

# Clínica de alto riesgo de cáncer colorrectal: un nuevo concepto de prevención

FRANCESC BALAGUER PRUNÉS Y ANTONI CASTELLS I GARANGOU

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en nuestro medio. Aunque en la mayoría de casos se trata de tumores esporádicos, en un 20-30% de ellos se dan antecedentes familiares que pueden favorecer su desarrollo, incluyendo los síndromes hereditarios conocidos, como el síndrome de Lynch o la poliposis adenomatosa familiar (PAF). Diferentes estrategias de prevención han demostrado ser altamente eficaces en disminuir la incidencia y la mortalidad por CCR en diferentes grupos de riesgo. Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica es escasa. Por este motivo es fundamental la creación de unidades o clínicas de alto riesgo (CAR) de CCR centradas en la atención de pacientes o individuos con un riesgo incrementado para el desarrollo de esta neoplasia.

## Epidemiología y prevención del cáncer colorrectal

El CCR es la segunda neoplasia más frecuente en ambos sexos en los países occidentales, tras el cáncer de pulmón en varones y el de mama en mujeres. Además, constituye la segunda causa de muerte por cáncer en España, siendo responsable de más de 11.000 muertes cada año<sup>1</sup>.

Aunque la mayoría de casos son tumores esporádicos, en una proporción que oscila entre el 20 y el 30% existen anteceden-

tes familiares que pueden favorecer su desarrollo<sup>2</sup>. Dentro de este grupo de pacientes destacan las formas hereditarias de CCR, como la PAF y el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) o síndrome de Lynch, en los cuales se conoce el trastorno genético responsable<sup>3</sup>. Además, se dan otros casos, denominados genéricamente CCR familiar para distinguirlos de las formas hereditarias anteriormente citadas, en los que a pesar de no conocerse el defecto genético subyacente, constituyen una entidad diferenciada de los tumores esporádicos<sup>2</sup>.

El CCR es una neoplasia en la que diferentes estrategias de prevención han demostrado ser altamente eficaces en disminuir su incidencia y mortalidad<sup>1,4,5</sup>. Entre ellas destacan el cribado o prevención secundaria, que incluye la realización de exploraciones en individuos asintomáticos con la intención de detectar una neoplasia en fase temprana, y la vigilancia o prevención terciaria dirigida a pacientes que ya han tenido una neoplasia con el fin de detectar rápidamente una recidiva o la aparición de lesiones metacrónicas. En relación con el cribado del CCR, se han establecido programas que pretenden identificar a los individuos con un mayor riesgo de desarrollar esta neoplasia y que abarcan tanto las estrategias de cribado poblacional dirigidas a la población de riesgo medio<sup>4</sup> (individuos mayores de 50 años sin factores de riesgo adicionales, fundamentado en sus antecedentes personales y/o familiares), como aquellas específicamente diseñadas para las poblaciones de alto riesgo, como son las formas heredi-

### Puntos clave

● El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores más frecuentes en nuestro medio, y hay diferentes grupos de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia en función de los antecedentes personales y/o familiares.

● Diferentes estrategias de prevención han demostrado ser altamente eficaces en disminuir la incidencia y la mortalidad por CCR en diferentes grupos de riesgo.

● Los grupos de alto riesgo de CCR incluyen a los pacientes con adenomas y/o CCR, los individuos que pertenecen a familias afectadas de un síndrome hereditario, y los individuos con antecedentes familiares de esta neoplasia.

● Las clínicas de alto riesgo de CCR constituyen un dispositivo asistencial multidisciplinario dirigido a la prevención de esta neoplasia en individuos con un riesgo incrementado para su desarrollo.

tarias o familiares de CCR<sup>6</sup>. Pese a la evidencia científica disponible en relación con la eficacia y la eficiencia de las estrategias de prevención del CCR, éstas han calado muy poco aún en nuestro entorno.

Por todo lo mencionado anteriormente, la creación de CAR de CCR y su integración en el sistema público de salud es fundamental para proporcionar una atención adecuada a los individuos y/o pacientes con un riesgo incrementado para el desarrollo de esta neoplasia.

## Grupos de riesgo de CCR

La estratificación en base al riesgo individual de desarrollar CCR es crucial para establecer una adecuada estrategia de cribado y/o vigilancia. Dicha estratificación se establece en base a factores personales y/o familiares. Así, se distinguen 3 grandes grupos de riesgo:

### Riesgo bajo

Individuos menores de 50 años sin antecedentes personales ni familiares de adenomas colorrectales o CCR. Dado su bajo riesgo, no está indicada la realización de cribado de CCR en este grupo.

### Riesgo medio

Individuos mayores de 50 años sin antecedentes personales ni familiares de adenomas colorrectales o CCR. Estos individuos son el objetivo de los programas de cribado poblacional basados en pruebas de detección de sangre oculta en heces o exploraciones endoscópicas<sup>7</sup>.

### Riesgo alto

Este grupo es el objetivo de las CAR de CCR y engloba los siguientes subgrupos:

- *Síndromes hereditarios*: este grupo abarca a aquellos pacientes y/o individuos que pertenecen a familias con un síndrome hereditario conocido<sup>8</sup>. Éstos, a su vez, se dividen en síndromes polipósicos<sup>9</sup> (PAF clásica y atenuada, síndrome de Gardner, síndrome de Turcot, poliposis asociada al gen *MYH*, síndrome de Muir-Torre, síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis juvenil y poliposis hiperplásica) y síndromes no polipósicos (CCHNP o síndrome de Lynch, CCR hereditario tipo X, CCR asociado al gen *MYH*)<sup>10</sup>.

En este grupo, el riesgo de desarrollar un CCR es muy elevado. Así, prácticamente todos los individuos portadores de una mutación en el gen *APC*, responsable de la PAF, presentarán la enfermedad y, si no se efectúa una intervención quirúrgica profiláctica, el 100% de ellos desarrollará un CCR antes de los 45 años de edad<sup>11</sup>. De forma similar, cerca del 80% de los individuos pertenecientes a familias con CCHNP y portadores de mutaciones en los genes *MSH2/MLH1* desarrollará esta neoplasia<sup>12</sup>. El conocimiento de la historia natural de estos síndromes ha permitido diseñar estrategias de cribado y vigilancia específicas para cada uno de ellos.

- *CCR familiar*: este grupo engloba a aquellos individuos con antecedentes familiares de CCR pero que no cumplen los criterios ni clínicos ni moleculares de los síndromes hereditarios. El riesgo de presentar CCR se multiplica entre 2 y 4 veces respecto al de la población general conforme más cercano y

joven sea el familiar con esta neoplasia, y mayor sea el número de familiares afectados<sup>7</sup> (fig. 1).

- *Pacientes con adenomas colorrectales*: Está bien establecido que los pacientes que han tenido adenomas colorrectales tienen una mayor probabilidad de desarrollar posteriormente nuevas lesiones colorrectales, ya sea adenoma o CCR. Este riesgo varía en función del número, tamaño e histología de los adenomas<sup>7,13</sup>, por lo que tomando estas características como referencia se establece el intervalo entre colonoscopias más adecuado (fig. 2).

## Definición y funciones de las clínicas de alto riesgo de cáncer colorrectal

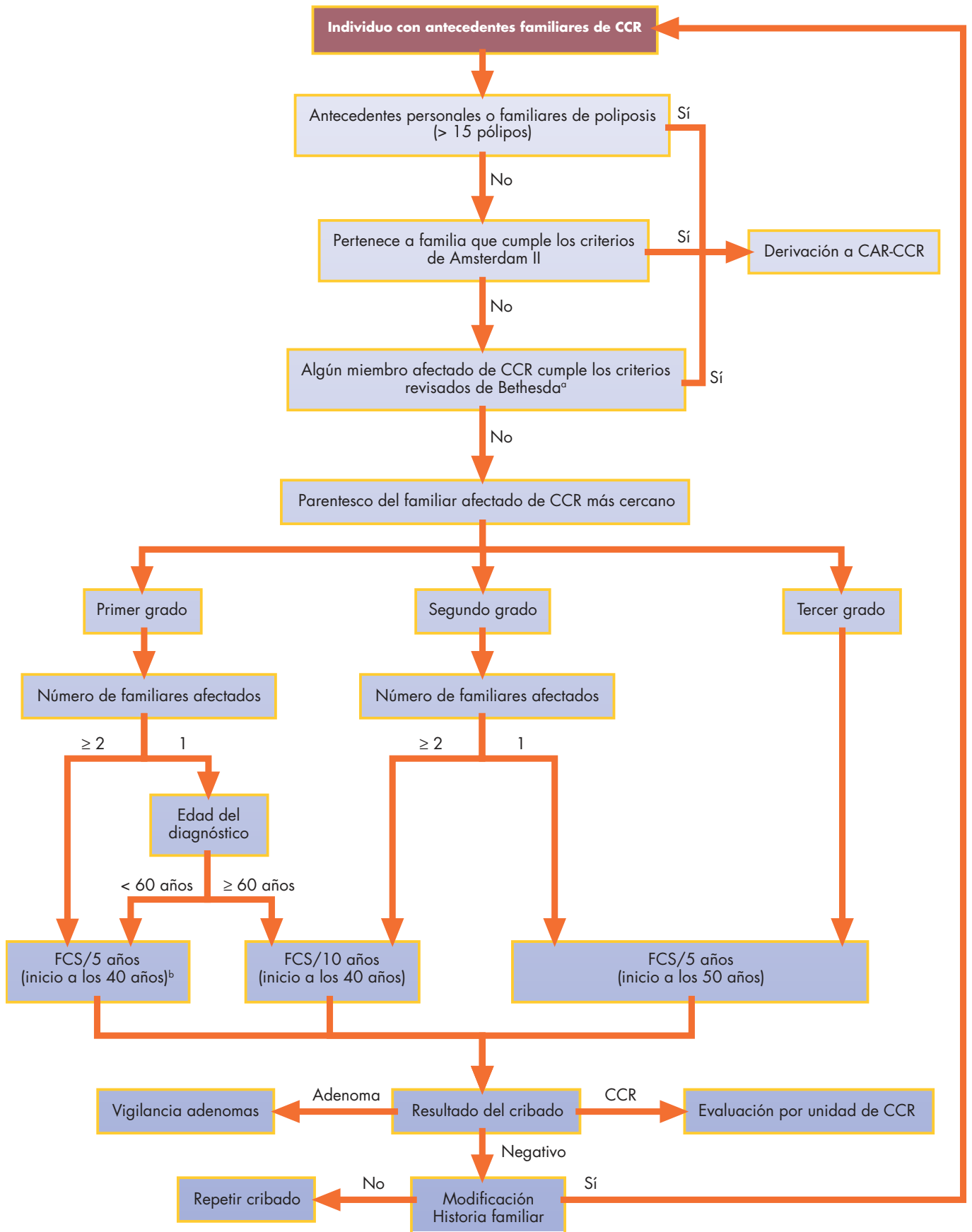
Las CAR de CCR constituyen un dispositivo asistencial dirigido a atender a individuos y/o pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar CCR. Su objetivo es evitar la aparición de esta neoplasia o, si ello no es posible, minimizar el impacto que ello puede comportar en el pronóstico y la calidad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

Las CAR de CCR se diferencian de las unidades de consejo genético de cáncer convencionales en 4 aspectos fundamentales: *a)* se hallan centradas en una única neoplasia; *b)* contemplan todo el espectro de individuos o pacientes con un riesgo incrementado para el desarrollo de la misma, y no únicamente aquellos pertenecientes a las formas hereditarias; *c)* comprenden todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos necesarios para la adecuada prevención del CCR, y *d)* su modelo organizativo persigue un cribado poblacional de los grupos de alto riesgo (véase más adelante).

Entre sus funciones y medidas específicas destacan:

- Identificación de los individuos y/o pacientes con un riesgo incrementado de CCR.
- Establecimiento del riesgo de CCR en base a los factores personales, familiares y/o moleculares.
- Propuesta de la estrategia de cribado y/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 procede, y el adecuado soporte psicológico.
- Realización de las técnicas endoscópicas pertinentes, ya sea con finalidad preventiva, diagnóstica y/o terapéutica.
- Propuesta de medidas para la promoción de salud y prevención del CCR u otras neoplasias asociadas.
- Indicación del tratamiento oncológico más adecuado ante la posible aparición de una neoplasia.

Una de las funciones primordiales de las CAR de CCR es la identificación de los pacientes y/o individuos con un riesgo incrementado para el desarrollo de esta neoplasia. Aunque a menudo es un procedimiento sencillo, como en el caso de los pacientes con adenomas o las familias con poliposis, en ocasiones implica un alto grado de sospecha. Así, el síndrome de Lynch puede a veces simular un CCR esporádico, por lo que la única forma de identificarlo es mediante la combinación de criterios clínicos y estudios moleculares en el tumor de uno de los familiares afectados. En este sentido, los criterios revisados de Bet-

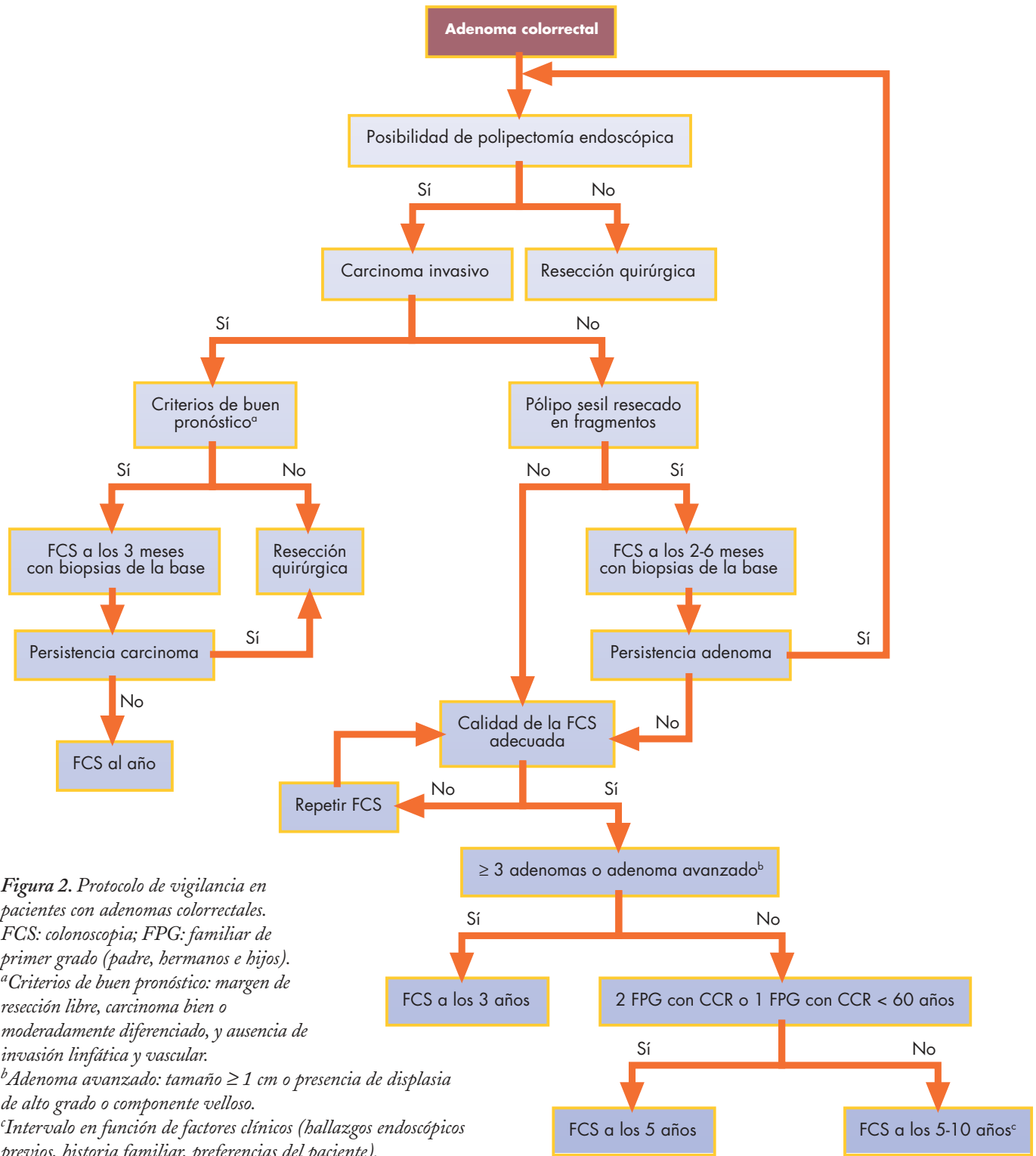


**Figura 1.** Protocolo de actuación ante un individuo con antecedentes familiares de cáncer colorrectal.

CAR: clínicas de alto riesgo; CCR: cáncer colorrectal; FCS: colonoscopia.

<sup>a</sup>Véase criterios clínicos (tabla 1).

<sup>b</sup>Inicio a los 40 años o 10 años antes del diagnóstico de CCR en el familiar afectado más joven (lo primero que ocurra).



hesda<sup>14</sup> fueron diseñados para identificar a aquellos pacientes con CCR en los que está indicado realizar los análisis moleculares<sup>15</sup> (tabla 1). Los tumores de los pacientes con síndrome de Lynch se caracterizan por presentar alteraciones moleculares específicas que traducen la alteración en el sistema de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN)<sup>16,17</sup>. Por ello, la realización del análisis de inestabilidad de microsatélites y/o la tinción inmunohistoquímica de las proteínas correspondientes a los genes reparadores del ADN (*MSH2*,

*MLH1*, *MSH6*, *PMS2*) puede ser la única forma de diagnosticar este síndrome<sup>15</sup> (fig. 1) y, de hecho, constituyen técnicas moleculares básicas en una CAR de CCR.

Los pacientes y las familias con CCR requieren una importante variedad de procedimientos endoscópicos, genéticos, radiológicos, quirúrgicos, y oncológicos<sup>18</sup>, por lo que es necesaria una actuación multidisciplinaria especializada (gastroenterólogos, genetistas, patólogos, radiólogos, cirujanos, oncólogos, pediatras, enfermeras) y eficazmente coordinada,

**Tabla 1. Criterios clínicos****Criterios de Amsterdam II**

> 3 individuos con cáncer colorrectal o tumor asociado al síndrome de Lynch (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos familiar de primer grado de los otros 2, y

Afectación de 2 generaciones consecutivas, y

Como mínimo un caso diagnosticado antes de los 50 años, y

Exclusión del diagnóstico de poliposis familiar, y

Confirmación de los diagnósticos con informes anatomopatológicos

**Criterios revisados de Bethesda**

Paciente con CCR diagnosticado antes de los 50 años, o

Paciente con CCR sincrónico o metacrónico, o otro tumor asociado al síndrome de Lynch<sup>a</sup>, independientemente de la edad del diagnóstico, o

Paciente con CCR con histología característica<sup>b</sup> de síndrome de Lynch diagnosticado antes de los 60 años, o

Paciente con CCR y  $\geq 1$  familiar de primer grado<sup>c</sup> con un tumor asociado al síndrome de Lynch<sup>a</sup>, uno de los tumores diagnosticados antes de los 50 años, o

Paciente con CCR y  $\geq 2$  familiares de primer o segundo grado<sup>d</sup> con un tumor asociado al síndrome de Lynch<sup>a</sup>, independientemente de la edad del diagnóstico

CCR: cáncer colorrectal.

<sup>a</sup>Tumores asociados al síndrome de Lynch: CCR, endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, vía biliar, cerebral (glioblastoma), adenomas sebáceos y queratocantomas, e intestino delgado.

<sup>b</sup>Presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, reacción Crohn-like, diferenciación mucinosa/anillo de sello, o crecimiento medular.

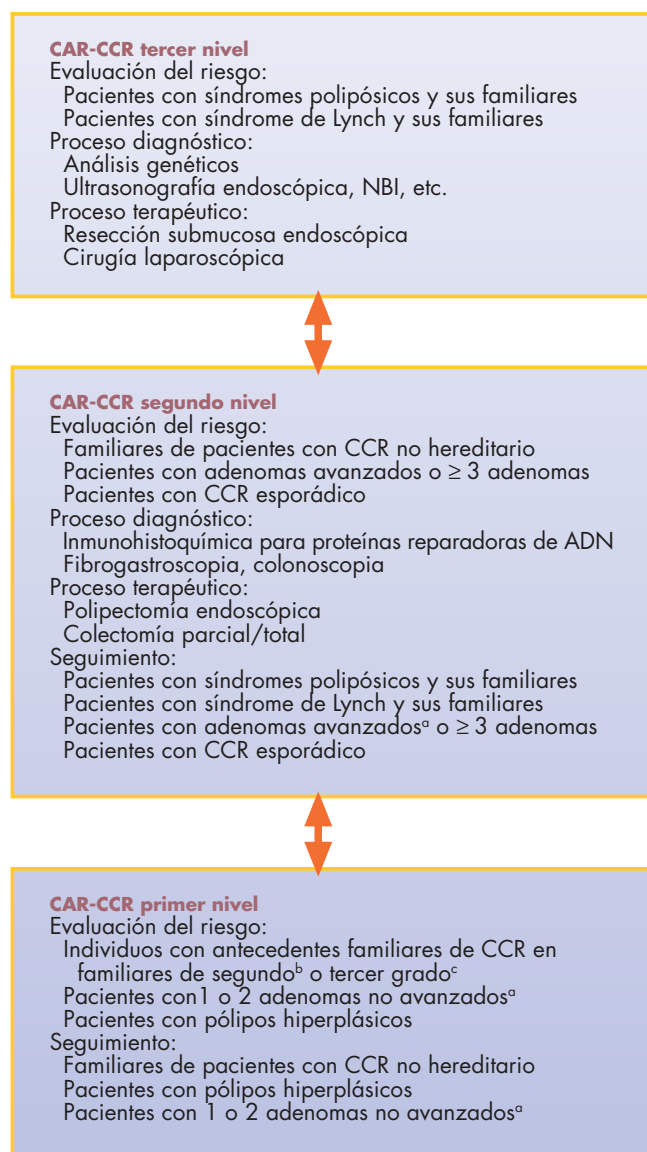
<sup>c</sup>Familiar de primer grado: padres, hermanos e hijos.

<sup>d</sup>Familiar de segundo grado: tíos, abuelos y sobrinos.

en especial en lo que concierne al manejo de las formas hereditarias.

Es importante recordar que la actuación clínica no sólo debe dirigirse a pacientes con CCR, sino también a la identificación y la captación activa de la totalidad de los miembros de la familia del caso incidente, realizando una valoración del riesgo de cada uno de ellos y proponiendo actuaciones específicas de forma individualizada. Además, la centralización en una única consulta de todos los individuos y pacientes con riesgo elevado de CCR permite el registro de los mismos y favorece la adecuada protocolización de las actuaciones.

La realización de consejo genético en las formas hereditarias de CCR es una de las actuaciones más específicas dentro de las CAR de CCR, y requiere un conocimiento específico al respecto. En este sentido, hay que tener en cuenta de forma específica algunos aspectos asociados al mismo que no son habituales en la práctica médica convencional, como los psicológicos, éticos y legales. Además, las actuaciones deben ser protocolizadas y realizarse tras un consentimiento informado<sup>19</sup>, especialmente en lo que se refiere al análisis genético y el estudio de muestras tumorales. Finalmente, debe haber mecanismos que garanticen la confidencialidad, la integridad y la validez de la información registrada en una base de datos específica, elaborada bajo estrictas normas de protección.

**Figura 3. Modelo organizativo de las CAR de cáncer colorrectal.**

CAR: clínicas de alto riesgo; CCR: cáncer colorrectal;

NBI: narrow band imaging.

<sup>a</sup>Adenoma avanzado: tamaño  $\geq 1$  cm, o presencia de displasia de alto grado o componente vellosa.

<sup>b</sup>Familiar de segundo grado: tíos, abuelos y sobrinos.

<sup>c</sup>Familiar de tercer grado: bisabuelos y primos.

## Propuesta de modelo organizativo de las clínicas de alto riesgo de cáncer colorrectal

Con el fin de ofrecer un cribado poblacional de los grupos de alto riesgo, las CAR de CCR deben organizarse en una estructura en red con diferentes niveles asistenciales y unas funciones específicas bien establecidas en cada uno de ellos. En este modelo organizativo, las diferentes unidades están ubicadas en cada uno de los niveles asistenciales propios del sistema de salud, abarcando tanto la atención primaria como la especializada. En la figura 3 se detallan las funciones específicas de cada nivel asistencial, que de forma global se agrupan en las siguientes actuaciones:

**Clínicas de alto riesgo de tercer nivel (hospital de tercer nivel o de referencia)**

Realización de medidas de consejo genético.

Realización de técnicas diagnósticas o terapéuticas complejas.

**Clínicas de alto riesgo de segundo nivel (hospital de segundo nivel)**

Cribado y/o vigilancia endoscópica con periodicidad elevada (p. ej., intervalos entre exploraciones &lt; 5 años).

Realización de técnicas diagnósticas o terapéuticas convencionales.

**Clínicas de alto riesgo de primer nivel (atención primaria)**

Cribado y/o vigilancia endoscópica con periodicidad reducida (p. ej., intervalos entre exploraciones &gt; 5 años).

El modelo organizativo contempla una adecuada interconexión entre los diferentes niveles, la cual se garantiza a través del establecimiento consensuado de las actuaciones específicas de cada uno de ellos, la protocolización de los flujos de derivación tanto ascendentes como descendentes, la formación de los diferentes profesionales implicados y, por último, la disponibilidad de sistemas de información y comunicación que faciliten el trabajo en red.

**Conclusión**

Las clínicas de alto riesgo de cáncer colorrectal constituyen una nueva forma de entender la prevención de éste. Su principal función es realizar una atención global, específica y especializada de los grupos de alto riesgo de desarrollar esta neoplasia, y se integra en nuestro sistema de salud de forma paralela y complementaria a los programas de cribado poblacional.

**Bibliografía**

● Importante    ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

1. Castells A. Prevención del cáncer colorrectal. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:69-75.
2. Piñol V, Andreu M, Castells A, Payá A, Bessa X, Jover R. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain. A multicenter, prospective, nation-wide study. *Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:39-45.
3. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med*. 1994;331:1694-702.
4. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993;328:1365-71.
5. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2000;118:829-34.
6. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124:544-60.
7. ● Castells A, Marzo M, Bellas B, Amador F, Lanas A, Mascort J, et al. Guía de práctica clínica en prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:573-634.
8. ● De la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:769-80.
9. Lipton L, Tomlinson I. The genetics of FAP and FAP-like syndromes. *Fam Cancer*. 2006;5:221-6.
10. Balaguer F, Castellvi-Bel S, Castells A, Andreu M, Munoz J, Gisbert JP, et al. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:379-87.
11. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:385-98.
12. ●● Hendriks YM, De Jong AE, Morreau H, Tops CM, Vasen HF, Wijnen JT, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2006;56:213-25.
13. ●● Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology*. 2006;130:1872-85.
14. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, De la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:261-8.
15. Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293:1986-94.
16. Xicola RM, Llor X, Pons E, Castells A, Alenda C, Pinol V, et al. Performance of different microsatellite marker panels for detection of mismatch repair-deficient colorectal tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:244-52.
17. Llor X, Pons E, Xicola RM, Castells A, Alenda C, Pinol V, et al. Differential features of colorectal cancers fulfilling Amsterdam criteria without involvement of the mutator pathway. *Clin Cancer Res*. 2005;11:7304-10.
18. Zauber AG, Winawer SJ. High-quality colonoscopies must be an integral part of screening and surveillance programs. *Gastroenterology*. 2006;130:620-1. (Respuesta del autor: 621-2).
19. Gaff CL, Rogers MT, Frayling IM. Genetic counselling and consent for tumour testing in HNPCC. *Clin Genet*. 2007;71:400-5.