticossos monoclonals.

El cetuximab i el panitumumab són anticossos monoclonals anti-EGFR que utilitzats sols o en combinació amb quimioteràpics permeten millorar la resposta al tractament en el CCR metastàtic, i també augmentar l'interval lliure de progressió tumoral. La presència de mutacions somàtiques en l'oncogen *KRAS* permet identificar els pacients que no respondran al tractament amb anti-EGFR.

En els pacients en què les metàstasis hepàtiques constitueixen l'únic focus tumoral extracolònic és convenient plantejar-se la seva **resecció quirúrgica**. La indicació dependrà de les possibilitats de realitzar una extirpació radical del tumor primari, del nombre de nòduls i la seva localització, i de l'estat general

del pacient. En pacients amb metàstasis hepàtiques resecables, l'administració perioperatòria de quimioteràpia amb FOLFOX ha demostrat millorar la supervivència lliure de progressió.

1.4.3. Pronòstic

Els resultats de l'EUROCORE-5 (European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients) mostren que la **supervivència mitjana** als cinc anys ajustada per edats a Espanya és del 57,1% per al càncer de còlon i 56,4% per al càncer de recte.

La supervivència del CCR depèn fonamentalment de l'**estadi tumoral** en el moment del diagnòstic. Així, en els pacients amb estadi I, II, III i IV, d'acord amb la classificació TNM, la supervivència als 5 anys és del 95-100%, el 70-85%, el 50-70% i el 5-15%, respectivament.

1.4.4. Maneig multidisciplinari

El maneig de pacients amb CCR requereix una avaluació multidisciplinària amb la intervenció dels especialistes involucrats en el seu maneig: gastroenteròlegs, cirurgians gastrointestinals, cirurgians hepàtics, oncòlegs, radiòlegs, oncòlegs radioterapeutes i infermeria. La decisió terapèutica requereix la realització de comitès multidisciplinaris on es discuteixen els casos i s'arriba a un consens.

2. Objectiu 2: Prevenció del càncer colorectal

2.1. Prevenció i grups de risc de càncer colorectal

Prevenció

El CCR és el **paradigma de la prevenció** atès que coneixem la seva història natural (seqüència adenoma-carcinoma i la via serrada) i disposem de múltiples eines per al seu diagnòstic precoç (sang oculta en femta, colonoscòpia).

Els programes de prevenció van dirigits a evitar la seva aparició (profilaxi primària), detectar-lo precoçment abans que els símptomes (profilaxi secundària o cribratge) o minimitzar el seu impacte en el pronòstic del pacient (profilaxi terciària o vigilància).

La **prevenció primària** consisteix en la modificació dels factors de risc ambientals i de l'estil de vida, associats al CCR per a poder incidir en les diverses etapes del desenvolupament del CCR, sia prèviament a l'aparició de la lesió precursora, durant el creixement d'aquesta o en el procés de transformació a carcinoma.

En el CCR la **prevenció primària** se centra en recomanacions a eliminar el tabac, la dieta (evitar el consum excessiu de greixos d'origen animal i carn vermella, i augmentar el de fruita, verdura i fibra i reduir el consum d'alcohol) i en l'estil de vida (afavorir l'exercici físic i evitar l'obesitat).

Nota

El consum de tabac augmenta globalment el risc de molts càncers i de la malaltia cardiovascular. Es calcula que el consum crònic de tabac redueix en 10 anys l'esperança de vida.

La **prevenció secundària (cribratge)** busca la detecció de la malaltia en la seva fase inicial (pòlip o CCR localitzat en la paret intestinal) abans que ocasionin símptomes. L'objectiu del cribratge és reduir la incidència (mitjançant la detecció i resecció de les lesions precursors) i la mortalitat per CCR (mitjançant la detecció en estadis precoços).

Les proves de cribratge del CCR s'agrupen en dues categories:

1) Colonoscòpia

2) Proves de cribratge, el resultat alterat de les quals indiquen la realització d'una colonoscòpia:

- Sigmoidoscòpia

- Proves en femta (sang oculta en femta –SOH– i detecció de l'ADN fecal)
- Proves d'imatge (colonografia per tomografia computeritzada, càpsula endoscòpica de còlon)
- Biomarcadors en sang perifèrica (ex. ADN metilat de Septina9 i miRNA).

La **prevenció terciària o vigilància** se centra en aquells pacients que ja han desenvolupat un CCR o pòlips colorectals, amb l'objectiu de disminuir la probabilitat de presentar noves lesions o detectar-les precoçment en cas que apareguin.

Grups de risc

Per a la valoració del risc d'un individu en relació amb el desenvolupament d'un CCR és fonamental l'avaluació dels antecedents personals o familiars. Per a això, s'ha de realitzar una història clínica correcta que reculli els antecedents de CCR o adenomes colorectals avançats en el mateix individu i en els seus familiars de primer grau (pares, germans i fills), segon grau (avis, oncles i nebots) i tercer grau (besavis i cosins). A més, s'ha de fer una recollida d'informació d'altres tumors, per si hi ha sospita d'una síndrome de càncer hereditari.

En absència d'antecedents personals o familiars, l'edat de l'individu és la condició més determinant del risc de CCR.

Els individus <50 anys sense factors de risc addicionals presenten un **risc baix de CCR** i no es consideren tributaris d'intervencions de cribratge per a aquesta neoplàsia.

Per contra, es considera població de **risc mitjà** els individus d'edat >50 anys sense factors de risc addicionals.

Els individus amb factors de risc personal o familiar per al desenvolupament de CCR (antecedent personal o familiar de CCR o pòlips avançats) es consideren de **risc alt** i són tributaris de programes de cribratge o vigilància específics en consultes d'alt risc. Aquest grup l'integren fonamentalment 3 grups de risc heterogeni: **síndromes hereditàries** (com ara la poliposi adenomatosa familiar o la síndrome de Lynch), individus amb antecedents familiars de neoplàsia colorectal (fonamentalment tenir 1 FPG <60 anys o >2 FPG independent de l'edat, denominat **CCR familiar**) i pacients amb antecedent de **pòlips colorectals**. Quan en un individu determinat coexisteixin tots dos tipus de factors, l'estratègia de prevenció del CCR haurà d'anar dirigida a la situació de major risc.

Taula 4. Grups de risc de CCR i estratègia preventiva recomanada

Grup de risc	Edat	Factors de risc personal/familiar	Estratègia de prevenció
Risc baix	<50 anys	No antecedents familiars de CCR o pòlips avançats	Cap
Risc mitjà	>=50	No antecedents familiars de CCR o pòlips avançats	SOHi en context de programa de cribratge poblacional
Risc alt	Qualsevol	Síndromes hereditàries Antecedents familiars de CCR Antecedent personal de CCR o pòlips	Colonoscòpia segons protocol específic

2.2. Població de risc mitjà

2.2.1. Estratègies de prevenció

El cribratge en la població de risc mitjà es preveu des de dues perspectives: el **cribratge poblacional organitzat i l'oportunista**.

El **cribratge poblacional** és l'organitzat des de l'administració sanitària i consisteix en la invitació individualitzada i sistemàtica de tota la població de risc mitjà per a la realització d'una prova de cribratge, assumint el tractament i el seguiment posterior dels pacients amb neoplàsia colorectal. La seva implementació té un efecte beneficiós per a reduir la incidència i mortalitat per CCR.

En el **cribratge oportunista** la invitació és esporàdica i s'estableix per iniciativa individual o dels facultatius. El seu benefici en termes de morbimortalitat no està demostrat, no està garantit el control de qualitat, és menys equitatiu i probablement menys eficient.

A continuació, resumim les proves disponibles principals de cribratge:

a) Detecció de sang oculta en femta

Hi ha dos mètodes per a la detecció d'Hb en la femta: químic (**guaiac, SOHg**) i **immunològic (SOHi)**. La prova de guaiac (**SOHg**) és un mètode qualitatiu, es basa en l'activitat pseudoperoxidasa del grup heme, que indueix l'oxidació del guaiacol quan s'afegeix peròxid d'hidrogen. Per a evitar falsos positius o negatius, la prova de SOHg requereix la presa de 3 mostres, realitzar una dieta prèvia durant 3 dies (eliminant carns vermelles i cítrics) i evitar el tractament amb AINE i els suplementes de vitamina C.

Els mètodes immunològics (**SOHi**) es basen en anticossos antiglobina humana. Aquest mètode permet la presa d'una sola mostra, no requereix restriccions dietètiques en els dies previs, ni restringir la presa de fàrmacs. Les proves de SOHi són quantitatives, faciliten la lectura automatitzada i permeten seleccionar el punt de tall que es considera per a la indicació de la colonoscòpia.

La realització de **SOHg** cada dos anys (biennal) ha demostrat reduir la incidència i mortalitat per CCR en assajos aleatoritzats i controlats (ECA).

No hi ha ECA ben dissenyats que avaluïn l'efecte del test de **SOHi** sobre la incidència i mortalitat per CCR si ho comparem amb no-cribratge o amb **SOHg**. No obstant això, els estudis de tendència temporal en zones geogràfiques on s'ha implementat el cribratge amb **SOHi** recolzen la seva efectivitat.

Una determinació de **SOHi** té una sensibilitat i especificitat per a la detecció de la neoplàsia colorectal (adenoma o carcinoma) CCR del 79% (IC 95%: 69-86%) i 94% (IC 95%: 92-95%), respectivament. La detecció de **SOHi** té, per tant, una validesa diagnòstica alta per CCR, però moderada per a detectar un adenoma avançat i molt pobre per a la detecció de pòlips serrats avançats. Tanmateix, la sensibilitat per a detectar un adenoma avançat augmenta progressivament en les rondes successives del cribratge poblacional de CCR.

b) Colonoscòpia

La colonoscòpia permet la visualització directa de la mucosa de la totalitat del còlon i el recte. La colonoscòpia de cribratge ha de ser completa (exploració fins a cec, amb visualització de la vàlvula ileocecal o de l'orifici apendicular) i de bona qualitat.

Qualitat de la colonoscòpia

Hi ha múltiples factors que poden influenciar la capacitat de la colonoscòpia com a mètode de prevenció del CCR. S'han descrit 7 dominis en què la qualitat de la colonoscòpia es pot veure influenciada, que suposen indicadors clau de la prova:

- **Preprocediment:** taxa de neteja adequada del còlon >90%.
- **Exploració completa:** taxa d'intubació cecal >90%.
- **Identificació de lesions.** La detecció i resecció d'adenomes, precursors del CCR, es considera l'objectiu principal de la prevenció del CCR. No obstant això, hi ha una gran variació entre endoscopistes en termes de detecció de lesions. L'anomenada Taxa de detecció d'adenomes (TDA; nombre de colonoscòpies en què es detecta

almenys un adenoma/total de colonoscòpies per a un determinat endoscopista) es considera un indicador secundari d'exploració minuciosa de la mucosa i és l'indicador de qualitat més acceptat. La TDA es relaciona de forma inversa amb el CCR d'interval (aquell que apareix entre dues exploracions de cribratge) i la mortalitat per CCR. En general, es recomana que la TDA en colonoscòpies de cribratge sigui >25% i en programes de cribratge basats en FIT >40%.

- **Maneig de les lesions.** Fonamentalment la tècnica de la polipectomia (adequada en >80% de les lesions), però també la descripció de les lesions, la realització de tatuatges i la taxa de recuperació de les lesions.
- **Complicacions:** percentatge de complicacions com ara la perforació o l'hemorràgia.
- **Experiència del pacient:** grau de satisfacció.
- **Postprocediment:** interval adequat entre colonoscòpies.

La colonoscòpia s'ha de realitzar amb **sedació** utilitzant fàrmacs intravenosos, amb una dieta baixa en residus els dies previs i neteja anterògrada del còlon amb administració d'una solució evacuant i la ingesta de 2-4 litres d'aigua.

S'ha d'efectuar una exploració minuciosa durant la retirada de l'endoscopi, que ha de durar un mínim de 6-8 minuts.

No es disposa de resultats d'ECA sobre l'eficàcia de la colonoscòpia per a reduir la incidència i la mortalitat del CCR en població de risc mitjà. Hi ha 4 ECA en marxa que avaluen el paper de la colonoscòpia com a prova de cribratge, inclòs l'estudi COLONPREV realitzat al nostre país (COLONPREV; Clinicaltrials.gov, NCT00906997). Tot i això, una metaanàlisi recent d'11 estudis observacionals que incloïen a gairebé un milió i mig d'individus, va estimar un benefici per al cribratge amb colonoscòpia, tant sobre la mortalitat per CCR (RR: 0,39; IC 95%: 0,35-0,43) com sobre la incidència de CCR (RR: 0,39; IC 95%: 0,26-0,60).

En individus amb risc mitjà i colonoscòpia normal, es recomana un interval de 10 anys entre les proves.

c) Altres proves

Sigmoidoscòpia: La sigmoidoscòpia flexible es realitza amb un endoscopi que permet examinar la superfície mucosa fins a 60 cm del marge anal (recte, sigma i part del còlon descendent). Aquesta exploració es realitza prèvia neteja del còlon amb ènemes, sense necessitat de sedació. La identificació de lesions

obliga a efectuar un examen complet del còlon mitjançant una colonoscòpia. La sigmoidoscòpia ha demostrat reduir la incidència i mortalitat per CCR, encara que és una tècnica poc usada en el nostre medi.

ADN fecal: L'anàlisi de l'ADN fecal, procedent de l'exfoliació de cèl·lules tumorals intestinals, permet identificar alteracions moleculars presents en els adenomes, lesions serrades avançades i CCR. Un resultat positiu requereix la realització d'una colonoscòpia per a confirmar o descartar aquestes lesions. El seu cost elevat, la major complexitat tècnica de la prova amb diferents marcadors i la pitjor relació cost-efectivitat en comparació d'altres estratègies de cribratge limiten la seva aplicabilitat com a prova de cribratge de primera línia.

Colonografia computeritzada: Consisteix en l'obtenció d'imatges tomogràfiques després de la insuflació del còlon amb aire o diòxid de carboni i la seva reconstrucció posterior per ordinador en dues o tres dimensions. Si el resultat és positiu, és preceptiu realitzar una colonoscòpia. La colonografia per TC mostra una taxa de detecció de pòlips ≥ 10 mm i de neoplàsies avançades similar a la de la colonoscòpia. Es preveu com a opció en aquells pacients en què està contraindicada la colonoscòpia o amb una colonoscòpia incompleta per causa diferent a una mala neteja colònica.

Càpsula de còlon (CEC): La CEC és un mètode mínimament invasiu que permet explorar la totalitat de la mucosa colònica de forma segura, sense necessitat de sedació, radiació o insuflació d'aire, encara que precisa una neteja prèvia del còlon. La càpsula permet explorar la totalitat de la mucosa colònica en més del 75-85% de casos i és capaç de detectar pòlips majors de 10 mm de grandària i CCR. Es podria oferir com una estratègia de rescat per a individus que rebutgen la colonoscòpia o en centres que no disposen de colonografia per TC.

Cost-efectivitat

El cribratge de CCR és cost-efectiu respecte a no fer un cribratge, resultant en una reducció de la mortalitat i incidència, i en un increment substancial dels anys de vida guanyats ajustats a qualitat de vida (AVAC), amb un estalvi econòmic important si es compara amb el cost del tractament del CCR avançat.

2.2.2. Programa de cribratge poblacional

A Espanya s'han implantat programes de cribratge poblacional de CCR en totes les comunitats autònomes basats en la realització de **SOHi** biennal, amb un punt de tall de 20 ugr Hb/gr de femta, dirigit a homes i dones de 50-69 anys.

En els individus amb un resultat positiu en la prova de **SOHi**, s'indica la realització d'una colonoscòpia.

Davant una colonoscòpia normal, es recomana tornar al programa als 10 anys. Si es detecten pòlips, se segueixen les recomanacions de vigilància postpolipectomia.

La participació global dels programes de cribratge poblacional a Espanya l'any 2015 va aconseguir una taxa del 49,92%, amb fluctuacions entre els mateixos. Entre els factors que poden influir en la participació s'inclouen el sexe (49,9% en dones contra 47,9% en homes), la fase de captació (44,0% en la primera invitació per a ronda inicial i 18,8% addicional a partir de la segona invitació) i el patró de participació (90,0% si és successiu regular i 67,10% si és successiu irregular).

2.3. Població d'alt risc

2.3.1. Concepte de Consultes d'alt risc de càncer colorectal

Les Consultes d'alt risc (CAR) de CCR constitueixen un dispositiu assistencial dirigit a atendre individus o pacients amb un risc incrementat de desenvolupar un CCR sobre la base de factors personals o familiars. El seu objectiu és evitar l'aparició d'aquesta neoplàsia o, si això no és possible, minimitzar l'impacte que pot comportar en el pronòstic i la qualitat de vida del pacient afectat.

Les CAR de CCR es diferencien de les unitats de consell genètic de càncer convencionals en 4 aspectes fonamentals:

- Estan centrades principalment en una única neoplàsia.
- Preveuen tot l'espectre d'individus o pacients amb un risc incrementat per al desenvolupament d'un CCR i no únicament aquells pertanyents a les formes hereditàries.
- Comprenen tots els procediments diagnòstics i terapèutics necessaris per a l'adequada prevenció del CCR.
- El gastroenteròleg és l'especialista que coordina un equip multidisciplinari integrat en els comitès de CCR.

A continuació, exposem les funcions principals de la CAR de CCR (en funció dels recursos disponibles de cada centre poden variar):

- **Identificació** dels individus o pacients amb un risc incrementat de CCR.
- **Establiment del risc** de CCR sobre la base dels factors personals, familiars o moleculars.

- Proposta de l'estratègia de cribratge o vigilància més adequada en funció del risc de CCR.
- Realització de mesures de **consell genètic** en les formes hereditàries de CCR, incloent anàlisis genètiques, si escau, i el suport psicològic adequat.
- Realització de les **tècniques endoscòpiques** pertinents, sia amb una finalitat preventiva, diagnòstica o terapèutica.
- Proposta de mesures per a la promoció de la salut i la prevenció del CCR o altres neoplàsies associades.
- Indicació del **tractament** oncològic més adequat davant l'aparició eventual d'una neoplàsia.

2.3.2. Càncer colorectal familiar

Els **familiars de primer grau** (FPG) de pacients amb CCR tenen un major risc de patir aquesta neoplàsia que la població sense antecedents familiars de la malaltia. Aquest risc és variable en funció del parentiu, edat del cas índex al diagnòstic, nombre de persones afectades en la família i el sexe.

Davant un individu amb antecedents familiars de CCR, el primer que s'ha de descartar és una forma de càncer hereditari mitjançant el compliment dels criteris clínics de càncer hereditari o la realització de proves en el tumor (immunohistoquímica per a MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 per a descartar la síndrome de Lynch) o genètiques (estudi genètic). Si es descarta aquesta possibilitat sobre la base de criteris clínics o moleculars, llavors es denomina **CCR familiar**.

La majoria de guies de pràctica clínica (GPC) estableixen grups de risc en funció de l'edat d'aparició del CCR i el nombre d'FPG, exclouent aquests individus dels programes de cribratge basats en el test de SOH. Així, el grup de major risc el constitueixen els individus amb 1 FPG < 60 anys i aquells amb ≥ 2 FPG. En aquest grup, la majoria de guies recomanen realitzar un cribratge mitjançant una colonoscòpia cada 5 anys a partir dels 40 anys d'edat o 10 anys abans de l'edat de diagnòstic del familiar afectat més jove.

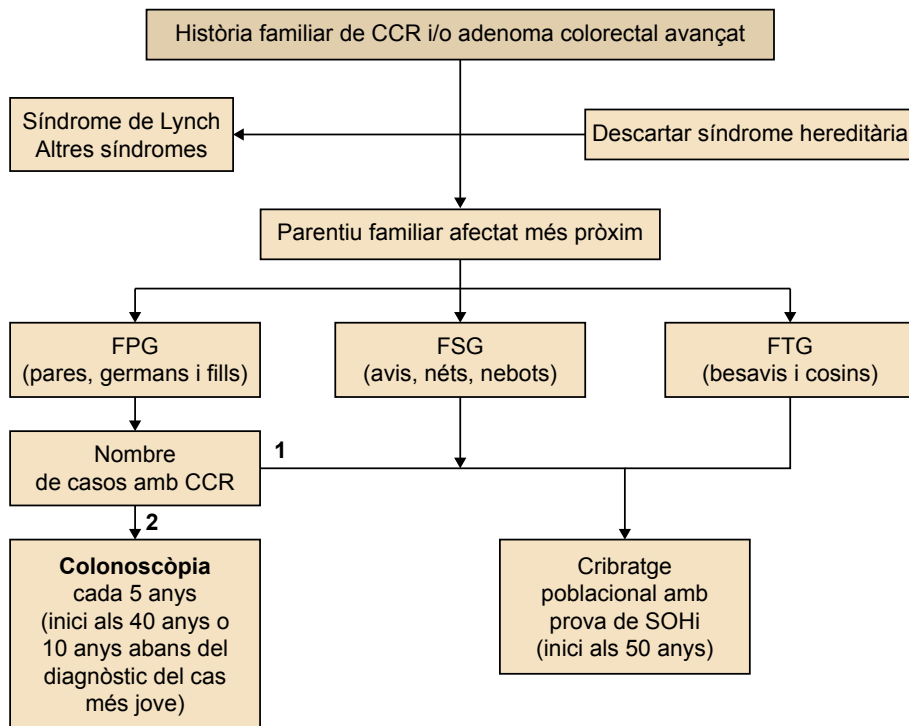
Recentment, la GPC de l'Associació Espanyola de Gastroenterologia (AEG) recomana simplificar l'estratègia de cribratge amb les recomanacions següents:

- Una vegada exclòs una síndrome hereditària, els individus amb 1 sol FPG amb CCR han de ser incorporats als programes de cribratge de base poblacional amb SOHi. Aquesta recomanació es fonamenta en el seu risc baix de CCR i en el fet que el cribratge en FPG de pacients amb CCR té actualment un caràcter oportunista i depèn de la identificació dels mateixos pels facultatius d'atenció primària o atenció especialitzada o de la mateixa ini-

ciativa dels FPG de pacients amb CCR. No obstant això, aquesta estratègia resulta poc eficient i s'associa amb un compliment baix.

- Se suggereix que en els individus amb 2 FPG amb CCR es mantingui la recomanació actual basada en la colonoscòpia cada 5 anys.

Figura 7. Estratègia de cribratge en el càncer colorectal familiar (Guia de pràctica clínica de l'Associació Espanyola de Gastroenterologia).



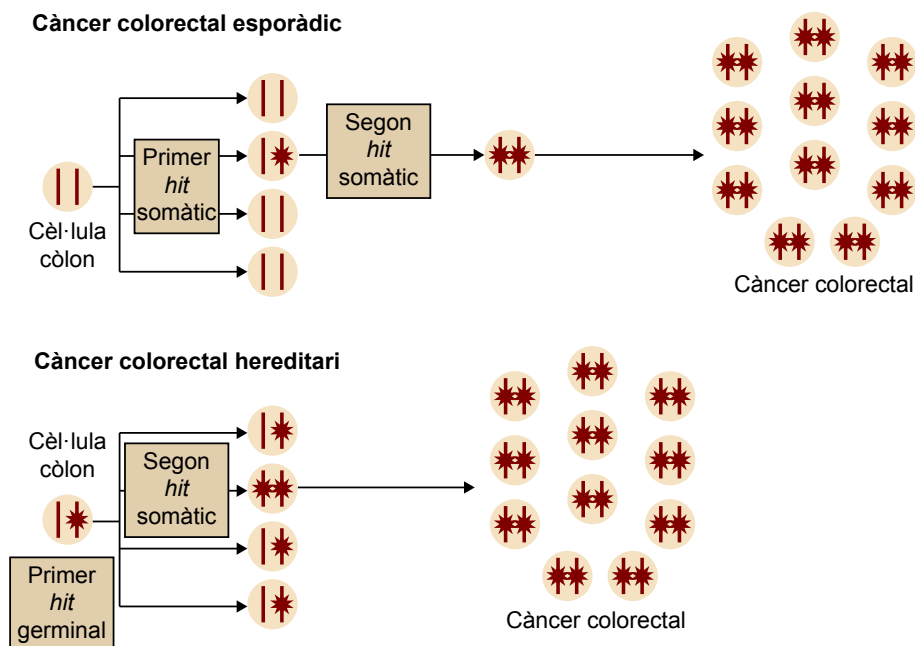
2.3.3. Formes hereditàries de CCR. Síndrome de Lynch

S'entén per **CCR hereditari** aquell que està causat per una predisposició genètica. Aquesta predisposició correspon a l'existència d'una variant patogènica (mutació) germinal (=present en totes les cèl·lules de l'individu).

La majoria de síndromes hereditàries associades al CCR tenen una **herència autosòmica dominant** (afecten de la mateixa manera homes i dones, i tenen un risc de transmissió a la descendència del 50%).

En les formes autosòmiques dominants, l'individu neix amb la mutació causant en un dels dos al·lèls del gen (esdeveniment germinal) i el càncer es desenvolupa quan s'inactiva l'al·lel sa en les cèl·lules del còlon (esdeveniment somàtic).

Figura 8. Seqüència d'adquisició de mutacions en el càncer esporàdic contra el càncer hereditari.



La **penetrància** (percentatge de portadors de la mutació que desenvolupen CCR) no sol ser completa, excepte en la poliposi adenomatosa familiar clàssica (causada per la mutació del gen APC) en què el 100% dels portadors desenvolupa un CCR si no es realitza una colectomia. Això significa que no tots els portadors desenvolupen càncer.

La identificació d'una forma hereditària de CCR té implicacions importants per al cas índex i la seva família. Així, la identificació de la mutació permet identificar els familiars portadors de la mateixa i, per tant, personalitzar el cribratge.

Les formes hereditàries es classifiquen en formes polipòsiques i no polipòsiques en funció del fenotip del còlon.

Taula 5. Formes hereditàries i risc alt de CCR

Síndrome	Gens associats	Herència	Característiques clinicopatològiques
Síndromes no polipòsics			
Síndrome de Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	HAD	Risc de CCR i càncer d'endometri Carcinogènesi accelerada Pèrdua de expressió proteica en tumors
CCR hereditari tipus X	<i>GALNT12 FAN1 POLE POLD1</i>	HAD	Criteris d'Amsterdam (3 familiars amb CCR, 2 generacions consecutives, 1 cas < 50 anys) Absència d'alteració del sistema de reparació de l'ADN
Poliposis adenomatoses			

HAD: herència autosòmica dominant; HAR: herència autosòmica recessiva.

Síndrome	Gens associats	Herència	Característiques clinicopatològiques
Poliposi adenomatosa familiar	<i>APC</i>	HAD	PAF clàssica: >100 adenomes PAF atenuada: 10-100 adenomes Risc de càncer duodenal i tiroides Risc de manifestacions extraintestinals (tumors desmoides)
Poliposi associada a <i>MUTYH</i>	<i>MUTYH</i>	HAR	Fenotip similar a PAF atenuada Fins a un 30% sense poliposi
<i>Polymerase Proof-reading Associated Polyposis</i>	<i>POLE, POLD1</i>	HAD	Fenotip variable (> 5 adenomes, adenomes de mida gran, CCR edat precoç) Risc d'altres tumors (endometri)
Poliposi serrada			
Síndrome de poliposi serrada	?	?	Múltiples pòlips serrats (criteris OMS) Risc elevat CCR No manifestacions extracolòniques
Poliposis hamartomatoses			
Síndrome de Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	HAD	Pòlips hamartomatosos en tub digestiu Hiperpigmentació mucocutània Risc de càncer de mama, pàncreas, CCR, estómac, ovari)
Síndrome de poliposi juvenil	<i>SMAD4, BMPR1A, ENG</i>	HAD	> 5 pòlips juvenils colorectals/múltiples en tub digestiu Risc de càncer gàstric i CCR
Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	HAD	Múltiples pòlips en tub digestiu (hamartomes, ganglioneuromes, adenomes, pòlips inflamatoris, serrats) Macrocefàlia Risc de càncer de mama, endometri, tiroides, CCR

HAD: herència autosòmica dominant; HAR: herència autosòmica recessiva.

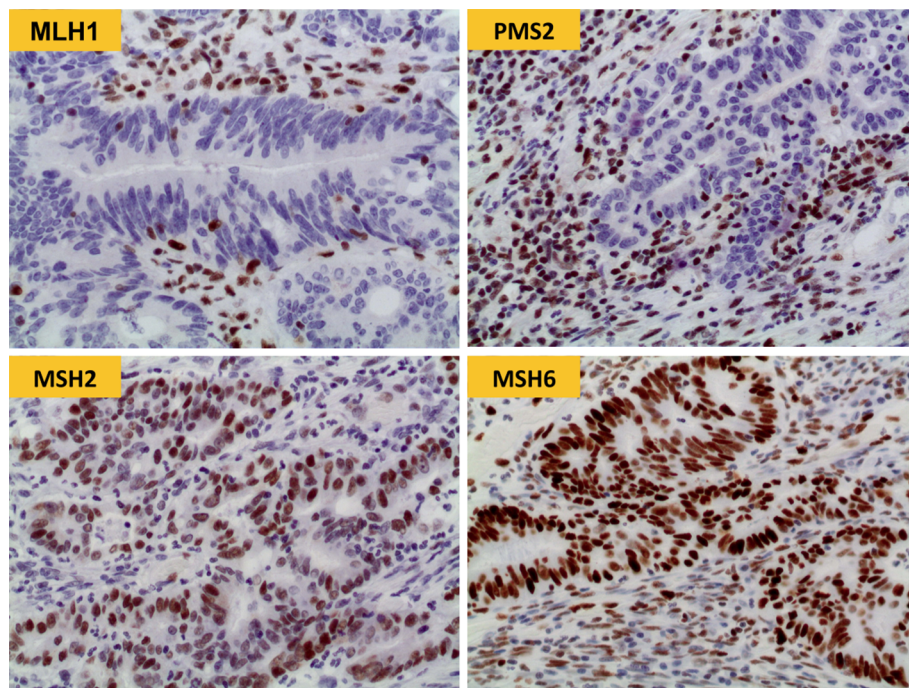
Síndrome de Lynch

La síndrome de Lynch és la forma més freqüent de CCR hereditari, suposa un 2-3% dels CCR i un 2-3% dels càncers d'endometri.

És causat per mutacions germinals en els gens reparadors de l'ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). Els individus amb aquesta síndrome neixen amb una mutació en un al·lel d'aquests gens (esdeveniment germinal) i el càncer es produeix quan s'inactiva l'al·lel sa en el teixit (esdeveniment somàtic).

La fallada del sistema de reparació de l'ADN comporta l'acumulació d'errors en la replicació de l'ADN (conegut com a **inestabilitat de microsatèl·lits**) i la pèrdua d'expressió de la proteïna corresponent al gen mutat (detectable per **immunohistoquímica**).

Figura 9. Immunohistoquímica d'un càncer colorectal per MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2. Es pot observar la pèrdua d'expressió en les cèl·lules tumorals d'MLH1 i PMS2, sent l'expressió normal en les cèl·lules de l'estroma. Expressió normal d'MSH2 i MSH6.



Font: fotos cedides per la Dra. Miriam Cuatrecasas

El **fenotip** es caracteritza per un risc elevat fonamentalment de CCR i càncer d'endometri en dones, amb una penetrància incompleta (40-80% per a CCR, 40-60% per a càncer d'endometri). Altres neoplàsies associades a la síndrome inclouen: ovari, estómac, vies urinàries, pàncrees, vies biliars i SNC.

La **identificació** de la síndrome de Lynch es basa en l'estudi mitjançant la immunohistoquímica per MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2 o anàlisi de microsatèl·lits en TOTS els CCR (anomenada estratègia universal). Aquesta estratègia ha demostrat ser la més efectiva.

En els pacients amb CCR amb alteració del sistema de reparació de l'ADN en el tumor (=pèrdua d'expressió) s'ha de realitzar assessorament genètic i plantejar l'**estudi genètic** en línia germinal (habitualment sang perifèrica). La confirmació d'una mutació genètica germinal estableix el diagnòstic de la síndrome de Lynch i permet realitzar l'estudi predictiu en els familiars.

L'alteració del sistema de reparació de l'ADN en el CCR no és específica de la síndrome de Lynch i es pot observar en pacients que inactiven els gens reparadors de l'ADN de forma somàtica (=adquirida). La metilació del promotor del gen MLH1 és l'esdeveniment somàtic més freqüent. Per això, cal derivar els pacients amb alteració del sistema de reparació de l'ADN a CAR-CCR per a la seva valoració correcta.

En la síndrome de Lynch, es recomana la realització d'una **colonoscòpia cada 1-2 anys a partir dels 20-25 anys**. L'interval d'1-2 anys és a causa que la carcinogènesi està accelerada. Es recomana la realització d'una cromoendoscòpia en aquests pacients per a incrementar la detecció de pòlips.

En el cas d'aparició de CCR, es recomana realitzar una **colectomia total amb anastomosi ileorectal**, especialment en < 60 anys, pel risc de lesions metacròniques.

Exemple

Acudeix a la consulta un home de 58 anys sense antecedents familiars de càncer, per un diagnòstic de càncer de còlon ascendent arran d'una anèmia ferropènica. L'estudi d'extensió no mostra metàstasi. Es realitza l'estudi amb immunohistoquímica per MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2 i es detecta pèrdua d'expressió d'MSH2 i MSH6. Després d'un assessorament genètic adequat, explicant les conseqüències de poder ser portador d'una mutació germinal en MSH2 (síndrome de Lynch), el pacient accedeix a un estudi genètic que confirma la sospita. Amb aquesta informació, després de discutir els pros i els contres amb el pacient, es decideix realitzar una colectomia total amb la finalitat de prevenir l'aparició de tumors metacrònics. Es realitza assessorament genètic als seus familiars donant l'opció a conèixer l'estat del portador.

Bibliografia

Asociación Española de Gastroenterología y Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. (2018). *Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018.*

Engl, N. i Med, J. (2018, agost). Lynch Syndrome-Associated Colorectal Cancer. *Sinicrope*, 379(8), 764-773.

Guía de práctica clínica de calidad en la colonoscopia de cribado del cáncer colorrectal. Grupo de trabajo AEG-SEED. <https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/guia-clinica/guia_clinica_-_calidad_en_la_colonosopia.pdf>

Rex, D. K., Boland, C. R., Dominitz, J. A., et al. (2017, juliol). Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 153(1), 307-323.

