

## *Diagnóstico precoz carcinoma colorrectal.*

### *Cribado y recomendaciones*

---

El adenocarcinoma colorrectal (CCR) es la 2ª neoplasia maligna en frecuencia y mortalidad en los países occidentales (la 3ª en el mundo). El estadio tumoral en el momento del diagnóstico es el mayor determinante del pronóstico del enfermo. La OMS considera que la detección precoz comprende tanto el diagnóstico precoz en la población con síntomas, como el Screening practicado en población de riesgo asintomático. La prevención primaria es irrealizable a corto medio plazo; es la secundaria o estrategias de cribado (screening), para la detección del CCR precoz, o mejor aún “del adenoma avanzado”, en poblaciones de riesgo la coste-efectiva.

#### **1. POBLACION DE RIESGO MEDIO**

---

Se considera población de riesgo medio, a las personas mayores de 50 años sin otro factor de riesgo añadido de CCR que la edad.

Se ha demostrado que el screening resulta coste-eficaz para prevenir el CCR, aunque no existe consenso sobre cual es la mejor estrategia para el mismo (Tabla 2)

<b>Prueba</b>	<b>Periodicidad</b>
SOH	Anual o bianual si
Sigmoidoscopia	5 años
Colonoscopia	10 años
Enema Opaco	5 años

**Tabla 2.** Screening población riesgo medio

Actualmente nuestra área no puede asumir este tipo de screening dado el límite de medios y el volumen de pacientes que supondría.

#### **2. POBLACION DE ALTO RIESGO**

---

##### **2.1. Cáncer colorrectal familiar**

---

Incluye a todos aquellos CCR con diverso grado de agregación familiar. Este grupo de riesgo que tiende a denominarse cáncer de colon familiar, para así distinguirlo de formas inequívocamente hereditarias, representa entre el 10 y 30 % de todos los casos de CCR (Tabla 3).

<b>Edad de inicio</b>	<b>Prueba</b>	<b>Periodicidad</b>
-----------------------	---------------	---------------------

- Dos o más familiares 1° grado con CCR. -Un familiar 1° grado < 60 años con CCR o Adenomas múltiples	A los 40 años ó 5 años antes más joven que el caso índice	<u>Colonoscopia</u>	<u>5 años</u>
Un Familiar 1° grado > 60 años	A los 40 años	Igual que en riesgo medio: SOH Sigmoidoscopia. Colonoscopia Enema opaco cada	Anual o bianual 5 años 10 años 5 años
Familiares 2° -3° grado	A los 50 años	Igual que en riesgo medio	

**Tabla 3.** Screening población riesgo alto

## 2.2. Pacientes con pólipos adenomatosos esporádicos

Los adenomas corresponden al tipo de pólipo más frecuentemente encontrado en la colonoscopia, siendo la polipectomía endoscópica la maniobra terapéutica de elección. En la actualidad está bien establecido que el adenoma constituye una lesión premaligna, y la colonoscopia se considera la estrategia más eficaz para la prevención del cáncer (Tabla 4 y 5).

Factores asociados a la aparición de displasia y cáncer: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamaño del pólipo superior a 1cm,</li> <li>• Presencia de componente vellosos y</li> <li>• La aparición en individuos mayores de 60 años,</li> </ul>
Clasificación anatomopatológica <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tubular /&lt; 1 cm / riesgo de Ca invasor 3%</li> <li>• Tubulovellosos /&gt; 1 cm / riesgo de Ca invasor 8%</li> <li>• Vellosos /&gt; 2 cm / riesgo de Ca invasor 18%</li> </ul>
Microscópicamente <ul style="list-style-type: none"> <li>• Por definición epitelio displásico <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bajo grado</li> <li>○ Alto ( Ca in situ/ intramucoso)</li> </ul> </li> <li>• Carcinoma invasor ( sobrepasa la mucosa)</li> </ul>
Macroscópicamente <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pediculados</li> <li>• Sesiles</li> <li>• Planos/ &lt;1 cm ( Ca invasor 8-30%)</li> </ul>

**Tabla 4.** Conceptos básicos de aplicabilidad práctica en el adenoma

### 2.2.A. Técnicas de estudio disponibles para estudio pólipos

#### Colonoscopia convencional

- 25% de los pólipos de < 5 mm pasan desapercibido,

Sin embargo, < 5 % de más de 10 mm se escapan.

- Todas las lesiones deben tratarse como adenomas, POLIPECTOMIA. No es posible diferenciar pólipos hiperplásicos, inflamatorio, etc
- Lesiones planas (in mente)
  - Comportamiento agresivo
  - Tasa invasión submucosa: 8, 39, 100% (<5, 6-10, >15).

#### Técnicas de tinción

*Permite la Identificación de alteraciones epiteliales sutiles. Técnicas no estandarizadas (Tiempo de exploración elevado). Pueden ser utilizadas durante:*

- Colonoscopia convencional
- Colonoscopia de magnificación ( Colonoscopia de magnificación)
  - Patrón de criptas; clasificación de Kudo (V grados). pretenden diferenciar lesiones neoplásicas y no neoplásicas)
  - No existen estudios de coste beneficio.

#### Ultrasonografía endoscópica

*Minisondas de alta frecuencia (20 mHz) a través del canal del endoscopio.*

- Permite determinar la existencia de invasión de las lesiones neoplásicas superficiales y seleccionar la mejor opción de tratamiento ( mucosectomía endoscópica o cirugía) a cualquier nivel del colon.

#### Enema opaco

- No detecta 48% pólipos <10 mm
- No indicado en alto riesgo
- Puede ser aceptada en riesgo normal.

#### Colonoscopia virtual por TAC

- Requiere limpieza extrema
- Localiza el 90% pólipos > 10 mm.
- No estandarización de técnica

#### Colonoscopia virtual por RMN

- Requiere material de contraste
- Localiza el 90 % pólipos de >10 mm.
- Tiempo de reconstrucción elevado.
- Pendiente de optimizar

### **2.2.B Tratamiento del adenoma**

- ***Polipectomía endoscópica.***
  - El endoscopista debe describir: Número, localización , tamaño y aspecto; pediculado ó sesil.
  - La resección debe ser completa para estudio histológico

- Tasa de Complicaciones de la polipectomía.
  - Hemorragia 1%
  - Perforación 0,5%.
- Si Colonoscopia total no fuese posible (5-10% de los casos)
  - Rectosigmoidoscopia + enema opaco de doble contraste.
- Una vez que el colon esté libre de pólipos se efectuará vigilancia según el siguiente apartado.

### **2.2.C. Vigilancia del adenoma de colon**

- **Colonoscopia cada 3 años**
  - **Pacientes con alto riesgo** de adenomas avanzados y metacrónicos. Se incluye en este grupo:
    - Múltiples (más de 2).
    - Mayores de 1cm, vellosos,
    - Displasia de alto grado-carcinoma in situ de ó historia familiar de CCR.
- **Cada 5 años**
  - **Pacientes con bajo riesgo.**
    - Uno ó dos adenomas tubulares pequeños y sin historia familiar de CCR.
    - En cualquier supuesto Si la siguiente colonoscopia esta libre de pólipos el intervalo se demorará a 5 años.

### **2.2.D. Situaciones especiales**

- **Pólipo sesil o plano mayor de 2cm.**
  - Se realizará colonoscopia a los 3-6 meses para determinar si la resección ha sido completa.
  - Si ésta no es posible en 2-3 exámenes, el paciente debe ser remitido a cirugía.
- **Pólipos > 4.5-5 cm;**
  - Es preferible la cirugía dada la alta tasa de resección incompleta y elevado riesgo de complicaciones
  - En el caso de lesiones no resecables endoscópicamente estas deben ser marcadas mediante tinción submucosa con tinta china para su posterior reconocimiento quirúrgico
- **Carcinoma invasor precoz**
  - Siempre que el pólipo sea pediculado
  - Exista una extirpación completa y
  - No presente ninguna característica de alto riesgo de enfermedad residual

- Se considerará curado
- Colonoscopia de seguimiento y biopsia de la base del pólipo a los 3 meses.

■ **Si el carcinoma invasor sobre adenoma resecado presenta alguna de las características de enfermedad residual:**

- Invasión o cercano (menor de 2 mm) de la base de resección.
- Invasión vascular o linfática.
- Pobrementemente diferenciado.
- Cualquier caso de resección incompleta.

■ **Se procederá a la resección quirúrgica del segmento del colon afecto previo marcaje con tinta china para la localización del pólipo al cirujano, realizándose si fuera preciso colonoscopia intraoperatoria.**

### 2.2.E. Terminación del seguimiento

- **Cuando el riesgo es mayor que el beneficio potencial.**
- **En aquellos casos en que parezca improbable que el seguimiento la supervivencia del paciente.**
  - Supervivencia estimada menor de 10 años (esto ocurre, a la edad de 75-80 años en ausencia de comorbilidad).

	Situación	Prueba	Periodicidad
<b>Pólipos adenomatosos esporádicos</b>	>1 cm Más de dos Velloso Historia familiar de CCR	Colonoscopia total y polipectomía hasta completar la extirpación de todas las lesiones	Primera a los 3 años Posteriormente cada 5 años
	Polipos adenomatoso diminuto Adenoma tubular distal menor de 5 mm.	Debe de individualizarse el seguimiento ya que no parece estar incrementado el riesgo de CCR	
<b>Pólipos hiperplásicos</b>	No precisan seguimiento. Descartar pólipos adenomatosos asociados	Rectosigmoidoscopia No es necesario colonoscopia total si son únicos, pequeños y distales.	

**Tabla 5.** Resumen de recomendaciones para el cribado en pólipos adenomatosos esporádicos

### 2.3. Síndromes hereditarios de cáncer de colon

Las recomendaciones actuales del screening clínico se resumen en el siguiente cuadro (Tabla 6):

	Edad	Prueba	Periodicidad	Estudios extracólicos

CCHNP	25 ó 10 años más joven que el caso índice	<u>Colonoscopia</u> <u>Consejo genético</u>	Cada 2 años/ anual > 40 años.	Vigilancia ginecológica a mujeres: Eco, aspirado endometrial. Ca -125 anual-bianual
PAF	13-15	Rectosigmoidoscopia / <u>Colonoscopia</u> <u>Consejo Genético</u>	Cada 2 años/anual > 40 años	Eco tiroidea anual/bianual. Endoscopia alta cada tres años a partir de los 30.
PAF Atenuada	2 <sup>a</sup> - 3 <sup>a</sup> década	<u>Colonoscopia</u>	Cada 1-2 años y anual a partir de los 40	
Peutz-Jeghers		<u>Colonoscopia</u> <u>Fibrogastrocopia</u> <u>Enteroclis</u> <u>Consejo genético</u>	3/5 años	Exploración testicular en hombres Ginecológica en mujeres
Poliposis Juvenil		<u>Colonoscopia</u> <u>Fibrogastrocopia</u>	3/5 años	

**Tabla 6.** Recomendaciones actuales del screening síndromes hereditarios

**Conceptos básicos sobre estudios genéticos en los síndromes hereditarios**

Entre los factores etiológicos conocidos del cáncer colorrectal (CCR) se encuentra la predisposición genética, presentes en aprox. el 10-15% de los casos. Los principales síndromes de predisposición genética para el CCR son la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el Síndrome de Lynch ó cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP). En la PAF el riesgo acumulado de padecer un CCR a lo largo de la vida se aproxima al 100% y en el CCHNP se sitúa entre el 60-80%.

**A/ Cáncer de colon hereditario no asociado a Poliposis (CCHNP)**

El CCHNP es el más frecuente de los síndromes hereditarios de CCR conocidos. Representa el 2-4% del total de CCR. Su herencia es autonómica dominante. Se asocia a otros tumores digestivos (intestino delgado, páncreas, estómago, etc.), ginecológicos (endometrio y ovario) y urinarios (uréter y pelvis renal), tumores cerebrales y cutáneos.

El CCHNP se produce por mutaciones en el sistema de reparación de errores de replicación (MMR). Estas mutaciones provocan fallos en las proteínas derivadas, fundamentalmente hMSH2, hMSH3 y hMLH1. Finalmente, los fallos en estas proteínas dan lugar a mutaciones reiterativas en los microsatélites, dando lugar a la denominada inestabilidad de microsatélites que es el patrón genético que caracteriza a los pacientes con CCHNP.

Desde la aparición del Plan de Genética de Andalucía, los pacientes con sospecha de CCHNP deben ser derivados, en nuestro hospital, a la Unidad de Consejo Genético del H. U. Virgen del Rocío de Sevilla. Sin embargo, no existe un consenso sobre cuales son los criterios que deben definir el paciente ó familia sospechosos de padecer un CCHNP. Basándonos en las recomendaciones generales, proponemos que sean derivados los individuos o familiares que cumplan los criterios de Bethesda modificados (ver tablas 7 y 8).

Aconsejamos, con las dificultades comentadas, que en los casos de diagnóstico clínico ó sospecha de CCHNP se derive al individuo guía a la Unidad de Consejo Genético del H.U. Virgen del Rocío. Se considera individuo guía al familiar más joven

que padece la enfermedad. La derivación se realizará a través del impreso consensuado (VER ANEXO) que se enviará a Gestoría del Usuario.

<p><i>Criterios diagnósticos ( Amsterdam II )</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tres o más familiares afectados de una neoplasia asociada (CCR, C de endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos familiares de primer grado de los otros dos, y</li> <li>■ Dos o más generaciones sucesivas afectas, y</li> <li>■ Uno o más familiares afectados de CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad, y</li> <li>■ Exclusión de la PAF en los casos de CCR</li> </ul>
--

**Tabla 7.** Criterios Amsterdam

<b>CRITERIOS DE BETHESDA MODIFICADOS</b>
<b><i>CRITERIOS INDIVIDUALES</i></b>
CCR diagnosticado con < 50 años
Paciente con 2 ó más cánceres asociados* al CCHNP de forma sincrónica ó metacrónica, independientemente de la edad
CCR diagnosticado con < 60 años con características histológicas# asociadas al CCHNP
<b><i>CRITERIOS FAMILIARES</i></b>
CCR de cualquier edad, asociado a 1 familiar de 1er grado con algún cáncer asociado a CCHNP y diagnosticado con < 50 años
CCR con 2 ó mas familiares diagnosticados de CCR ó cánceres asociados* al CCHNP

\*CCR, intestino delgado, páncreas, gástrico, vías biliares, endometrio, ovario, uréter, pelvis renal, tumores cerebrales ó cutáneos.

#Células en anillo de sello, infiltración linfocítica, diferenciación mucosa, reacción linfocítica tipo Chron ó patrón de crecimiento medular.

**Tabla 8.** Criterios Bethesda Modificados

**B/ Poliposis adenomatosa familiar (PAF)**

Responsable de aprox el 1% de CCR. Su patrón de herencia es autonómico dominante con una penetrancia próxima al 100%.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (más de 100) distribuidos por todo el intestino grueso. Puede presentar manifestaciones extracolónicas como adenomas intestinales, osteomas, quistes epidérmicos ó tumores desmoides. Posee un alto potencial de malignización; la práctica totalidad de pacientes desarrollará un CCR antes de los 50 años de edad.

Su diagnóstico clínico se establece cuando un paciente tiene más de 100 adenomas colorrectales ó cuando tiene múltiples adenomas y es familiar de 1er grado de un paciente diagnosticado de PAF.

En caso de diagnóstico clínico de PAF, no existe actualmente un consenso interhospitalario sobre la actitud a seguir. En el Plan de Genética de Andalucía, editado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, se indica que existe la posibilidad de valoración de la mutación del gen APC (responsable del 80-90% de casos de PAF) mediante técnica de secuenciación en el H. U. Virgen Macarena de Sevilla.

Aconsejamos, con las dificultades comentadas en el párrafo anterior, que en los casos de diagnóstico clínico ó sospecha de PAF se derive al individuo guía a la Unidad de Consejo Genético del H.U. Virgen del Rocío. Se considera individuo guía al familiar más joven que padece la enfermedad. La derivación se realizará a través del impreso consensuado (VER ANEXO) que se enviará a Gestoría del Usuario.

El análisis genético en la PAF se considera cómo prueba estándar para el manejo de esta enfermedad

■ Sí se detecta la mutación:

- El screening genético, a los miembros de la familia, presentando una seguridad próxima al100%.
- El screening clínico se realizar solo en aquellos casos positivos para la mutación.

■ Sí no se detecta la mutación en el caso índice:

- Screening clínico en todos los miembros.

### Tratamiento y seguimiento postoperatorio de la PAF

Cirugía profiláctica antes de los 25 años de edad:

- Proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal ( mayor morbilidad y peor resultado funcional)
- Colectomía con anastomosis ileorectal ( no anula el riesgo de cancer de recto)
- Revisión endoscópica cada 6-12 meses si se ha preservado el recto y cada 3-5 años en portadores de reservorio
- Quimioprevención:  
AINES, aspirina celecoxib y sundilac pueden inducir regresión de pólipos menores de 3 mm. Pero no anulan el riesgo.

### 2.4. Recomendaciones para el cribado de CCR en pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Tabla 9)

<p>- CU- pancolítica &gt; 8-10 años</p> <p>- CU izquierda &gt; 15 años</p> <p>- En la colitis granulomatosa</p>	<p>Colonoscopia completa con toma biopsias múltiples</p> <p>No existe consenso en la periodicidad de la colonoscopia[A1] pero parece ser el mismo que en la colitis ulcerosa.</p>	<p>No displasia: cada 2 años</p> <p>Displasia bajo grado: 3-6 meses</p> <p>Displasia alto grado: colectomía</p>
--	--	---

**Tabla 9.** Recomendaciones para el cribado CCR EII

### 3. REFERENCIAS

- 1.- Protocolo de Carcinoma colorrectal: H Universitario 12 de Octubre. Coordinador Dr Colina Ruiz Delgado. Subcomisión de tumores digestivos.2003; 12-24.
- 2.- Wolf SH, A smaryter strategy? Reflections on fecal DNA screening for colorrectal cancer N engl J Med 2004; 351:2755.

- 3.- Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Haw KE, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-1952.
- 4.- Colorectal Cancer Prevention 2000: Screening Recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000;95:868-877.
- 5.- AGA Technical Review on Hereditary colorectal Cancer and genetic Testing. *Gastroenterology* 2001;121:198-213.
6. American Gastroenterological association Medical Position Statement: Hereditary Colorectal Cancer and Genetic Testing. *Gastroenterology* 2001;121:195-197.
- 7.- Montserrat Andreu Estrategia terapeutica de los polipos y poliposis colónicas. *GH continuada* . 2001 ; vol 1; N1: 19-26.
- 8.- Jemal A, Siegel S, Ward E et al. Cancer statistics, 2006 *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106.
- 9.- Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon . *N Engl J Med* 2001; 345:555.
- 10.- Lefere P, Gryspeerdt S, Schottek. Virtual colonoscopy--an overview. *Onkologie*. 2006 Jun; 29(6): 281-6.
- 12.- Nio Y, Van Gelder RE, Stoker J. Computed tomography colonography: Current issues I. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2006 May;(243):139-45.
13. - Lanza G, Gafa R, Santini A et al. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006 May 20;24(15):2359-67.