

---

# **Cáncer colorrectal (manejo multidisciplinario, programa de cribado poblacional y consultas de alto riesgo de cáncer de colon)**

---

PID\_00266397

Dr. Francesc Balaguer Prunés

---

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 3 horas



**Dr. Francesc Balaguer  
Prunés**

Licenciado y Doctor en Medicina por la Universidad de Barcelona. Jefe de Servicio de Gastroenterología en el Hospital Clínic de Barcelona. Coordinador de la Clínica de Alto Riesgo de Cáncer Colorrectal. Secretario científico de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) y editor de la revista *Gastroenterología y Hepatología*. Miembro del Grupo de Oncología Gastrointestinal y Pancreática del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y del Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd). Actividad investigadora centrada en la prevención del CCR, especialmente en formas familiares y hereditarias.

Primera edición: febrero 2019  
© Dr. Francesc Balaguer Prunés  
Todos los derechos reservados  
© de esta edición, FUOC, 2019  
Avda. Tibidabo, 39-43, 08035 Barcelona  
Diseño: Manel Andreu  
Realización editorial: Oberta UOC Publishing, SL

*Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño general y la cubierta, puede ser copiada, reproducida, almacenada o transmitida de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste eléctrico, químico, mecánico, óptico, grabación, fotocopia, o cualquier otro, sin la previa autorización escrita de los titulares del copyright.*

# Índice

<b>Introducción</b> .....	5
<b>Objetivos</b> .....	6
<b>1. Objetivo 1: Entender el cáncer colorrectal</b> .....	7
1.1. Epidemiología .....	7
1.2. Historia natural y patogenia .....	9
1.3. Anatomía patológica .....	10
1.4. Manejo clínico .....	11
1.4.1. Clínica, diagnóstico y estadificación .....	11
1.4.2. Tratamiento .....	15
1.4.3. Pronóstico .....	18
1.4.4. Manejo multidisciplinario .....	18
<b>2. Objetivo 2: Prevención del cáncer colorrectal</b> .....	19
2.1. Prevención y grupos de riesgo de cáncer colorrectal .....	19
2.2. Población de riesgo medio .....	21
2.2.1. Estrategias de prevención .....	21
2.2.2. Programa de cribado poblacional .....	25
2.3. Población de alto riesgo .....	25
2.3.1. Concepto de consultas de alto riesgo de cáncer colorrectal .....	25
2.3.2. Cáncer colorrectal familiar .....	26
2.3.3. Formas hereditarias de CCR. Síndrome de Lynch .....	28
<b>Bibliografía</b> .....	33





## **Introducción**

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores más frecuentes en las sociedades occidentales. El gastroenterólogo tiene un papel clave en el manejo de este tumor, fundamentalmente en el diagnóstico, el tratamiento endoscópico y la prevención en las diferentes formas de riesgo. Por eso, es esencial tener conocimientos sobre este cáncer.

## Objetivos

Los objetivos de este capítulo son:

- 1.** Conocer el cáncer colorrectal, entendiendo su epidemiología, patogenia, anatomía patológica y manejo clínico.
- 2.** Conocer los grupos de riesgo de cáncer colorrectal y las pruebas de cribado.
- 3.** Conocer las formas principales del cáncer colorrectal de alto riesgo.

# 1. Objetivo 1: Entender el cáncer colorrectal

## 1.1. Epidemiología

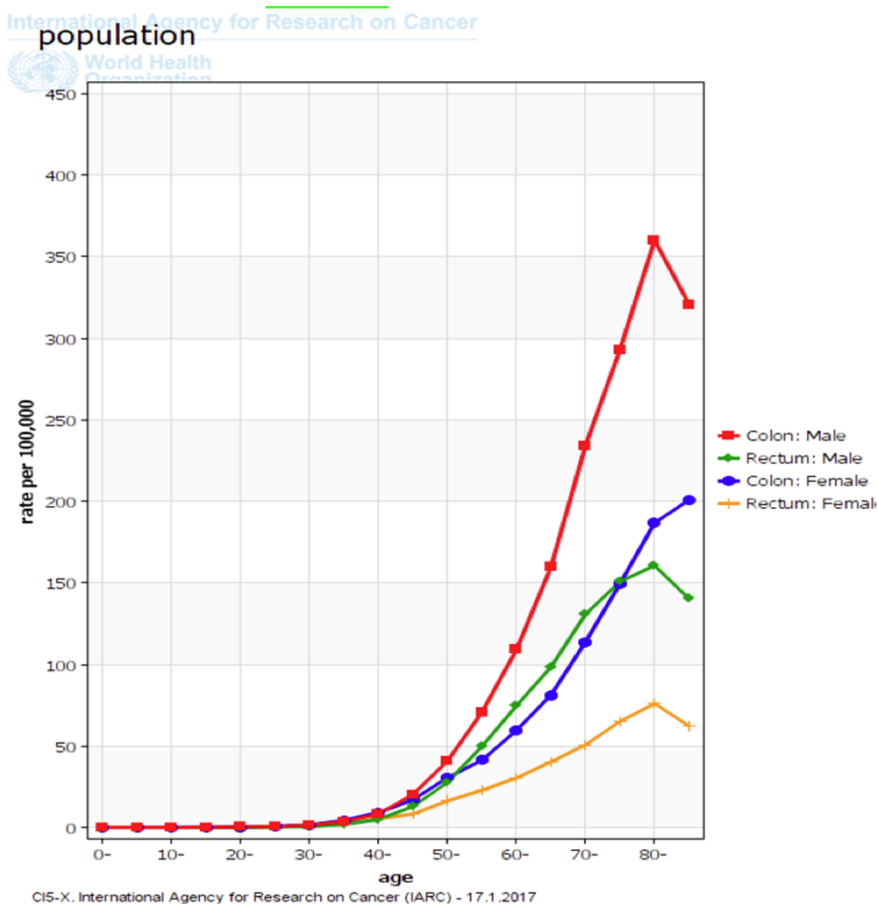
El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más prevalentes en los países occidentales.

En nuestro país, representa la segunda causa más frecuente de cáncer en hombres (detrás del cáncer de próstata) y la segunda en mujeres (detrás del cáncer de mama).

En España, su incidencia se estima en cerca de 40.000 nuevos casos/año y constituye la segunda causa de muerte por cáncer (ved la tabla 1).

La incidencia del CCR varía en función de la edad, se incrementa notoriamente a partir de los 50 años. La **edad media de presentación** se sitúa alrededor de los 70 años, aunque se registran casos desde los 20-30 años (en los que hay que sospechar de una predisposición genética) (ved el punto 2.3).

Figura 1. Tasas de incidencia del cáncer de colon y de recto específicas por edad en España en el periodo 2003-2007 (hombres y mujeres).



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

Globalmente, el CCR es **más frecuente en hombres**. El cáncer de recto es más frecuente en hombres, mientras que el de colon derecho afecta más a las mujeres.

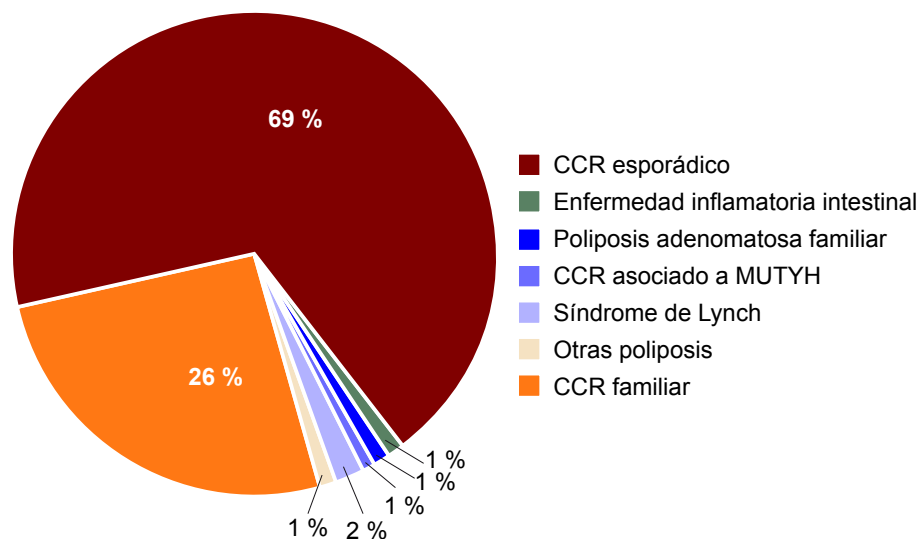
Tabla 1. Tumores más frecuentes en España, según el sexo. Estimaciones 2014

Hombres			Mujeres			Ambos sexos		
Cáncer	n	%	Cáncer	n	%	Cáncer	n	%
Próstata	27,853	22 %	Mama	25,215	28 %	CCR	39,553	16 %
CCR	23,482	16 %	CCR	16,071	17 %	Próstata	27,853	14 %
Pulmón	21,780	15 %	Cuerpo uterino	5,121	6 %	Pulmón	26,715	12 %
Vejiga	11,584	12 %	Pulmón	4,935	6 %	Mama	25,215	11 %
Estómago	4,866	4 %	Vejiga	3,498	4 %	Vejiga	13,789	8 %
<b>Total</b>	<b>145,813</b>	<b>100 %</b>	<b>Total</b>	<b>95,471</b>	<b>100 %</b>	<b>Total</b>	<b>241,284</b>	<b>100 %</b>

Los factores asociados al desarrollo de CCR son:

- **Factores dietéticos:** hay una asociación inversa entre el consumo de fibra, vegetales y fruta, y una relación directa con el consumo de carne roja, procesada y grasas.
- **Estilo de vida:** el ejercicio físico regular reduce el riesgo de CCR en un 40 %, mientras que el consumo de tabaco y alcohol lo incrementa.
- **Factores hereditarios:** está muy establecido el efecto de los factores hereditarios en el desarrollo del CCR. Se estima que un 5-10 % de los CCR son debidos a una predisposición genética. Así, en el 2-3 % de los casos este tumor aparece en el contexto del síndrome de Lynch y en el 1 % en la poliposis adenomatosa familiar u otros síndromes polipósicos. En un porcentaje menor de casos (< 1 %), el CCR se complica con una enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución. Finalmente, en una proporción de hasta el 30 %, hay varios grados de agregación familiar de esta neoplasia, aunque sin llegar a cumplir los criterios establecidos para las formas hereditarias citadas, denominado CCR familiar.

Figura 2. Distribución porcentual de las formas heredofamiliares de CCR en relación con las formas esporádicas. CCR: cáncer colorrectal.



Se estima que los factores ambientales (dieta, estilo de vida) son determinantes en el llamado CCR esporádico, que supone más del 70 % de todos los CCR.

## 1.2. Historia natural y patogenia

En la mayoría de los casos, el CCR aparece sobre la **lesión premaligna** que precede a la aparición del cáncer, llamado **pólipo**. Los pólipos se clasifican en adenomas (70 %), pólipos serrados (10-30 %) y otros tipos histológicos (hamartomas, juveniles, inflamatorios).

Los **adenomas** son la lesión principal precursora del CCR (70 %), especialmente aquellos de >10 mm, con componente vellosos o con displasia de alto grado (denominados avanzados si reúnen al menos una de estas características). La secuencia adenoma-carcinoma se caracteriza por la acumulación de acontecimientos genéticos y epigenéticos de forma secuencial (inhibición de genes supresores de tumores como *APC*, *SMAD4* o *TP53*, y la activación de protooncógenos como *KRAS*). Esta secuencia típicamente tiene una duración de > 10-15 años.

Los **pólipos serrados** se caracterizan por un aspecto de sierra en el microscopio y se estima que representan hasta un 30 % de las lesiones precursoras de CCR. Se clasifican en pólipos hiperplásicos (80-90 %), pólipos serrados sésiles (15-20 %, antes llamados adenomas serrados sésiles, sobre los cuales puede haber o no displasia), y adenomas serrados tradicionales (< 1 %). Los pólipos serrados > 10 mm, o con presencia de displasia (pólipo serrado sésil con displasia y adenoma serrado sésil) son los pólipos serrados asociados a una progresión a CCR. La secuencia pólipo serrado-carcinoma (llamada vía serrada) presenta características diferentes de la vía adenoma-carcinoma, con activación típica de *BRAF*, hipermetilación de genes e inestabilidad de microsatélites.

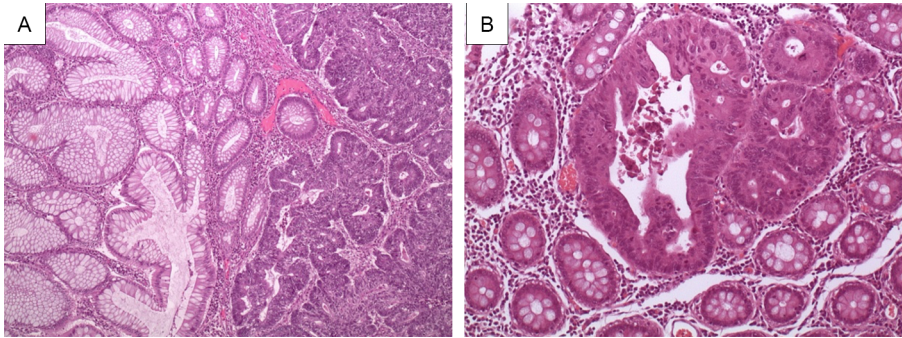
En el **síndrome de Lynch**, la causa más frecuente de CCR es hereditaria y el mecanismo de carcinogénesis se caracteriza por un defecto en la reparación del ADN (nada *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), que ocasiona la acumulación de mutaciones somáticas fundamentalmente en secuencias repetitivas (denominada **inestabilidad de microsatélites**) y en la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado en la línea germinal. La vía de inestabilidad de microsatélites no es exclusiva del síndrome de Lynch, sino que se puede observar en formas de CCR esporádico por inactivación somática de los genes reparadores del ADN.

En cualquier caso, la vía de inestabilidad de microsatélites se ha asociado a una secuencia adenoma-carcinoma acelerada, que puede durar < 3 años.

### 1.3. Anatomía patológica

Más del 95 % de los CCR son **adenocarcinomas**, con presencia de estructuras glandulares más o menos diferenciadas que producen diferentes cantidades de moco.

Figura 3. Anatomía patológica del adenocarcinoma colorrectal. A) Imagen de HE (x100) que muestra, a la izquierda, mucosa cólica normal con criptas, y a la derecha, glándulas anómalas hiper Cromáticas correspondientes a un adenocarcinoma invasivo (notad la tendencia a la formación de glándulas). B) Detalle de foco de adenocarcinoma, rodeado de criptas de mucosa normal (HE x 400).



Fuente: Fotos cedidas por la Dra. Miriam Cuatrecasas

El **carcinoma de células escamosas** es el tumor más frecuente de la unión anorrectal (80 %), aunque también es posible encontrar carcinomas originados a partir del epitelio de transición (carcinoma cloacogénico) y melanomas.

Las vías de diseminación del CCR son:

- **Linfática:** se produce según un orden anatómico hacia los ganglios que acompañan a los vasos cólicos.
- **Hematógena:** por medio de los vasos de la pared colorrectal y mediante el drenaje venoso portal al hígado, que es el órgano más frecuentemente afectado por la metástasis de cáncer de colon. Los vasos del cáncer del tercio inferior de recto drenan a la vena cava inferior, por lo cual pueden causar metástasis pulmonares, óseas u otras localizaciones.
- **Peritoneal:** poco frecuente pero de mal pronóstico.
- **Continuidad:** puede afectar a órganos vecinos por invasión o fistulización (asas intestinales, vejiga, próstata).

## 1.4. Manejo clínico

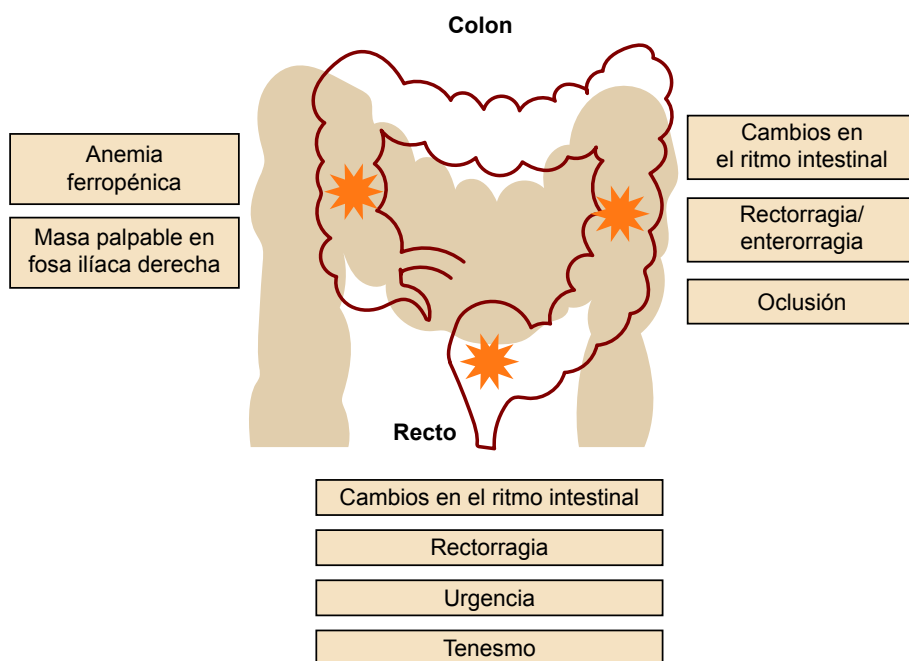
### 1.4.1. Clínica, diagnóstico y estadificación

#### Clínica

La forma de presentación varía en función de la localización del tumor. Así, los tumores del **colon izquierdo** se manifiestan en general en forma de **rectorragia** o **cambios en el ritmo deposicional** (estreñimiento o falsa diarrea), condicionados por la reducción de la luz del colon. En algunos casos, la manifestación inicial es la de un cuadro de **obstrucción intestinal**. Los tumores del **colon derecho** acostumbran a causar una **hemorragia oculta** y los síntomas

referidos por el paciente son los atribuibles a la **anemia crónica secundaria**, aunque también es posible que se manifieste en forma de enterorragia. Los tumores en estadios avanzados pueden producir un dolor abdominal inespecífico o la presencia de una masa palpable. Una complicación poco frecuente del cáncer de colon pero que empeora el pronóstico es la **perforación intestinal**, que conduce a una peritonitis fecal o la formación de un absceso. El cáncer de recto se puede manifestar por un **síndrome anorrectal**, con urgencia rectal, tenesmo y diarrea con moco y sangre. No es infrecuente, en este contexto, la emisión de heces acintadas. Cuando el tumor invade los órganos de vecindad, el paciente puede presentar síntomas urinarios atribuibles a una afectación vesical, como por ejemplo la hematuria y polaquiuria o, incluso, la neumatúria e infecciones urinarias recidivantes si se ha establecido una fístula rectovesical. Asimismo, puede haber invasión de la vagina, con emisión de heces por medio de esta.

Figura 4. Manifestaciones clínicas del CCR en función de su localización.



## Diagnóstico

Dentro del **diagnóstico diferencial** del CCR se tienen que incluir otras neoplasias digestivas y otras entidades como, por ejemplo, la enfermedad inflamatoria intestinal, la angiodisplasia, la diverticulitis, la colitis actínica, isquémica o infecciosa, y la tuberculosis intestinal.

Ante la sospecha de CCR, es imperativo practicar una **colonoscopia**, que además de confirmar la neoformación, permite la toma de biopsias para su diagnóstico histológico.



La endoscopia también permite la identificación de lesiones sincrónicas potenciales.

Cuando el grado de estenosis provocado por el tumor no permite la progresión del endoscopio, es recomendable completar la exploración con una **colonografía por TC** con el fin de descartar la presencia de lesiones sincrónicas (presentes en hasta el 10 % de los casos).

Figura 5. Aspecto endoscópico del CCR. Las fotos A y B muestran una imagen mamelonada, infiltrante, exofítica y ulcerada. La foto C muestra una imagen de un adenocarcinoma precoz, con una lesión plana.

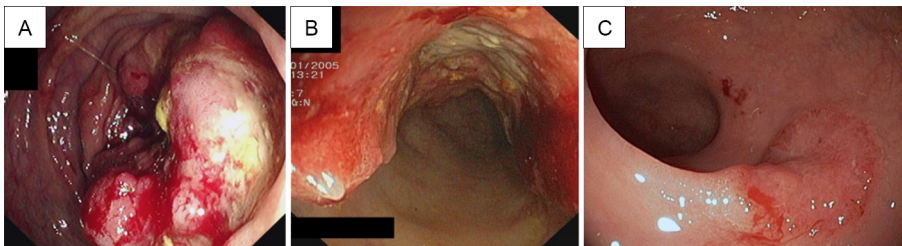
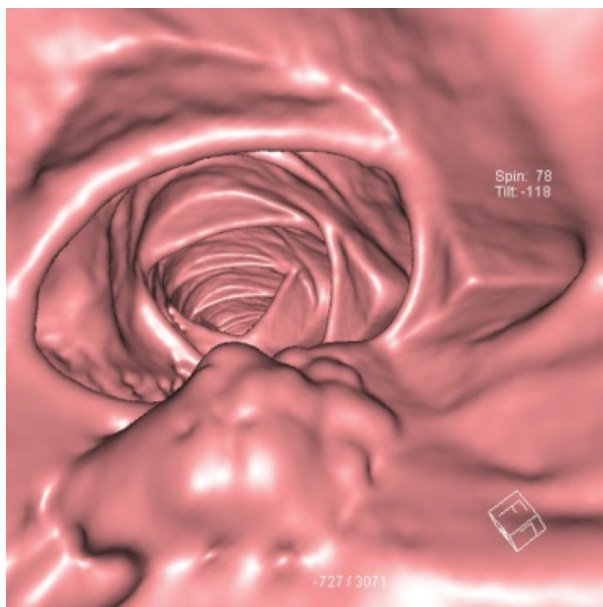


Figura 6. Colonografía por TC. La imagen muestra una lesión polipoide detectada en la reconstrucción 3D.



Fuente: Imagen cedida por el Dr. Mario Labrador

En un individuo mayor de 50 años, la presencia de alteración del ritmo deposicional (estreñimiento o diarrea), rectorragia persistente o anemia ferropénica es una indicación de colonoscopia para descartar un CCR.

## Estadificación

Una vez establecido el diagnóstico de CCR, y dado que un porcentaje elevado de pacientes presentan una diseminación locorregional o a distancia en aquel momento, se tiene que efectuar la **estadificación del tumor**.

Tabla 2. Estadio TNM del CCR

Estadio	Estadio TNM	Clasificación TNM
Estadio 0	Tis N0 M0	Tis: tumor localizado en la mucosa ( <i>in situ</i> ), sin pasar la <i>muscularis mucosae</i>
Estadio I	T1 N0 M0	T1: tumor que invade la <i>muscularis mucosae</i> y se extiende a la submucosa
Estadio I	T2 N0 M0	T2: tumor que invade la <i>muscularis propia</i>
Estadio II-A	T3 N0 M0	T3: tumor que invade las capas más externas del colon (subserosa, serosa), sin atravesarlas (sin afectación a otros órganos)
Estadio II-B	T4 N0 M0	T4: tumor que invade órganos adyacentes o el peritoneo visceral
Estadio III-A	T1-2 N1 M0	N1: Metástasis en 1-3 ganglios regionales; T1 o T2
Estadio III-B	T3-4 N1 M0	N1: Metástasis en 1-3 ganglios regionales; T3 o T4
Estadio III-C	T1-4, N2 M0	N2: Metástasis en 4 o más ganglios regionales. Cualquier T
Estadio IV	T1-4, N1-2, M1	M1: Metástasis a distancia. Cualquier T, cualquier N

Las exploraciones complementarias para el diagnóstico de extensión incluyen una **radiografía de tórax** con el fin de descartar metástasis pulmonares (especialmente en el cáncer de recto), y una **ultrasonografía o TC abdominal** para investigar la existencia de metástasis hepáticas. La precisión diagnóstica de ambas técnicas para esta finalidad es similar, pero la TC es superior en relación con la afección mesentérica, ganglionar y pélvica. La ultrasonografía intraoperatoria es útil para detectar metástasis hepáticas de pequeño tamaño y profundas, difíciles de encontrar por palpación durante la intervención quirúrgica.

Otras exploraciones como, por ejemplo, la gammagrafía ósea, la cistoscopia o la ultrasonografía ginecológica solo se tienen que realizar cuando haya sospecha de afectación de un órgano determinante a partir de los datos de la anamnesis o la exploración física.

En las neoplasias rectales es conveniente efectuar una **ultrasonografía endoscópica** o una **resonancia magnética (RMN) pélvica** para conocer el grado de infiltración de la pared intestinal y de las estructuras vecinas, la existencia de adenopatías locales y la afectación de la fascia mesorrectal, especialmente cuando se plantea la realización de un tratamiento neoadyuvante con radio y quimioterapia.

La estadificación del cáncer de colon y el cáncer de recto difiere debido a su patrón de diseminación, con una mayor frecuencia de recurrencia locorregional en el cáncer de recto. Por esta razón, en el cáncer de recto, es necesario realizar una exploración de la pelvis (mediante una RMN o ecoendoscopia) para determinar el riesgo de la recurrencia locorregional.

Los niveles séricos del **antígeno carcinoembrionario** (CEA) tienen una sensibilidad y especificidad reducida para el diagnóstico del CCR. Sin embargo, su determinación posee un valor pronóstico en el momento del diagnóstico y su monitorización es útil para el seguimiento de los pacientes después de la resección quirúrgica.

### 1.4.2. Tratamiento

#### Tratamiento endoscópico

El cribado poblacional del CCR en la población general, junto con el adelanto de la endoscopia digestiva han causado un incremento notable en **la detección de CCR en estadios precoces**, fundamentalmente T1 (pT1: adenocarcinoma que sobrepasa la *muscularis mucosae* y se extiende a la submucosa sin invasión de la *muscularis propria*).

Una vez que se ha realizado una resección endoscópica completa de un pólipo y hay un pT1 en el estudio histológico, hay un riesgo de infiltración de los ganglios locorregionales. La decisión de si la resección endoscópica se considera suficiente como tratamiento radical dependerá de la probabilidad de afectación ganglionar según los factores de riesgo.

Los factores asociados a **mayor riesgo de afectación ganglionar** y, por tanto, la necesidad de tratamiento quirúrgico oncológico son: resección en fragmentos, carcinoma pobremente diferenciado, infiltración de la submucosa > 2 mm, invasión linfática o vascular, gemación (*budding*) (nidos tumorales separados del tumor original) de alto grado o un margen profundo a < 1 mm del tumor.

Tabla 3. Criterios histológicos de buen pronóstico en adenocarcinomas sobre pólipos con invasión de la (pT1)

#### Criterios de buen pronóstico en la pieza histológica:

Extirpación en bloque

Grado de diferenciación: bueno/moderado

Ausencia de invasión linfática o vascular

Distancia al margen de resección a  $\geq 1$  mm del carcinoma

Ausencia de gemación (*budding*) (nidos tumorales)

**Criterios de buen pronóstico en la pieza histológica:**

Grado de infiltración de la submucosa:

- En **pólipos planos y sésiles**, infiltración de la submucosa  $\leq 1,000 \mu\text{m}$  (1 mm).
- En **pólipos pediculados**, clasificación de Haggitt 1 o 2 o con infiltración de la submucosa  $< 3 \text{ mm}$ .

La presencia de al menos uno de estos factores de riesgo tendría que indicar la resección quirúrgica. Se recomienda que los pacientes con CCR pT1 reseçados endoscópicamente sean evaluados en consultas especializadas de gastroenterología y que la toma de decisiones se realice finalmente en comités multidisciplinares.

**Tratamiento quirúrgico**

El tratamiento de elección es la cirugía. La resección con finalidad curativa tiene que incluir el **segmento cólico afectado por la neoplasia**, con ampliación de unos 4-5 cm de intestino sano en cada uno de los extremos y los **ganglios linfáticos regionales**. El estudio de la pieza quirúrgica permite estadificar correctamente la afectación ganglionar y, por lo tanto, decidir la necesidad de un tratamiento adyuvante.

El tipo de tratamiento quirúrgico varía en función de la localización del tumor y de la presencia o no de complicaciones asociadas (perforación, obstrucción). En los tumores situados en el ciego y colon ascendente es obligado efectuar una **hemicolectomía derecha con ileotransversostomía**, mientras que en los del colon descendente o sigmoideo se puede efectuar una **hemicolectomía izquierda** o una resección segmentaria (**sigmoidectomía**). En el cáncer de recto, la resección del segmento afectado y la anastomosis término-terminal es siempre la intervención deseable. Esto depende de la distancia que separa el tumor del margen anal. Por eso, y aunque la seguridad de la anastomosis ha mejorado notablemente con el uso de la sutura mecánica, en tumores situados en el tercio distal del recto puede ser necesario efectuar una amputación anal con colostomía definitiva (**operación de Miles**).

En la cirugía del cáncer de recto, la escisión **total del mesorrecto** ha demostrado reducir la recurrencia local y aumentar la supervivencia libre de enfermedad.

Hay algunas situaciones concretas que requieren un abordaje quirúrgico diferenciado. Los pacientes afectados de poliposis adenomatosa familiar son tributarios de **proctocolectomía con realización de un reservorio ileal o una colectomía total con anastomosis ileorrectal**, en función de la afectación del recto por la poliposis. De manera similar, los pacientes pertenecientes a

familias con síndrome de Lynch que desarrollen CCR se podrían beneficiar de una colectomía con anastomosis ileorrectal, dado el elevado riesgo de presentar lesiones metacrónicas.

Se ha demostrado que la cirugía laparoscópica se asocia a una menor morbilidad y estancia hospitalaria, con una supervivencia y recurrencia como mínimo similares a las de la cirugía convencional.

### Tratamiento quimioterápico del CCR no metastásico

En los pacientes en los que la resección quirúrgica ha sido radical y no hay evidencia de diseminación a otros órganos, es conveniente efectuar un **tratamiento complementario** con el fin de reducir la tasa de recidiva locorregional o a distancia y, consecuentemente, mejorar la supervivencia. El tratamiento complementario incluye la quimioterapia o la radioterapia. En relación con el cáncer de colon, la administración intravenosa de 5-fluorouracilo (5-FU) modulado con ácido folínico y asociado a oxaliplatino mejora tanto el intervalo libre de la enfermedad como la supervivencia especialmente en pacientes con tumores en un estadio III de la clasificación TNM, y aquellos en un estadio II denominados de alto riesgo (análisis anatomopatológico de < 12 ganglios; tumores pobremente diferenciados; invasión vascular o linfática; presentación en forma de obstrucción o perforación, y estadios T4). De manera similar, en los pacientes con cáncer de recto, la radioterapia, sea preoperatoria o posoperatoria, asociada a la quimioterapia favorece el control local de la enfermedad e incrementa la supervivencia.

### Tratamiento quimioterápico del CCR metastásico

El tratamiento óptimo del CCR con diseminación metastásica requiere habitualmente un enfoque multidisciplinario y se basa en **la quimioterapia**. La combinación de 5-FU/folínico/oxaliplatino (**FOLFOX**) o 5-FU/folínico/irinotecán (**FOLFIRI**) se asocia a una mayor tasa de respuestas y mejor supervivencia libre de progresión que los esquemas en monoterapia con 5-FU. El FOLFOX y el FOLFIRI presentan una actividad similar, con un perfil de efectos secundarios diferente. Recientemente han aparecido anticuerpos monoclonales dirigidos contra dianas claves de la carcinogénesis colorrectal como, por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) o el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). El **bevacizumab** (anti-VEGF) o el **cetuximab/panitumumab** (anti-EGFR) en combinación con 5-FU/oxaliplatino o el irinotecán han demostrado aumentar la supervivencia libre de progresión en pacientes con CCR metastásico, pero no la supervivencia global. Es importante destacar que solamente un 10-20 % de los pacientes que reciben estos tratamientos responden al tratamiento, por lo cual es crucial identificar factores predictivos de respuesta. En este sentido, la detección de mutaciones somáticas en *KRAS* permite

identificar un 35-45 % de los pacientes que no responderán al tratamiento con anti-EGFR. La activación de esta vía de señalización por debajo del receptor confiere resistencia a la administración de anticuerpos monoclonales.

El cetuximab y el panitumumab son anticuerpos monoclonales anti-EGFR que utilizados solos o en combinación con quimioterápicos permiten mejorar la respuesta al tratamiento en el CCR metastásico, y también aumentar el intervalo libre de progresión tumoral. La presencia de mutaciones somáticas en el oncogén *KRAS* permite identificar a los pacientes que no responderán al tratamiento con anti-EGFR.

En los pacientes en los que las metástasis hepáticas constituyen el único foco tumoral extracolónico es conveniente plantearse su **resección quirúrgica**. La indicación dependerá de las posibilidades de realizar una extirpación radical del tumor primario, del número de nódulos y su localización, y del estado general del paciente. En pacientes con metástasis hepáticas resecables, la administración perioperatoria de quimioterapia con FOLFOX ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión.

### 1.4.3. Pronóstico

Los resultados del EURO CARE-5 (European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients) muestran que la **supervivencia media** a los 5 años ajustada por edades en España es del 57,1 % para el cáncer de colon y del 56,4 % para el cáncer de recto.

La supervivencia del CCR depende fundamentalmente del **estadio tumoral** en el momento del diagnóstico. Así, en los pacientes con estadio I, II, III y IV, de acuerdo con la clasificación TNM, la supervivencia a los 5 años es del 95-100 %, el 70-85 %, el 50-70 % y el 5-15 %, respectivamente.

### 1.4.4. Manejo multidisciplinario

El manejo de pacientes con CCR requiere una evaluación multidisciplinaria con la intervención de los especialistas involucrados en su manejo: gastroenterólogos, cirujanos GI, cirujanos hepáticos, oncólogos, radiólogos, oncólogos radioterapeutas y enfermería. La decisión terapéutica requiere la realización de comités multidisciplinarios en los que se discuten los casos y se llega a un consenso.

## 2. Objetivo 2: Prevención del cáncer colorrectal

### 2.1. Prevención y grupos de riesgo de cáncer colorrectal

#### Prevención

El cáncer colorrectal es el **paradigma de la prevención** dado que conocemos su historia natural (secuencia adenoma-carcinoma y la vía serrada) y disponemos de múltiples herramientas para su diagnóstico precoz (sangre oculta en heces, colonoscopia).

Los programas de prevención van dirigidos a evitar su aparición (profilaxis primaria), detectarlo precozmente antes de que los síntomas (profilaxis secundaria o cribado) o minimizar su impacto en el pronóstico del paciente (profilaxis terciaria o vigilancia).

La **prevención primaria** consiste en la modificación de los factores de riesgo ambientales y del estilo de vida, asociados al CCR para poder incidir en las diversas etapas del desarrollo del CCR, sea previamente a la aparición de la lesión precursora, durante el crecimiento de esta o en el proceso de transformación a carcinoma.

En el CCR la **prevención primaria** se centra en recomendaciones a eliminar el tabaco, la dieta (evitar el consumo excesivo de grasas de origen animal y carne roja, y aumentar el de fruta, verdura y fibra y reducir el consumo de alcohol) y en el estilo de vida (favorecer el ejercicio físico y evitar la obesidad).

#### Nota

El consumo de tabaco aumenta globalmente el riesgo de muchos cánceres y de la enfermedad cardiovascular. Se calcula que el consumo crónico de tabaco reduce en 10 años la esperanza de vida.

La **prevención secundaria (cribado)** busca la detección de la enfermedad en su fase inicial (pólipo o CCR localizado en la pared intestinal) antes de que ocasione síntomas. El objetivo del cribado es reducir la incidencia (mediante la detección y resección de las lesiones precursoras) y la mortalidad por CCR (mediante la detección en estadios precoces).

Las pruebas de cribado del CCR se agrupan en dos categorías:

#### 1) Colonoscopia

2) Pruebas de cribado, cuyo resultado alterado indica la realización de una colonoscopia:

- Sigmoidoscopia
- Pruebas en heces (sangre oculta en heces –SOH– y detección del ADN fecal)
- Pruebas de imagen (colonografía por TC, cápsula endoscópica de colon)
- Biomarcadores en sangre periférica (ej. ADN metilado de septina 9 y micro ácido ribonucleico (miARN)).

La **prevención terciaria o vigilancia** se centra en aquellos pacientes que ya han desarrollado un CCR o pólipos colorrectales, con el objetivo de disminuir la probabilidad de presentar nuevas lesiones o detectarlas precozmente en caso de que aparezcan.

### Grupos de riesgo

Para la valoración del riesgo de un individuo en relación con el desarrollo de un CCR es fundamental la evaluación de los antecedentes personales o familiares. Para lo cual, se tiene que realizar una historia clínica correcta que recoja los antecedentes de CCR o adenomas colorrectales avanzados en el mismo individuo y en sus familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos), segundo grado (abuelos, tíos y sobrinos) y tercer grado (bisabuelos y primos). Además, se tiene que hacer una recogida de información de otros tumores, por si hay sospecha de un síndrome de cáncer hereditario.

En ausencia de antecedentes personales o familiares, la edad del individuo es la condición más determinante del riesgo de CCR.

Los individuos < 50 años sin factores de riesgo adicionales presentan un **riesgo bajo de CCR** y no se consideran tributarios de intervenciones de cribado para esta neoplasia.

Por el contrario, se considera población de riesgo **medio** a los individuos de edad > 50 años sin factores de riesgo adicionales.

Los individuos con factores de riesgo personal o familiar para el desarrollo de CCR (antecedente personal o familiar de CCR o pólipos avanzados) se consideran de **riesgo alto** y son tributarios de programas de cribado o vigilancia específicos en CAR. Este grupo lo integran fundamentalmente 3 grupos de riesgo heterogéneo: **síndromes hereditarios** (como por ejemplo la poliposis adenomatosa familiar o el síndrome de Lynch), individuos con antecedentes familiares de neoplasia colorrectal (fundamentalmente tener 1 FPG y < 60 años o > 2 familiares de primer grado independientemente de la edad, denominado



CCR familiar) y pacientes con antecedente de **pólipos colorrectales**. Cuando en un individuo determinado coexistan los dos tipos de factores, la estrategia de prevención del CCR tendrá que ir dirigida a la situación de mayor riesgo.

Tabla 4. Grupos de riesgo de CCR y estrategia preventiva recomendada

<b>Grupo de riesgo</b>	<b>Edad</b>	<b>Factores de riesgo personal/familiar</b>	<b>Estrategia de prevención</b>
<b>Riesgo bajo</b>	< 50 años	No antecedentes familiares de CCR o pólipos avanzados	Ninguna
<b>Riesgo medio</b>	>= 50	No antecedentes familiares de CCR o pólipos avanzados	SOHi en contexto de programa de cribado poblacional
<b>Riesgo alto</b>	Cualquiera	Síndromes hereditarios Antecedentes familiares de CCR Antecedente personal de CCR o pólipos	Colonoscopia según protocolo específico

## 2.2. Población de riesgo medio

### 2.2.1. Estrategias de prevención

El cribado en la población de riesgo medio se prevé desde dos perspectivas: el **cribado poblacional organizado** y el **oportunista**.

El **cribado poblacional** es el organizado desde la administración sanitaria y consiste en la invitación individualizada y sistemática de toda la población de riesgo medio para la realización de una prueba de cribado, asumiendo el tratamiento y el seguimiento posterior de los pacientes con neoplasia colorrectal. Su implementación tiene un efecto beneficioso para reducir la incidencia y mortalidad por CCR.

En el **cribado oportunista** la invitación es esporádica y se establece por iniciativa individual o de los facultativos. Su beneficio en términos de morbimortalidad no está demostrado, no está garantizado el control de calidad, es menos equitativo y probablemente menos eficiente.

A continuación, resumimos las pruebas disponibles principales de cribado:

#### a) Detección de sangre oculta en heces

Hay dos métodos para la detección de hemoglobina (Hb) en las heces: químico (**guayacol, SOHg**) e **inmunológico (SOHi)**. La prueba de guayacol (**SOHg**) es un método cualitativo, se basa en la actividad pseudoperoxidasa del grupo heme, que induce la oxidación del guayacol cuando se añade peróxido de hidrógeno. Para evitar falsos positivos o negativos, la prueba de SOHg requiere

que se tomen 3 muestras, que se realice una dieta previa durante 3 días (eliminando carnes rojas y cítricos) y que se evite el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los suplementos de vitamina C.

Los métodos inmunológicos (**SOHi**) se basan en anticuerpos de antiglobulina humana. Este método permite la toma de una sola muestra, no requiere restricciones dietéticas en los días previos, ni restringir la toma de fármacos. Las pruebas de SOHi son cuantitativas, facilitan la lectura automatizada y permiten seleccionar el punto de corte que se considera para la indicación de la colonoscopia.

La realización de **SOHg** cada dos años (bienal) ha demostrado reducir la incidencia y mortalidad por CCR en ensayos aleatorizados y controlados (ECA).

No hay ensayos aleatorizados y controlados muy diseñados que evalúen el efecto del test de **SOHi** sobre la incidencia y mortalidad por CCR si lo comparamos con no cribado o con SOHg. Sin embargo, los estudios de tendencia temporal en zonas geográficas donde se ha implementado el cribado con SOHi apoyan su efectividad.

Una determinación de **SOHi** tiene una sensibilidad y especificidad para la detección de la neoplasia colorrectal (adenoma o carcinoma) CCR del 79 % (IC 95 %: 69-86 %) y 94 % (IC 95 %: 92-95 %), respectivamente. La detección de **SOHi** tiene, por lo tanto, una validez diagnóstica alta para CCR, pero moderada para detectar un adenoma avanzado y muy pobre para la detección de pólipos serrados avanzados. Aun así, la sensibilidad para detectar un adenoma avanzado aumenta progresivamente en las rondas sucesivas del cribado poblacional de CCR.

## b) Colonoscopia

La colonoscopia permite la visualización directa de la mucosa de la totalidad del colon y el recto. La colonoscopia de cribado tiene que ser completa (exploración hasta ciego, con visualización de la válvula ileocecal o del orificio apendicular) y de buena calidad.

### Calidad de la colonoscopia

Hay múltiples factores que pueden influenciar la capacidad de la colonoscopia como método de prevención del CCR. Se han descrito 7 dominios en los que la calidad de la colonoscopia se puede ver influenciada, que suponen indicadores clave de la prueba:

- **Preprocedimiento:** tasa de limpieza adecuada del colon > 90 %.
- **Exploración completa:** tasa de intubación cecal > 90 %.
- **Identificación de lesiones:** la detección y resección de adenomas, precursores del CCR, se considera el objetivo principal de la prevención del CCR. Sin embargo, hay una gran variación entre endoscopistas en términos de detección de lesiones. La llamada tasa de detección de adenomas (TDA; número de colonoscopias en las que se detecta al menos un adenoma/total de colonoscopias para un determinado endoscopista) se considera un indicador secundario de exploración minuciosa de la mucosa y es el indicador de calidad más aceptado. La tasa de detección de adenomas se relaciona de forma inversa con el CCR de intervalo (aquel que aparece entre dos exploraciones de cribado) y la mortalidad por CCR. En general, se recomienda que la tasa de detección de adenomas en colonoscopias de cribado sea > 25 % y en programas de cribado basados en pruebas inmunoquímicas fecales (FIT) > 40 %.
- **Manejo de las lesiones:** fundamentalmente la técnica de la polipectomía (adecuada en > 80 % de las lesiones), pero también la descripción de las lesiones, la realización de tatuajes y la tasa de recuperación de las lesiones.
- **Complicaciones:** porcentaje de complicaciones como, por ejemplo, la perforación o la hemorragia.
- **Experiencia del paciente:** grado de satisfacción.
- **Posprocedimiento:** intervalo adecuado entre colonoscopias.

La colonoscopia se tiene que realizar con **sedación** utilizando fármacos intravenosos, con una dieta baja en residuos los días previos y limpieza anterógrada del colon con administración de una solución evacuante y la ingesta de 2-4 litros de agua.

Se tiene que efectuar una exploración minuciosa durante la retirada del endoscopio, que tiene que durar un mínimo de 6-8 minutos.

No se dispone de resultados de ensayos aleatorizados y controlados sobre la eficacia de la colonoscopia para reducir la incidencia y la mortalidad del CCR en población de riesgo medio. Hay 4 ensayos aleatorizados y controlados en marcha que evalúan el papel de la colonoscopia como prueba de cribado, incluido el estudio COLONPREV realizado en nuestro país (COLONPREV; Clinicaltrials.gov, NCT00906997). Aún así, un metanálisis reciente de 11 estudios observacionales que incluían a casi un millón y medio de individuos

estimó un beneficio para el cribado con colonoscopia, tanto sobre la mortalidad por CCR (RR: 0,39; IC 95 %: 0,35-0,43) como sobre la incidencia de CCR (RR: 0,39; IC 95 %: 0,26-0,60).

En individuos con riesgo medio y colonoscopia normal, se recomienda un intervalo de 10 años entre las pruebas.

### c) Otras pruebas

**Sigmoidoscopia:** La sigmoidoscopia flexible se realiza con un endoscopio que permite examinar la superficie mucosa hasta 60 cm del margen anal (recto, sigma y parte del colon descendente). Esta exploración se realiza previa limpieza del colon con enemas, sin necesidad de sedación. La identificación de lesiones obliga a efectuar un examen completo del colon mediante una colonoscopia. La sigmoidoscopia ha demostrado reducir la incidencia y mortalidad por CCR, aunque es una técnica poco usada en nuestro medio.

**ADN fecal:** El análisis del ADN fecal, procedente de la exfoliación de células tumorales intestinales, permite identificar alteraciones moleculares presentes en los adenomas, lesiones serradas avanzadas y CCR. Un resultado positivo requiere la realización de una colonoscopia para confirmar o descartar estas lesiones. Su coste elevado, la mayor complejidad técnica de la prueba con diferentes marcadores y la peor relación coste-efectividad en comparación con otras estrategias de cribado limitan su aplicabilidad como prueba de cribado de primera línea.

**Colonografía computarizada:** Consiste en la obtención de imágenes tomográficas después de la insuflación del colon con aire o dióxido de carbono y su reconstrucción posterior por ordenador en dos o tres dimensiones. Si el resultado es positivo, es preceptivo realizar una colonoscopia. La colonografía por TC muestra una tasa de detección de pólipos  $\geq 10$  mm y de neoplasias avanzadas similar a la de la colonoscopia. Se prevé como opción en aquellos pacientes en los que está contraindicada la colonoscopia o con una colonoscopia incompleta por causa diferente de una mala limpieza colónica.

**Cápsula de colon (CEC):** La CEC es un método mínimamente invasivo que permite explorar la totalidad de la mucosa colónica de forma segura, sin necesidad de sedación, radiación o insuflación de aire, aunque precisa una limpieza previa del colon. La cápsula permite explorar la totalidad de la mucosa colónica en más del 75-85 % de los casos y es capaz de detectar pólipos mayores de 10 mm de tamaño y CCR. Se podría ofrecer como una estrategia de rescate para individuos que rechazan la colonoscopia o en centros que no disponen de colonografía por TC.

### Coste-efectividad

El cribado de CCR es beneficioso respecto a no hacer un cribado, pues su resultado es una reducción de la mortalidad y de la incidencia y un incremento sustancial de los años de vida ganados ajustados a calidad de vida (AVAC), con un ahorro económico importante si se compara con el coste del tratamiento del CCR avanzado.

### **2.2.2. Programa de cribado poblacional**

En España se han implantado programas de cribado poblacional de CCR en todas las comunidades autónomas basados en la realización de SOHi bienal, con un punto de corte de 20 ugr Hb/gr de heces, dirigido a hombres y mujeres de 50-69 años.

En los individuos con un resultado positivo en la prueba de SOHi, se indica la realización de una colonoscopia.

Ante una colonoscopia normal, se recomienda volver al programa a los 10 años. Si se detectan pólipos, se siguen las recomendaciones de vigilancia post-polipectomía.

La participación global de los programas de cribado poblacional en España en 2015 consiguió una tasa del 49,92 %, con fluctuaciones entre estos. Entre los factores que pueden influir en la participación se incluyen el sexo (49,9 % en mujeres contra 47,9 % en hombres), la fase de captación (44,0 % en la primera invitación para ronda inicial y 18,8 % adicional a partir de la segunda invitación) y el patrón de participación (90,0 % si es sucesivo regular y 67,10 % si es sucesivo irregular).

## **2.3. Población de alto riesgo**

### **2.3.1. Concepto de consultas de alto riesgo de cáncer colorrectal**

Las consultas de alto riesgo (CAR) de CCR constituyen un dispositivo asistencial dirigido a atender a individuos o pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar un CCR basándose en factores personales o familiares. Su objetivo es evitar la aparición de esta neoplasia o, si eso no es posible, minimizar el impacto que puede comportar en el pronóstico y la calidad de vida del paciente afectado.

Las CAR de CCR se diferencian de las unidades de consejo genético de cáncer convencionales en 4 aspectos fundamentales:

- Están centradas principalmente en una única neoplasia.

- Prevén todo el espectro de individuos o pacientes con un riesgo incrementado para el desarrollo de un CCR y no únicamente aquellos pertenecientes a las formas hereditarias.
- Comprenden todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos necesarios para la adecuada prevención del CCR.
- El gastroenterólogo es el especialista que coordina un equipo multidisciplinario integrado en los comités de CCR.

A continuación, exponemos las funciones principales de la consulta de alto riesgo de CCR (en función de los recursos disponibles de cada centro pueden variar):

- **Identificación** de los individuos o pacientes con un riesgo incrementado de CCR.
- **Establecimiento del riesgo** de CCR basándose en los factores personales, familiares o moleculares.
- Propuesta de la estrategia de cribado o vigilancia más adecuada en función del riesgo de CCR.
- Realización de medidas de **consejo genético** en las formas hereditarias de CCR, incluyendo análisis genéticos, si es el caso, y el apoyo psicológico adecuado.
- Realización de las **técnicas endoscópicas** pertinentes, sea con una finalidad preventiva, diagnóstica o terapéutica.
- Propuesta de medidas para la promoción de la salud y la prevención del CCR u otras neoplasias asociadas.
- Indicación del **tratamiento** oncológico más adecuado ante la aparición eventual de una neoplasia.

### 2.3.2. Cáncer colorrectal familiar

Los **familiares de primer grado** (FPG) de pacientes con CCR tienen un mayor riesgo de sufrir esta neoplasia que la población sin antecedentes familiares de la enfermedad. Este riesgo es variable en función del parentesco, edad del caso índice en el diagnóstico, número de personas afectadas en la familia y el sexo.

Ante un individuo con antecedentes familiares de CCR, lo primero que tiene que descartarse es una forma de cáncer hereditario mediante el cumplimiento de los criterios clínicos de cáncer hereditario o la realización de pruebas en el

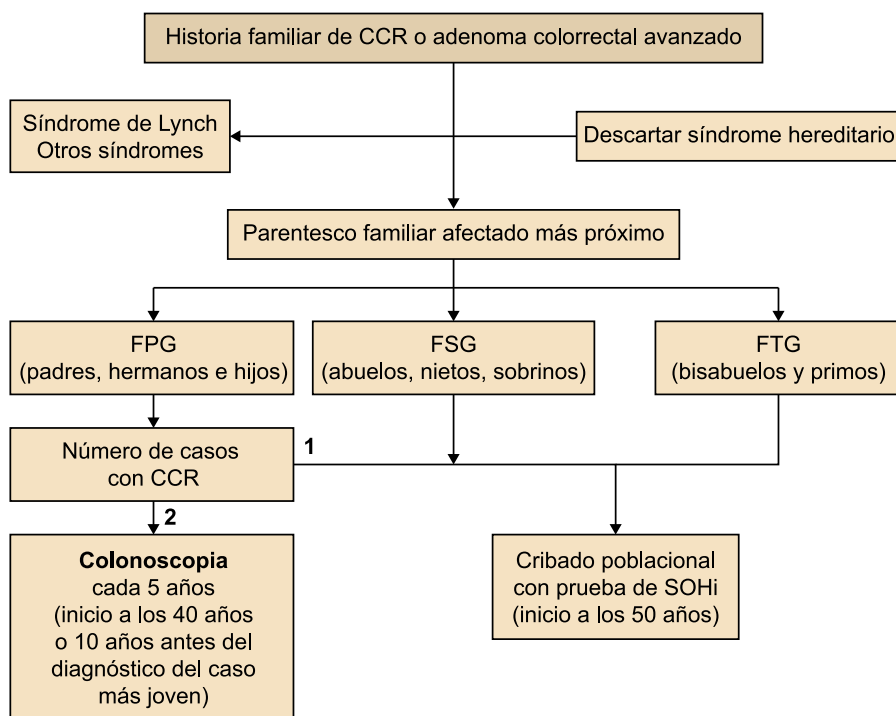
tumor (inmunohistoquímica para MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 para descartar el síndrome de Lynch) o genéticas (estudio genético). Si se descarta esta posibilidad basándose en criterios clínicos o moleculares, entonces se denomina **CCR familiar**.

La mayoría de las guías de práctica clínica (GPC) establecen grupos de riesgo en función de la edad de aparición del CCR y del número de familiares de primer grado, y excluyen a estos individuos de los programas de cribado basados en el test de SOH. Así, el grupo de mayor riesgo lo constituyen los individuos con 1 FPG < 60 años y aquellos con  $\geq 2$  familiares de primer grado. En este grupo, la mayoría de las guías recomiendan realizar un cribado mediante una colonoscopia cada 5 años a partir de los 40 años de edad o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado más joven.

Recientemente, la GPC de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) recomienda simplificar la estrategia de cribado con las recomendaciones siguientes:

- Una vez excluido un síndrome hereditario, los individuos con 1 solo FPG con CCR tienen que ser incorporados en los programas de cribado de base poblacional con SOHi. Esta recomendación se fundamenta en su riesgo bajo de CCR y en el hecho de que el cribado en familiares de primer grado de pacientes con CCR tiene actualmente un carácter oportunista y depende de la identificación de estos por los facultativos de atención primaria o atención especializada o de la propia iniciativa de los familiares de primer grado de pacientes con CCR. Sin embargo, esta estrategia resulta poco eficiente y se asocia con un cumplimiento bajo.
- Se sugiere que en los individuos con 2 familiares de primer grado con CCR se mantenga la recomendación actual basada en la colonoscopia cada 5 años.

Figura 7. Estrategia de cribado en el CCR familiar (GPC de la Asociación Española de Gastroenterología).



### 2.3.3. Formas hereditarias de CCR. Síndrome de Lynch

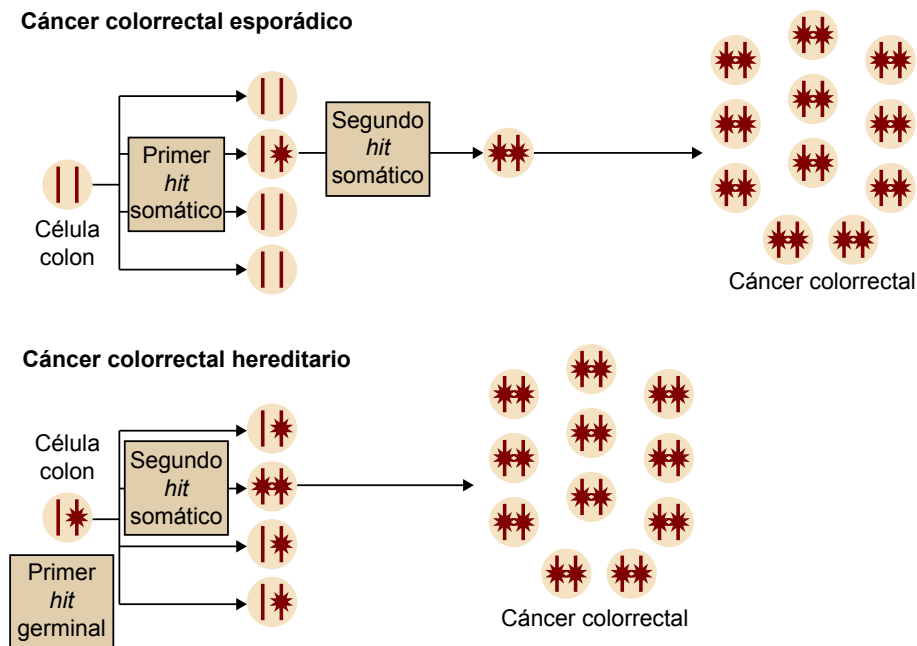
Se entiende por **CCR hereditario** aquel que está causado por una predisposición genética. Esta predisposición corresponde a la existencia de una variante patológica (mutación) germinal (presente en todas las células del individuo).

La mayoría de los síndromes hereditarios asociados al CCR tienen una **herencia autosómica dominante** (afectan del mismo modo a hombres y mujeres, y tienen un riesgo de transmisión a la descendencia del 50 %).

En las formas autosómicas dominantes, el individuo nace con la mutación causante en uno de los dos alelos del gen (acontecimiento germinal) y el cáncer se desarrolla cuando se inactiva el alelo sano en las células del colon (acontecimiento somático).



Figura 8. Secuencia de adquisición de mutaciones en el cáncer esporádico contra el cáncer hereditario.



La **penetrancia** (porcentaje de portadores de la mutación que desarrollan CCR) no suele ser completa, excepto en la poliposis adenomatosa familiar clásica (causada por la mutación del gen APC) en la que el 100 % de los portadores desarrollan un CCR si no se realiza una colectomía. Esto significa que no todos los portadores desarrollan cáncer.

La identificación de una forma hereditaria de CCR tiene implicaciones importantes para el caso índice y su familia. Así, la identificación de la mutación permite identificar a los familiares portadores de esta y, por lo tanto, personalizar el cribado.

Las formas hereditarias se clasifican en formas polipósicas y no polipósicas en función del fenotipo del colon.

Tabla 5. Formas hereditarias y riesgo alto de CCR

Síndrome	Nada asociados	Herencia	Características clinicopatológicas
<b>Síndromes no polipósicos</b>			
Síndrome de Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	HAD	Riesgo de CCR y cáncer de endometrio Carcinogénesis acelerada Pérdida de expresión proteica en tumores
CCR hereditario tipo X	<i>GALNT12 HACEN1 POLE POLD1</i>	HAD	Criterios de Ámsterdam (3 familiares con CCR, 2 generaciones consecutivas, 1 caso < 50 años) Ausencia de alteración del sistema de reparación del ADN
<b>Poliposis adenomatosas</b>			

HAD: herencia autosómica dominante; HAR: herencia autosómica recesiva.

Síndrome	Nada asociados	Herencia	Características clinicopatológicas
Poliposis adenomatosa familiar	<i>APC</i>	HAD	PAF clásica: > 100 adenomas PAF atenuada: 10-100 adenomas Riesgo de cáncer duodenal y tiroides Riesgo de manifestaciones extraintestinales (tumores desmoides)
Poliposis asociada a <i>MUTYH</i>	<i>MUTYH</i>	HAR	Fenotipo similar a PAF atenuada Hasta un 30 % sin poliposis
<i>Polymerase Proof-reading Associated Polyposis</i>	<i>POLE, POLD1</i>	HAD	Fenotipo variable (> 5 adenomas, adenomas de tamaño grande, CCR edad precoz) Riesgo de otros tumores (endometrio)
<b>Poliposis serrada</b>			
Síndrome de poliposis serrada	?	?	Múltiples pólipos serrados (criterios OMS) Riesgo elevado de CCR No manifestaciones extracolónicas
<b>Poliposis hamartomatosas</b>			
Síndrome de Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	HAD	Pólipos hamartomatosos en tubo digestivo Hiperpigmentación mucocutánea Riesgo de cáncer de mama, páncreas, CCR, estómago, ovario
Síndrome de poliposis juvenil	<i>SMAD4, BMPR1A, ENG</i>	HAD	> 5 pólipos juveniles colorrectales/múltiples en tubo digestivo Riesgo de cáncer gástrico y CCR
Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	HAD	Múltiples pólipos en tubo digestivo (hamartomas, ganglioneuromas, adenomas, pólipos inflamatorios, serrados) Macrocefalia Riesgo de cáncer de mama, endometrio, tiroides, CCR

HAD: herencia autosómica dominante; HAR: herencia autosómica recesiva.

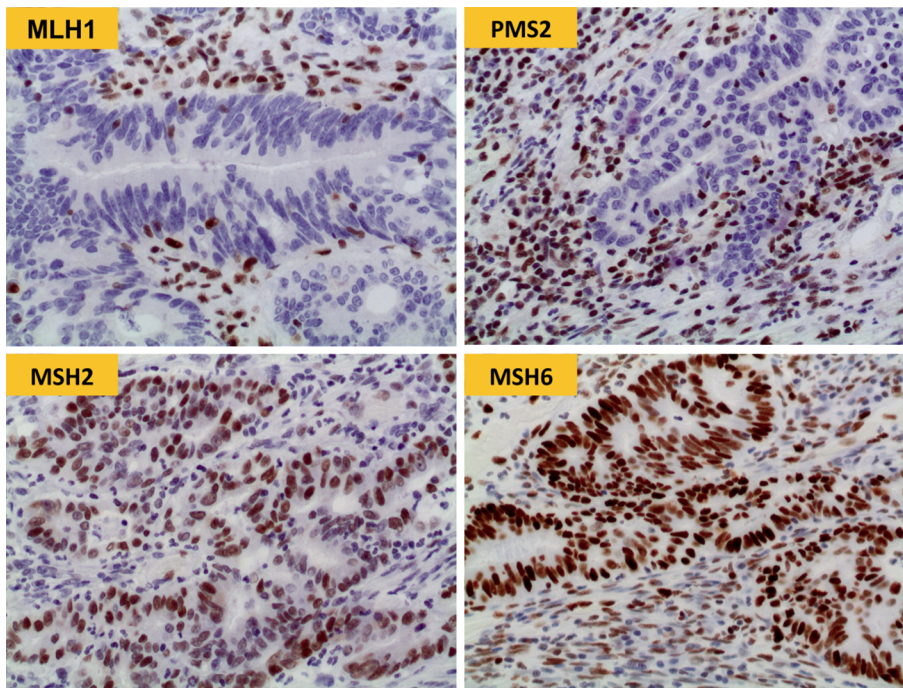
## Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch es la forma más frecuente de CCR hereditario, supone un 2-3 % de los CCR y un 2-3 % de los cánceres de endometrio.

Es causado por mutaciones germinales en **los genes reparadores del ADN** (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*). Los individuos con este síndrome nacen con una mutación en un alelo de estos genes (acontecimiento germinal) y el cáncer se produce cuando se inactiva el alelo sano en el tejido (acontecimiento somático).

El fallo del sistema de reparación del ADN comporta la acumulación de errores en la replicación del ADN (conocido como **inestabilidad de microsatélites**) y la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado (detectable por **inmunohistoquímica**).

Figura 9. Inmunohistoquímica de un CCR por MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Se puede observar la pérdida de expresión en las células tumorales de MLH1 y PMS2, la expresión normal es en las células del estroma. Expresión normal de MSH2 y MSH6.



Fuente: Fotos cedidas por la Dra. Miriam Cuatrecasas

El **fenotipo** se caracteriza por un riesgo elevado fundamentalmente de CCR y cáncer de endometrio en mujeres, con una penetrancia incompleta (40-80 % para CCR, 40-60 % para cáncer de endometrio). Otras neoplasias asociadas al síndrome incluyen: ovario, estómago, vías urinarias, páncreas, vías biliares y sistema nervioso central (SNC).

La **identificación** del síndrome de Lynch se basa en el estudio mediante la inmunohistoquímica por MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 o análisis de microsatélites en TODOS los CCR (llamada estrategia universal). Esta estrategia ha demostrado ser la más efectiva.

En los pacientes con CCR con alteración del sistema de reparación del ADN en el tumor (= pérdida de expresión) se tiene que realizar asesoramiento genético y plantear el **estudio genético** en línea germinal (habitualmente sangre periférica). La confirmación de una mutación genética germinal establece el diagnóstico del síndrome de Lynch y permite realizar el estudio predictivo en los familiares.

La alteración del sistema de reparación del ADN en el CCR no es específica del síndrome de Lynch y se puede observar en pacientes que inactivan los genes reparadores del ADN de forma somática (= adquirida). La metilación del promotor del gen MLH1 es el acontecimiento somático más frecuente. Por eso, hay que derivar a los pacientes con alteración del sistema de reparación del ADN a CAR de CCR para su correcta valoración.

En el síndrome de Lynch, se recomienda la realización de una **colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 20-25 años**. El intervalo de 1-2 años se debe a que la carcinogénesis está acelerada. Se recomienda la realización de una **cromoendoscopia** en estos pacientes para incrementar la detección de pólipos.

En el caso de aparición de CCR, se recomienda realizar una **colectomía total con anastomosis ileorrectal**, especialmente en < 60 años, por el riesgo de lesiones metacrónicas.

### **Ejemplo**

Acude a la consulta un hombre de 58 años sin antecedentes familiares de cáncer, por un diagnóstico de cáncer de colon ascendente a raíz de una anemia ferropénica. El estudio de extensión no muestra metástasis. Se realiza el estudio con inmunohistoquímica para MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 y se detecta pérdida de expresión de MSH2 y MSH6. Después de un asesoramiento genético adecuado, en el que se explica las consecuencias de poder ser portador de una mutación germinal en MSH2 (síndrome de Lynch), el paciente accede a un estudio genético que confirma la sospecha. Con esta información, después de discutir los pros y los contras con el paciente, se decide realizar una colectomía total con el fin de prevenir la aparición de tumores metacrónicos. Se realiza asesoramiento genético a sus familiares y se da la opción de conocer el estado del portador.

## Bibliografía

**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, agosto). 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](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, julio). Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 153(1), 307-323.

