



# ASESORAMIENTO GENÉTICO EN CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO



GUIA para la práctica clínica



## Autoridades

### **Presidente de la Nación**

Ing. Mauricio Macri

### **Ministro de Salud de la Nación**

Dr. Jorge Lemus

### **Director del Instituto Nacional del Cáncer**

Dr. Roberto N. Pradier

### **Coordinadora Técnica**

Dra. Julia Ismael

### **Coordinadora Administrativa**

Lic. Nahir Elyeche



## Autores

### **Dr. Ubaldo Gualdrini**

Médico cirujano coloproctólogo. Coordinador del Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal. Instituto Nacional del Cáncer de Argentina. Unidad Coloproctología del Hospital de Gastroenterología “Dr. C. B. Udaondo”, CABA.

### **Dra. Karina Collia Ávila**

Médica cirujana coloproctóloga. Integrante del Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal. Instituto Nacional del Cáncer de Argentina. Unidad Coloproctología del Hospital de Gastroenterología “Dr. C. B. Udaondo”, CABA.

### **Dra. Lina Núñez**

Médica clínica y genetista. Coordinadora del Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios. Instituto Nacional del Cáncer de Argentina.

### **Dr. Alejandro Gutiérrez**

Médico cirujano coloproctólogo. Director del Registro de Poliposis del Hospital de Gastroenterología “Dr. C. B. Udaondo”. Unidad Coloproctología del Hospital de Gastroenterología “Dr. C. B. Udaondo”, CABA.

### **Dra. Marina Antelo**

Médica gastroenteróloga. Becaria de Postgrado II, CONICET. Sección Oncología del Hospital de Gastroenterología “Dr. C. B. Udaondo”, CABA.

### **Dra. Mariana Coraglio**

Médica cirujana coloproctóloga. Secretaria del Registro de Poliposis del Hospital de Gastroenterología “Dr. C. B. Udaondo”. Unidad Coloproctología del Hospital de Gastroenterología “Dr. C. B. Udaondo”, CABA.

**Cirugía en síndrome de Lynch:** autor **Dr. Carlos Vaccaro:** Sub Jefe de la sección de Coloproctología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Coordinador del Programa de Cáncer Hereditario (ProCanHe)

**Revisor: Dr. Pablo Kalfayan**

Médico clínico y genetista. Integrante del Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios. Instituto Nacional del Cáncer de Argentina.

Asesoramiento Genético en Oncología Hospital Italiano de Buenos Aires. Integrante del Programa de Cáncer Hereditario (ProCanHe)

Asesoramiento Genético en Oncología Centro de Estudios Médicos e Investigaciones clínicas (CEMIC)

#### **Edición General:**

Dr. Ubaldo Gualdrini

Dra. Karina Collia Ávila

Dra. Lina M. Núñez

Lic. Laura Bidart

Lic. Luciana Iummatto

#### **Diseño gráfico**

Raúl Klasmeier

**INC responde**

0800 333 3586.

**Año 2017**

**ISBN: 978-987-3945-21-2**





# Índice

1. Introducción
2. Grupo de riesgo moderado
3. Grupo de alto riesgo
4. Manejo del CCR en grupos de alto riesgo
5. Síndromes de cáncer colorrectal hereditario
  - 5.1 CCR hereditario no asociado a poliposis
    - 5.1.1 Síndrome de Lynch
    - 5.1.2 Cáncer familiar tipo X
    - 5.1.3 Síndrome constitucional de déficit del sistema reparador
  - 5.2 Síndromes de Poliposis
    - 5.2.1 Poliposis adenomatosa familiar (PAF)
    - 5.2.2 Poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA)
    - 5.2.3 Síndrome de poliposis asociada a MUTYH (MAP)
    - 5.2.4 Síndrome de poliposis juvenil (PJ)
    - 5.2.5 Síndrome de Peutz Jeghers (PJS)
    - 5.2.6 Síndromes de tumores hamartomatosos asociados a PTEN
  - 5.3 Síndrome de poliposis Hiperplásica/serrata
6. Quimioprevención
7. Unidad de evaluación de riesgo y asesoramiento genético
  - 7.1 Organización de un consultorio de AGO
  - 7.2 Funciones de una unidad de AGO
  - 7.3 Registro de cáncer colorrectal hereditario
8. Consideraciones especiales
  - 8.1 Estudios moleculares en menores
  - 8.2 Diagnóstico prenatal y preimplantatorio
9. Recursos disponibles en Argentina
10. El Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del CCR
11. En la Red





## 1- Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores malignos más frecuentes y representa un problema de salud pública a nivel mundial. En la Argentina es el tercero en incidencia (luego del cáncer de mama y del cáncer de próstata) y el segundo de mayor mortalidad (luego del cáncer de pulmón). En el país se producen más de 13.000 nuevos casos por año y aproximadamente 7.000 muertes, es decir, el 11,7% del total de muertes por tumores malignos.

Sin embargo, el CCR es uno de los tumores más factibles de prevenir y de curar ya que tiene una lesión precursora - el pólipo adenomatoso -, de lento crecimiento, y cuya detección y resección mediante colonoscopia permite disminuir eficazmente la incidencia. Además, cuando el cáncer es detectado en una fase temprana, las posibilidades de curación son superiores al 90% y los tratamientos son menos complejos.

El **Instituto Nacional del Cáncer** ha iniciado la implementación del primer **Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del CCR** con el objetivo de disminuir la incidencia del cáncer colorrectal y su tasa de mortalidad en la Argentina. Se propone lograr la accesibilidad de toda la población al programa y garantizar la calidad de las intervenciones y los procesos, con un monitoreo y evaluación permanentes. El **Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios (PROCAFA)** fue creado en respuesta a una clara necesidad de contar con estrategias de detección precoz y manejo integral de la población de alto riesgo de cáncer en Argentina y para contribuir con el desarrollo a nivel nacional de una red integral de atención y registro de tumores hereditarios y familiares.





## La guía sobre asesoramiento genético en CCR

El cáncer colorrectal (CCR) es considerado una enfermedad multifactorial, con determinantes genéticos y ambientales en constante interacción. Debido a esto el riesgo de padecer la enfermedad es variable en cada individuo y puede ser estratificado en distintos niveles (población general, moderado y alto).

La identificación y caracterización correcta de aquellos pacientes con alto riesgo de padecer CCR forma parte del estándar de cuidado que todo especialista debe ofrecer como parte de la práctica clínica habitual. No obstante debido a la complejidad del manejo de estos pacientes y sus familias es indispensable que sean derivados a una consulta de Asesoramiento Genético en Oncología.

La siguiente guía fue redactada con la intención de ser una herramienta práctica para el asesoramiento genético de individuos con mayor riesgo de CCR y focalizará en los síndromes hereditarios más frecuentes, con mención al abordaje empírico de grupos de riesgo moderado. Está dirigida a profesionales encargados de la evaluación de riesgo y asesoramiento genético, que formen parte de un equipo multidisciplinario de abordaje de estas entidades. Su principal objetivo es facilitar el accionar médico y unificar estrategias, permitiendo un actuar consensuado y criterioso.

La confección de este documento se realizó en base a la revisión de guías y pautas ya existentes en otros países. No contiene recomendaciones formales, sino sugerencias acordes a la situación actual local y a la evidencia disponible.

## 2- Grupo de riesgo moderado

El grupo de riesgo moderado para el desarrollo de CCR está conformado por individuos que poseen antecedentes propios de CCR o pólipos adenomatosos y por aquellos que presentan antecedentes familiares de CCR que no cumplen criterios específicos para sospechar ningún Síndrome Hereditario en relación al CCR o que no han sido estudiados para ninguno de éstos. Estos últimos deben igualmente ser asesorados y su riesgo puede ser calculado en forma empírica, con el objeto de adecuar las estrategias de prevención.

**Tabla 1 – Riesgo de CCR según Historia Familiar**

Parentesco y Número de afectados	Riesgo relativo (RR)
1 FPG	1,8 - 2
≥ 1 FPG	2,5
≥ 2 FPG	3,9
≥ 3 FPG	8,5
≥ FSG	1,5 - 2,9

*Referencias. FPG: Familiar de Primer Grado / FSG: Familiar de Segundo Grado  
Modificado Meta-análisis Butterworth y Baglietto*

De acuerdo a estos riesgos y teniendo en cuenta los antecedentes familiares del caso a evaluar, se resumen las estrategias sugeridas por la mayoría de las guías internacionales (recomendación B).



**Tabla 2. Estrategias de Vigilancia Según Antecedentes Familiares (recomendación B)**

Antecedente Familiar	Edad de comienzo	Estudio	Intervalo
FPG con CCR 50-60 años	40 años	Colonoscopia	5 años
FPG con CCR < 50 años	40 años o 10 años antes del Dx. más temprano	Colonoscopia	3-5 años según genealogía
FPG con CCR ≥ 60 años (#)	40 años	Colonoscopia	10 años
Dos FPG relacionados con CCR a cualquier edad	40 años o 10 años antes del Dx. más temprano	Colonoscopia	3-5 años según genealogía
Dos FSG relacionados con CCR a cualquier edad (#)	40 años	Colonoscopia	10 años
Un FSG o cualquier FTG con CCR o Un FPG con adenoma (*)	50 años	Colonoscopia	10 años

*Referencias. FPG: Familiar de primer Grado / FSG: Familiar de Segundo Grado /*

*FTG: Familiar de Tercer Grado / CCR: Cáncer colorrectal / Dx: diagnóstico*

*# Algunas guías sugieren Colonoscopia desde los 50 años cada 5 años*

*\* Considerados como población general / método preferible Colonoscopia*

Como se mencionó anteriormente los casos de riesgo moderado son aquellos que presentan agregación familiar, pero no hay un Síndrome de alto riesgo involucrado. Las estrategias de prevención aplicadas a estos individuos se manejan de acuerdo a recomendaciones empíricas, teniendo en cuenta los casos aparecidos en la genealogía y considerando los siguientes parámetros:

- Los familiares en riesgo incluidos en la recomendación abarcan familiares de primer y segundo grado (padres, hermanos, hijos, tíos, sobrinos, nietos y abuelos) de cualquier afectado con la enfermedad sobre la que se recomienda prevención.

- Todos los tumores aparecidos en la genealogía, que sean pasibles de prevención, deberían ser incluidos en las recomendaciones empíricas.
- Se sugiere iniciar la estrategia de vigilancia (videocolonoscofia) 10 años antes del caso familiar con diagnóstico más temprano o a la edad de recomendación habitual, lo que sea más precoz.
- Dado que las recomendaciones se realizan en base a los casos de la genealogía, es importante actualizar el pedigree en forma periódica para modificar las recomendaciones de acuerdo a los casos que vayan apareciendo.

## Bibliografía

1. Burt RW: Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000;119:837
2. Daley D, Lewis S, Platzer P: Identification of susceptibility genes for cancer in a genome wise scan: results from the colon neoplasia sibling study. *Am J Hum Genet* 2008; 82:723.
3. Johns I, Houlston RS: A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992
4. Dove-Edwin, I; Sasieni, P; Adams, J; et al: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 years, prospective, follow up study. *BMJ*. 2005;331:1047
5. Mitchell RJ, Campbell H, Farrington SM, et al: Prevalence of family history of colorectal cancer in the general population. *Br J Surg* 2005, 92:1161
6. Tenesa A, Dunlop MG: New insights into the aetiology of colorectal cancer from genome wide association studies. *Nat Rev Genet* 2009; 10:353



### 3- Grupo de alto riesgo

Cuando la aparición de CCR está asociada a la herencia de un gen mutado deficitario en su función, los riesgos a los que están expuestos estos individuos son mucho mayores, alcanzando valores que pueden llegar hasta el 100% a lo largo de la vida, según el gen involucrado. La edad de aparición del CCR es más temprana que en los casos esporádicos y existe mayor incidencia tanto de tumores sincrónicos como metacrónicos.


Los casos de CCR hereditario provocados por la alteración de genes puntuales explican aproximadamente el 25% de la agregación familiar del CCR.

Las familias de alto riesgo son aquellas donde el patrón de aparición de cáncer o adenomas es altamente sugestivo de un Síndrome determinado de Cáncer Hereditario, con criterios definidos de sospecha que orientan a una entidad específica.

Las familias donde una mutación puntual ya ha sido identificada, pertenecen también a este grupo y todos los familiares que no hayan sido estudiados genéticamente para conocer su estado de portación, también deben ser considerados de alto riesgo, hasta que el estudio sea realizado.

Aún en casos donde los estudios moleculares no evidencian una mutación causal, si la sospecha clínica del Síndrome es alta, el grupo familiar debería ser considerado de alto riesgo y las medidas preventivas a aplicar, las pertinentes al Síndrome sospechado.

**El manejo de los casos con mayor riesgo de CCR forma parte del abordaje integral de individuos y sus familias, donde están incluidas no solamente las estrategias específicas de prevención aplicadas al CCR, sino también todos los demás componentes del proceso de Asesoramiento Genético en Oncología.**

Este proceso comienza con la correcta estratificación de riesgo del caso, evalúa la necesidad de realizar estudios moleculares y su adecuada interpretación, y elabora una estrategia de contención y prevención que abarque todos los riesgos involucrados (no solamente de CCR sino también otros órganos) y los aspectos psicosociales. Esto solamente puede llevarse a cabo a través del accionar de varios profesionales y en forma multidisciplinaria. 



multidisciplinaria.

Por este motivo, es que el seguimiento del CCR de alto riesgo, debe estar siempre ligado a un correcto asesoramiento genético y a un manejo multidisciplinario, donde intervenga un equipo de profesionales que aborden todas las implicancias involucradas.

Cada paciente detectado cuyo riesgo se sospeche superior al de la población general, se beneficiaría con una consulta de evaluación de riesgo y asesoramiento genético, donde se inicie y ordene el manejo adecuado del caso.

## Bibliografía

1. Gualdrini UA, Iummatto LE: Cáncer colorrectal en Argentina. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación
2. NCCN.org. Genetic/Familial High – Risk Assessment: Colorectal. V2.2014
3. Núñez L, Cólica V, Valdez R, et al: Asesoramiento genético en oncología. Manual para la práctica clínica. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación



## 4- Manejo del CCR en grupos de alto riesgo

Actualmente los individuos con alto riesgo de CCR cuentan con diferentes opciones para reducir el riesgo de desarrollar cáncer o para disminuir la mortalidad por el mismo. Las estrategias eficaces de prevención en estos casos incluyen desde la vigilancia de alto riesgo (prevención secundaria) hasta las cirugías de reducción del riesgo y la quimioprevención (prevención primaria) aún en evaluación.

Si bien todas son opciones a considerar, la decisión de adoptar una u otra deberá siempre realizarse en base a un correcto asesoramiento genético y abordaje interdisciplinario, donde se evalúen las ventajas y desventajas de cada elección, así como las diferentes implicancias involucradas.

### Indicaciones de manejo de alto riesgo

#### INDICACIONES

- Individuos portadores de mutaciones
- Familiares cercanos (primer y segundo grado) de portadores, que no hayan hecho estudio molecular
- Familias con riesgo empírico elevado\* que no hayan hecho estudio molecular

*\*Nota: Se considera riesgo empírico elevado a todo aquel que supere el 5 % de acuerdo con los modelos de evaluación de riesgo de cáncer colorrectal.*

Dado que el riesgo elevado involucra aquellos casos asociados a Síndromes específicos de predisposición hereditaria y también a aquellos donde no puede evidenciarse una causa puntual pero el cuadro familiar lo justifica, el manejo de cada una de estas instancias, dependerá de cada caso. Es decir que se seguirán recomendaciones específicas de cada síndrome o recomendaciones empíricas para pacientes con alto riesgo según si la causa del cuadro ha sido identificada o no.

#### 4.1.1 Vigilancia en los grupos de alto riesgo







La vigilancia de alto riesgo es normativa y aunque no modifica el riesgo de aparición de la enfermedad, ha demostrado ser altamente efectiva para su control.

Esta estrategia implica una vigilancia intensificada (en momento de inicio y frecuencia) y en el caso del CCR hereditario el método diagnóstico de elección es la colonoscopia. Su principal objetivo es la detección de lesiones pre neoplásicas (adenomas) para evitar la aparición de un CCR o en su defecto efectuar un diagnóstico precoz del CCR, en estadios tempranos cuando las tasas de curación oscilan entre el 80 y 90%.

Según el Síndrome de CCR hereditario del que se trate las opciones podrán ser la colonoscopia o la video/fibrorectosigmoideoscopia (VRSC).

### Tabla 3: Estrategia recomendada para vigilancia de CCR en grupo de alto riesgo (desarrollado en capítulo 5)

Síndrome	Edad de comienzo	Estudio	Intervalo
<b>Síndrome de Lynch</b>	20 -25 años 10 años antes del caso familiar más joven	Colonoscopia	1 – 2 años
<b>PAF</b>	10 – 12 años	VRSC (formas clásica y florida) Colonoscopia (formas atenuada, clásica y florida)	Anual hasta los 24 años cada 2 años hasta los 34 años cada 3 años hasta los 44 años cada 3 a 5 años en mayores a partir de los 45 años
<b>MAP</b>	20 años	Colonoscopia	2 años
<b>Poliposis juvenil</b>	10 -15 años	Colonoscopia	1 – 3 años
<b>Peutz-Jeghers</b>	8 años	Colonoscopia	Cada 3 años si se encuentran pólipos, sino a los 18 años y luego cada 2 años
<b>Síndrome de tumores hamartomatosos Asociados a PTEN Cowden</b>	35 años	Colonoscopia	Dependerá de los hallazgos

**Poliposis  
Serrata**

20 años  
10 años antes del  
caso familiar más  
joven

Colonoscopia  
(de elección con  
cromoendoscopia  
o narrow band  
image - NBI)

1 – 3 años

*Referencias. VRSC: video recto sigmoidoscopia*

La vigilancia endoscópica del CCR es la única estrategia que demostró reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer en los síndromes de CCR hereditario (Recomendación B).

## Bibliografía

1. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al: Guidelines on Genetic evaluation and management of Lynch Syndrome: a consensus statement by the US multi society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014;147:502-26
2. NCCN.org. Genetic/Familial High – Risk Assessment: Colorectal. V2.2014



## 5- Síndromes de Cáncer Colorrectal Hereditario

Los distintos síndromes de CCR hereditario, se caracterizan por presentar riesgo elevado de desarrollar CCR, con valores variables dependiendo el síndrome (en general superiores al 50%) y además se asocian a la aparición de otras neoplasias, conformando un espectro tumoral característico.

Cada uno de estos síndromes posee criterios clínicos diagnósticos, estrategias de análisis molecular y pautas de manejo específicos. Aunque todos comparten la necesidad del manejo en equipos multidisciplinares y del asesoramiento genético oncológico.

**Tabla 4. Principales Síndromes Hereditarios con alto riesgo de Cáncer Colorrectal**

Genes	Síndrome	Riesgo Relativo CCR	Órganos/Tumores Asociados
<b>MMR</b>	Lynch	30-80%	Endometrio, ovario, vías urinarias, estomago, páncreas, etc.
<b>APC</b>	PAF	100%	Duodeno, desmoides, SNC, Tiroides
<b>MUTYH</b>	MAP	80%	Duodeno, ovario, vejiga y piel
<b>SMAD4 BMPR1 ENG</b>	Poliposis juvenil	17 – 68%	Tiroides, endometrio, genitourinarios, etc.
<b>STK11/LKB1</b>	Peutz-Jeghers	14 – 50%	Intestino delgado, mama, útero, testículo, etc.
<b>PTEN.</b>	Síndrome de tumores hamartomatosos	30-80%	Mama, tiroides, endometrio, riñones y melanoma
<b>NO ESTABLECIDO</b>	Síndrome de Poliposis Serrata	0-70%	—

Referencias: SNC: Sistema nervioso central, PAF: Poliposis adenomatosa familiar, MAP: Poliposis asociada a MYH, CCR: Cáncer colorrectal

\*Síndromes de tumores hamartomatosos: incluyen a los pacientes que presentan Síndrome de Cowden y Bannayan- Riley – Ruvalcaba



## 5.1 CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS

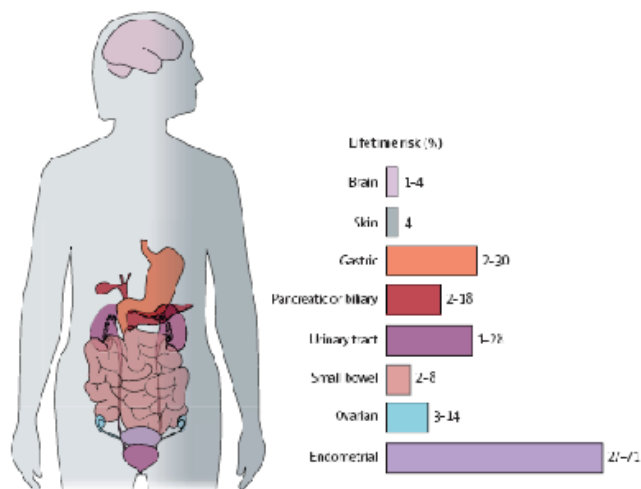
### 5.1.1 Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch, también conocido como “Cáncer colorrectal hereditario no polipósico o H.N.P.C.C.”, es una enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante. Representa solo el 1-3% de todos los casos de CCR. Está asociado a mutaciones germinales en los genes reparadores ó mismatch repair genes - M.M.R. (MLH1 y MSH2: 80%, MSH6: 10-12%, y PMS2: 2-3%). La mutación de estos genes determina un estado de inestabilidad microsatelital (IMS) y la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado. Ambas alteraciones marcadores fenotípicos del síndrome de Lynch.

Un individuo portador de una mutación en uno de estos genes tiene un riesgo acumulado del 30-70% de desarrollar CCR, 30-60% para cáncer de endometrio, 10-15% para tumores de ovario o estómago, y un riesgo superior a la población general para tumores de vías urinarias, intestino delgado, vía biliar, cerebro (glioblastomas), páncreas y tumores cutáneos (queratoacantomas, adenomas o adenocarcinomas sebáceos de la piel). Las principales características clínicas de esta entidad son:

- Presentación a edades tempranas (promedio 45 años de edad)
- Afectación predominante del colon derecho (en el 70% de los casos)
- Alta incidencia de tumores colorrectales sincrónicos (10%) y metacrónicos (40%)
- Asociación con los tumores extracolónicos ya mencionados
- Presencia de tumores con histología sugestiva de IMS

**Figura 1:** Frecuencia de tumores extracolónicos asociados al síndrome de Lynch (Koonstra J et al, 2009)



### Identificación de individuos con riesgo de padecer Síndrome de Lynch

A diferencia de la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Lynch no tiene un fenotipo claro que facilite la sospecha diagnóstica. Por tal motivo, se han desarrollado criterios clínicos basados en la historia personal y familiar de tumores para identificar las familias con probable síndrome de Lynch (Recomendación B).

Los criterios clínicos que se utilizan para identificar individuos con riesgo de padecer Síndrome de Lynch son:

#### Criterios de Ámsterdam I

- Debe haber por lo menos tres o más familiares con CCR
- Uno debe ser familiar en primer grado de los otros dos
- Debe haber dos generaciones sucesivas afectadas
- Uno debe tener diagnóstico de CCR antes de los 50 años de edad
- Debe descartarse P.A.F.



## Criterios de Ámsterdam II

- Debe haber por lo menos tres o más familiares con algún tumor asociado al síndrome de Lynch (CRC, cáncer de endometrio, ovario, estómago, páncreas, vía biliar, vía urinaria, cerebro, intestino delgado, glándulas sebáceas de la piel)
- Uno debe ser familiar en primer grado de los otros dos
- Debe haber dos generaciones sucesivas afectadas
- Uno debe tener diagnóstico de CCR antes de los 50 años de edad
- Debe descartarse P.A.F.

## Criterios de Bethesda Revisados

- Individuos con CCR antes de los 50 años de edad
- Presencia de CCR sincrónicos o metacrónicos, o tumores asociados al síndrome de Lynch, sin límite de edad
- CCR antes de los 60 años de edad con anatomía patológica sugestiva de IMS (histología mucinosa, con células en anillos de sello, crecimiento medular, bajo grado de diferenciación, infiltración linfocitaria y o reacción Crohn like)
- Individuos con CCR, y uno ó más familiares de primer grado con CCR o tumor asociado, antes de los 50 años de edad
- Individuos con CCR, y 2 ó más familiares de primer o segundo grado con CCR o un tumor asociado, sin límite de edad

## Cribado molecular: primer paso para la confirmación de la sospecha clínica

Se realiza en individuos con criterios de Ámsterdam, con uno o más criterios de Bethesda, o mujeres con cáncer de endometrio antes de los 50 años de edad:

### 1. Inestabilidad microsatelital (IMS) por PCR

Compara ADN normal vs. ADN tumoral

Sensibilidad: 90-95%

Sobre un panel de 5 marcadores microsatelitales (Panel de Bethesda)

Si hay cambios en 2 o más marcadores: IMS

Si hay cambios en 1 marcador o en ninguno: MSS (estabilidad microsatelital)



## 2. Expresión inmunohistoquímica (IHQ) de las proteínas reparadoras del ADN sensibilidad del 90-95%

Compara la expresión IHQ de las proteínas en tumor vs. tejido normal adyacente

IHQ normal: las cuatro proteínas se expresan normalmente

IHQ anormal: existe un déficit de expresión de alguna proteína

## 3. Mutación V600E del gen BRAF:

Se realiza en tejido tumoral

Si hay déficit de expresión de MLH1 en la IHQ

Diferencia CCR esporádico con IMS (BRAF mutado) de CCR con IMS por síndrome de Lynch (BRAF wild type)

## **Algoritmo diagnóstico molecular**

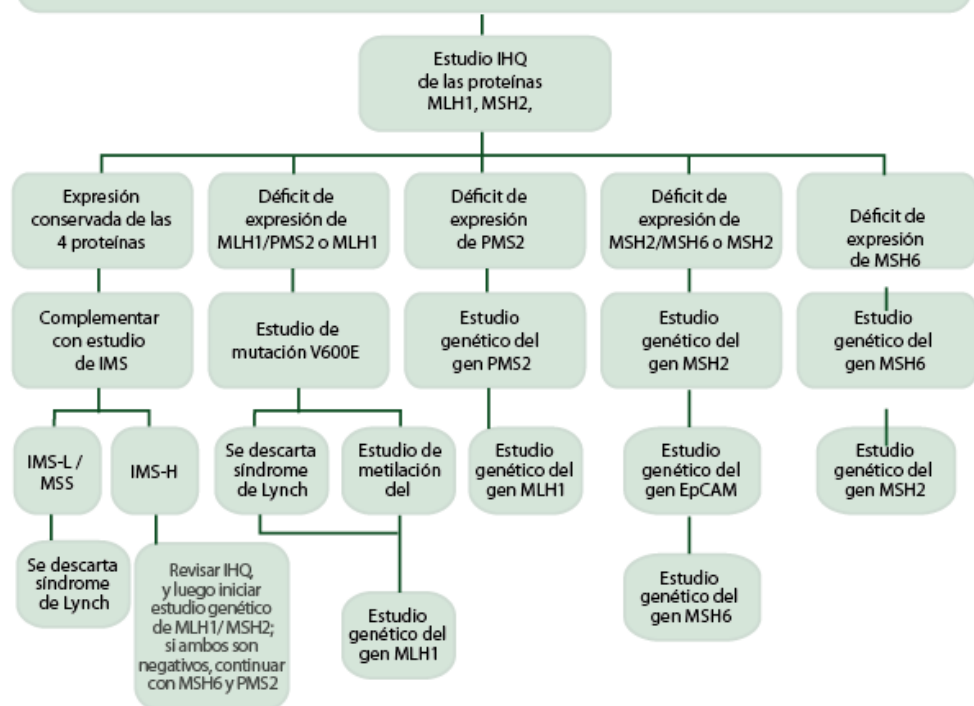
Si se realizan ambos estudios moleculares se aumenta un 5-10% la probabilidad de detectar pacientes que deberían someterse a un estudio genético. Algunos grupos proponen realizar una “pesquisa de síndrome de Lynch” con IHQ o con IMS en todos los pacientes con CCR y mujeres con carcinoma de endometrio antes de los 50 años de edad, medida que recientemente demostró ser costo-efectiva por el “Evaluation of Genomic Applications in Prevention and Practice group from de CDC”. Sin embargo, la mayoría de las guías americanas y europeas todavía recomiendan realizar el “screening molecular” únicamente a pacientes que cumplan criterios de Ámsterdam o de Bethesda, iniciando el algoritmo con el estudio IHQ de las proteínas reparadoras, y complementando con IMS en algunos casos. El algoritmo diagnóstico molecular es el siguiente:





## Algoritmo diagnóstico molecular para el síndrome de Lynch (Desai T et al, 2008).

Pacientes con diagnóstico reciente de CCR que cumplan criterios de Ámsterdam o algún criterio de Bethesda, y mujeres con carcinoma de endometrio antes de los 50 años de edad



## Estudio genético (Recomendación B)

Individuos con IMS y/o déficit en la IHQ deben realizarse un estudio genético.

Se realiza en ADN de sangre periférica.

Mediante secuenciación y estudio de grandes rearrreglos con MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

Si se identifica una mutación, debe ofrecerse la búsqueda dirigida en sus familiares de primer grado (identificar portadores sanos). +

## Vigilancia en el síndrome de Lynch

**Tabla 5: Vigilancia del CCR**

	Edad de comienzo	Estudio	Intervalo
Portadores sanos de SL	20 -25 años	Colonoscopia	1 – 2 años (anual a partir de los 40 años)
Portadores de SL con CCR	luego de CCR	Colonoscopia	1 año
CCR con algún criterio de Bethesda, y MSS + IHQ normal	10 años antes del caso de CCR más joven	Colonoscopia	CCR con algún criterio de Bethesda, y MSS + IHQ normal

**Tabla 6: Vigilancia de los tumores asociados al síndrome de Lynch**

Tumor asociado	Riesgo acumulado	Medida de vigilancia recomendada	Edad de inicio	Intervalo
Endometrio	27-70 %	Eco Transvaginal + bx endometrial*	30	1
Gástrico	2-30%	VEDA+ erradicación H. pylori	30	2
Tracto urinario	1-28%	Eco vías urinarias + citología urinaria	30	1
Ovario	3-14%	-	-	-
Páncreas/vía biliar	2-18%	-	-	-
Intestino delgado**	2-8%	Endocápsula	30-35	2 o 3
Piel	4%	Examen dermatológico	-	1
Cerebro	1-4%	-	-	-

\* A todas las mujeres con sde. de Lynch mayores a 45 años que hayan completado su planeamiento familiar, especialmente si van a ser sometidas a una cirugía por CCR, se les recomienda una histerectomía + salpingooforectomía bilateral profiláctica.

\*\*Solo si existe historia familiar de carcinoma de intestino delgado.



### Indicaciones quirúrgicas de los pacientes con Síndrome de Lynch


En aquellos pacientes portadores sanos de Síndrome de Lynch, la colectomía profiláctica puede presentarse como una alternativa a la vigilancia endoscópica, siendo de elección esta última, excepto en algunas situaciones específicas en las que podría ser considerada la colectomía: pacientes que no podrán adherirse a la vigilancia mediante estudio completo del colon (colonoscopia) en forma periódica y regular debido a dificultades anatómicas, pobre adherencia a la vigilancia o trastornos psicológicos que impidan tolerar el miedo a padecer CCR.

En pacientes afectados por un adenoma no resecable endoscópicamente o un adenocarcinoma, existen dos alternativas: la colectomía total con íleo-recto anastomosis o la hemicolectomía con control endoscópico anual del colon remanente. Si bien la evidencia es limitada, la recomendación de expertos es la resección ampliada, ya que la acelerada progresión pólipo-cáncer, hace que el riesgo de padecer lesiones en el segmento remanente esté presente aun con controles endoscópicos anuales. Sin embargo, las resecciones más limitadas tendrían indicación en los pacientes añosos, en quienes el riesgo de un tumor metacrónico es menor (por su expectativa de vida), y los trastornos funcionales pueden ser mayores.

El síndrome de Lynch presenta un alto riesgo de cáncer de endometrio y ovario, lo cual sumado a la deficiencia de las estrategias para su prevención justifican la anexo hysterectomía profiláctica. Esta alternativa es claramente aceptable en mujeres post menopáusicas o que no desean procrear y deben ser operadas por un CCR. En las mujeres que ya han sido sometidas a cirugía colorrectal o en aquellas que no desarrollaron un CCR, la anexo hysterectomía profiláctica es también válida aunque implica una intervención quirúrgica exclusivamente para este fin.

#### 5.1.2 CCR familiar tipo X

Aproximadamente un tercio de las familias que cumplen criterios de Ámsterdam I presentan MSS y expresión normal de las 4 proteínas en la IHC; en estos casos, la agrupación familiar no parece deberse a mutaciones en el sistema reparador, si no que sería consecuencia de alteraciones genéticas no identificadas hasta el momento. En estas familias el riesgo de CCR es 2-3 veces mayor que el de la población general, la edad al diagnóstico del CCR suele ser más avanzada, y no presentan tumores extracolónicos asociados.

Vigilancia: Se sugiere realizar una colonoscopia cada 3-5 años, iniciando 10 años antes del caso de CCR más joven, a todos los familiares de primer grado de individuos con CCR en el síndrome de CCR familiar tipo X . 

**Tabla 7: Vigilancia del CCR**

	Edad de comienzo	Estudio	Intervalo
Síndrome de CCR familiar tipo X	10 años antes del caso de CCR más joven	Colonoscopia	3 – 5 años

### 5.1.3 Síndrome Constitucional de déficit del Sistema Reparador

El síndrome Constitucional de déficit del Sistema Reparador o Constitutional MMR-Deficiency syndrome (CMMR-D syndrome), también llamado síndrome de Lynch III, es una variante muy infrecuente del síndrome de Lynch, en la cual existen mutaciones germinales homocigotas (bialélicas) o heterocigotas compuestas en algún gen reparador (siendo el PMS2 el más frecuentemente afectado). Estas mutaciones predisponen a desarrollar CCR, tumores de cerebro, tumores del sistema hematopoyético (leucemias y linfomas), y de endometrio a edades más tempranas (en las primeras tres décadas de la vida) e inclusive a edades pediátricas; aunque infrecuente, también se han observado tumores de intestino delgado y de la vía urinaria. Muchos de los pacientes con CMMR-D syndrome presentan características de la Neurofibromatosis tipo 1, especialmente las “manchas café con leche o CALM” en la piel, que suelen tener márgenes irregulares. Por lo tanto, es muy importante examinar la piel de pacientes muy jóvenes con tumores gastrointestinales o adenomas colónicos para descartar este síndrome.

En el screening molecular de estos pacientes, se observa generalmente IMS-H en tejido tumoral y en tejido normal, y déficit de la expresión de alguna de las cuatro proteínas reparadoras tanto en el tejido de CCR como en la mucosa colónica adyacente normal. En esos casos, el algoritmo diagnóstico debe completarse con el estudio genético del gen reparador correspondiente. Muchos de estos pacientes suelen ser erróneamente diagnosticados con PAF; por lo cual cuando no se encuentran mutaciones germinales en el gen APC o MUTYH en pacientes jóvenes con adenomas colónicos y/o CCR, debería considerarse el estudio genético de los genes reparadores.

Se sugieren, además de las medidas de vigilancia preestablecidas para pacientes con síndrome de Lynch: ecografía abdominal-renal anual +/- tomografía axial computada de tórax abdomen y pelvis anual, laboratorio completo con hemograma anual, videoendoscopia digestiva alta anual y estudio anual del intestino delgado mediante una video-cápsula. La edad de inicio de estas medidas y su eficacia son inciertas.





## 5.2 Síndromes de Poliposis

### 5.2.1 Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)

La poliposis Adenomatosa familiar es una enfermedad hereditaria multiorgánica caracterizada principalmente por la aparición de cientos a miles de pólipos adenomatosos colorrectales en sus formas clásicas (100-1000 pólipos colorrectales) y severas (más de 1000 pólipos) y secundariamente presenta manifestaciones extracolónicas variables.

Se produce por mutaciones germinales en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21-22) en el gen APC, cuya función normal es ser un gen supresor tumoral, siendo su función en el desarrollo de neoplasia la inhibición de la vía WNT. Se transmite en forma autosómica dominante y presenta una penetración cercana al 100%, por lo tanto los individuos que hereden la mutación desarrollarán la enfermedad en todos los casos y la degeneración carcinomatosa de una o más de estos adenomas es considerada inevitable si se deja la enfermedad liberada a su evolución natural, debido a esto se considera una de las enfermedades de alto riesgo para el desarrollo del CCR y el mejor modelo de prevención del CCR.

La mutación responsable, se detecta en el 70 al 90% de los casos por los métodos actuales. Alrededor del 15 al 40% de los pacientes con PAF clínica e histológicamente certificada no tienen antecedentes familiares, produciéndose los mismos por mutaciones de novo.

La incidencia de PAF es de alrededor de 1 en 7.000 a 1 en 10.000 nacidos vivos.

Esta enfermedad en su inicio es completamente asintomática. En distintas series, la edad media de aparición de síntomas intestinales (diarrea, mucorrea, proctorragia) fue de 21 años y la media de edad de aparición de CCR fue de 40 años, si los pacientes se rehusaban a la colectomía. Los adenomas colorrectales aparecen en la pubertad, siendo la media de edad alrededor de 16 años. Es importante destacar que 2/3 de los pacientes sintomáticos pueden presentar cáncer al momento de diagnóstico.

En los miembros de familias afectadas que no presentan evidencias endoscópicas de la enfermedad hasta los 45 años es improbable que a partir de entonces ésta aparezca, sin embargo, es conveniente el seguimiento hasta los 60 años por la posibilidad de los casos de "poliposis atenuada".

#### Metodología diagnóstica y pesquisa de poliposis

El diagnóstico de la poliposis adenomatosa es clínico - endoscópico (con confirmación histológica de los pólipos resecados en la colonoscopia), el diagnóstico definitivo dependerá del estudio genético y la posibilidad de hallar la mutación responsable la cual se detecta en el 70 al 90% de los casos por los métodos actuales.

Los pacientes que no tienen o no conocen sus antecedentes de PAF al ser sintomáticos, son generalmente derivados primero al servicio de coloproctología, donde la rectosig-



moideoscopia rígida, nos permitirá tener un diagnóstico de sospecha al encontrar pólipos rectales (luego se confirmará por la colonoscopia y la biopsia de dichas lesiones).

#### Pesquisa Endoscópica (videorrectosigmoideoscopia VRSC o rectosigmoideoscopia rígida RSC) (recomendación B)

Se debe realizar VRSC o RSC a todos los familiares de primer grado en forma anual a partir de los 10-12 años de edad hasta los 24 años, cada 2 años hasta los 34 años, cada 3 años hasta los 44 años y continuar cada 3 a 5 años hasta los 60 años, en aquellos en que se encuentren pólipos se debe completar con la colonoscopia y programar la cirugía. El estudio de todos los familiares de primer grado es mandatorio y debe incluir a los ascendientes.

Cuando conociendo la mutación familiar esta no es hallada en los descendientes el familiar no la heredó, por lo tanto el riesgo de padecer CCR es similar a la población general por lo que se realizarán fibrorectosigmoideoscopias a los 18, 25 y 35 años continuando luego con la pesquisa para la población general.

#### Pesquisa mediante estudio genético (recomendación B)

Si bien no hay en la actualidad ningún trabajo prospectivo controlado acerca de la utilidad del análisis genético en la pesquisa y seguimiento de las familias con PAF, su recomendación se basa en estudios observacionales y consensos de expertos.

En caso de contar con la posibilidad de realizar el test genético para determinar las mutaciones responsables de la PAF este debe realizarse en el contexto de un grupo de trabajo con experiencia en asesoramiento genético en oncología y en el soporte psicológico luego del mismo. Si bien en la actualidad se disponen de paneles para Poliposis Colónica que incluye la secuenciación completa del gen APC y de MUTYH (generalmente se realizan paneles por NGS – Next Generation Sequencing), en algunos centros se continua realizando la secuenciación completa del gen APC y la detección de las mutaciones frecuentes en el MUTYH (Y165C, G382D). El estudio se debe realizar en un primer momento a los pacientes con diagnóstico clínico histopatológico de PAF, si en ellos se halla la mutación, el estudio podrá realizarse al resto de los familiares en riesgo. Si no se hallan mutaciones patogénicas ni en el gen APC ni en el MUTYH, el test, se debe tomar como NO INFORMATIVO, por lo tanto no estará indicado realizarlo a los familiares en riesgo, debiendo en estos casos efectuar pesquisa endoscópica de la familia.





En aquellos casos en que se conoce la mutación familiar en el gen APC, el análisis podrá realizarse a todos los familiares en riesgo del caso índice, si en ellos se detecta la mutación desarrollaran invariablemente la enfermedad, mientras que si no la presentan tendrán el mismo riesgo que la población general de desarrollar CCR. En los niños el análisis genético se sugiere a partir de los 10-12 años, no se recomienda su implementación antes de esa edad ya que no cambiaría el manejo clínico.

Cuando el análisis genético no fuera posible de realizar porque no se encuentra disponible, o por no haber ningún familiar portador vivo o con diagnóstico clínico patológico de PAF también se realiza la pesquisa endoscópica de los individuos en riesgo.

### Manifestaciones extracolónicas:

Al ser una mutación germinal, la misma estará presente en todas las células del organismo lo que podrá dar lugar al desarrollo de manifestaciones extracolónicas. Entre los sitios más comúnmente afectados se encuentra el tracto digestivo alto (en especial el duodeno), los tejidos blandos (especialmente con el desarrollo de tumores desmoides), el hígado en los niños y la glándula tiroides.

La asociación de poliposis colónica a distintas manifestaciones extracolónicas en algunos casos llevan el nombre de quien los describió por primera vez, tal como el síndrome de Gardner (poliposis colónica asociada a afectación duodenal, hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina, osteomas y tumores de partes blandas – desmoides, quistes epidermoides) y síndrome de Turcot (poliposis colónica asociada a tumores del sistema nervioso central generalmente gliomas malignos o meduloblastomas), los cuales actualmente se sabe son variantes fenotípicas de la misma PAF.

### Pesquisa y Vigilancia del tracto digestivo alto

El desarrollo de adenomas duodenales en PAF alcanza al 90% de los casos, éstos tienden a localizarse rodeando la ampolla de Vater, y casi en el 50% de los casos una ampolla visiblemente normal puede ser adenomatosa, siendo el riesgo de cáncer periampular del 3 al 5%.

La pesquisa se realiza con endoscopia digestiva alta de visión frontal y de visión lateral a partir de los 20 años de edad. Para determinar el intervalo entre endoscopias se utiliza la estadificación de Spigelman (score de severidad duodenal), la cual tiene en cuenta el número, tamaño, la histología y el grado de displasia de las lesiones encontradas en el duodeno.

El tratamiento incluye: procedimientos endoscópicos con láser, electrocauterio, argón plasma o escisión con electrobisturí. Aquellos pólipos mayores a 1 cm, con alto grado de

displasia, ulceración o componente vellosos deben ser resecados. La resección local tiene un rol importante en el tratamiento de las lesiones grandes y /o con displasia severa. La indicación de duodenopancreatectomía radical para lesiones benignas es controvertida, pero es curativa para los cánceres tempranos.

**Tabla 7: Sistema de estadificación de Spigelman para afectación duodenal.**

Estadio	Puntos	Intervalo de Screening
0	0	4 años
I	1-4	2-3 años
II	5-6	1-3 años. Considerar terapéuticas endoscópicas, quimioprevención
III	7-8	6 meses a 1 año. Considerar terapéuticas endoscópicas, quimioprevención
IV	9-12	Evaluar conducta quirúrgica Seguimiento por expertos cada 3-6 meses Mucosectomía completa, duodenectomía con duodenopancreatectomía si la papila está involucrada.

**Tabla 8: Score de Spigelman modificado**

Puntaje	1	2	3
Número	1-4	5-20	>20
Tamaño (mm)	1-4	5-10	>10
Histología	Tubular	Tubulovellosos	Vellosa
Displasia	Bajo grado		Alto grado

A nivel gástrico, en la mayoría de los pólipos son de tipo glandulares fúndicos, siendo común la presencia de displasia focal en general no progresiva. Por este motivo una vigilancia especial o la cirugía sólo serían consideradas en casos de displasia de alto grado. Aquellos pólipos de tipo adenomatosos deben manejarse endoscópicamente si





fuera posible y en aquellos en los que no fueran resecables, presenten displasia de alto grado o cáncer invasor, la gastrectomía se encuentra indicada.

### Pesquisa y Vigilancia de intestino delgado

No existe consenso sobre el seguimiento del intestino delgado (yeyuno íleon). Solo estaría indicado en aquellos pacientes con Spigelman IV duodenal.

El desarrollo de carcinomas más allá del duodeno es un evento ocasional aún en pacientes con PAF la presencia de adenomas también es infrecuente, aumentando el riesgo cuando existe mayor afectación duodenal; si bien su real prevalencia es desconocida en los últimos años con el advenimiento de la enteroscopia con doble balón (EDB) y la endocápsula (EC), estudios con EC demuestran la presencia de pólipos yeyuno ileales en más del 787% de los pacientes. Su importancia clínica aun es incierta.

Si bien es infrecuente los pacientes con PAF y coloproctectomías con ileostomías definitivas pueden desarrollar adenocarcinoma a nivel del íleon exteriorizado, aunque aún continúa siendo muy discutida su etiopatogenia.

Si bien existe consenso en cuanto al control del reservorio ileal, el intervalo entre estudios variará de 6 meses a dos años dependiendo de los hallazgos. Una revisión publicada en el año 2013 (1975-2012) por Smith JC refiere 92 cánceres relacionados al reservorio ileal, aunque de ellos el 75% se desarrollan en la zona de transición y el 25% restante se desarrolla en la mucosa del reservorio ileal.

La presencia de adenomas en el reservorio varía del 6,7% al 73,9%, según distintos autores (evaluada por distintos métodos). Las únicas estimaciones significativas de la incidencia de adenomas en la bolsa ileal provienen de 10 estudios prospectivos los cuales demuestran que la incidencia de adenomas en el reservorio ileal aumenta con el tiempo de seguimiento. El riesgo parecería ser de 7 a 16% hasta los 5 años, 35 a 42% hasta los 10 años y del 75% luego de los 15 años.

### Tumores desmoides

Son tumores histológicamente benignos, pero que por su comportamiento y localización pueden comportarse como malignos (oclusión intestinal, compresión ureteral y o vascular), con una incidencia en PAF de 3.5 – 29%. Usualmente se presentan como masas de crecimiento lento que solo causan síntomas si involucran u obstruyen estructuras adyacentes.

Los tumores desmoides pueden ser extraabdominales, de la pared abdominal e intraabdominales. La mayoría de los asociados a PAF ocurren en el mesenterio del intestino delgado o en el retroperitoneo (80-95%).

En los tumores de la pared abdominal el tratamiento es la resección quirúrgica. No hay un tratamiento simple para los desmoides intraabdominales ya que la resección de ser posible tiene recidivas del 20 al 80%. En el año 2005 varios Registros enrolados en el

Grupo Colaborativo de las Américas de CCR formularon una clasificación de desmoides intraabdominales con el fin de mejorar el tratamiento (nivel de evidencia III):

**Tabla 9: Estadificación de tumores desmoides**

Estadio	Características	Conducta
I	Asintomáticos, Menores de 10 cm. de diámetro máximo Sin crecimiento	Antiinflamatorias no esteroideas- AINEs. Si son hallados durante una laparotomía y son fáciles de remover, la resección es una opción
II	Tumores poco sintomáticos, Menores de 10 cm. Sin crecimiento	Resecables con mínimas secuelas: resección Irresecables: tamoxifeno o raloxifeno asociado a AINEs
III	Moderadamente sintomáticos Con obstrucción intestinal u ureteral, Entre 10 - 20 cm , Crecimiento lento (menos de 50% del diámetro en 6 meses)	AINEs, tamoxifeno, raloxifeno y vimblastina/metotrexate; Si no responden:adriamicina/dacarbazina
IV	Síntomas severos, Más de 20 cm Crecimiento rápido, Con complicaciones con riesgo de vida (sepsis, perforación o hemorragia)	Quimioterapia antisarcoma, radiación y en casos de complicaciones resecciones quirúrgicas extremas

La pesquisa y seguimiento de esta manifestación debe realizarse por palpación abdominal anual; en caso de aparición de síntomas solicitar Resonancia o Tomografía computada. En pacientes con historia familiar de desmoides sintomáticos solicitar imágenes 1 a 3 años luego de la cirugía del colon y luego cada 5 a 10 años.

### Cáncer de tiroides

La incidencia de carcinoma no medular de tiroides en pacientes con PAF es de 1-12%, ubicándolo como el tumor maligno extraintestinal más frecuente en PAF. Es más frecuente en mujeres (10- 20 a 1), presentando un riesgo de 100 a 160 veces mayor que la población general. La variante más frecuente es la papilar aunque en 1994 Harach describe una nueva variante histológica: cribiforme morular. En el contexto de la PAF



estos tumores suelen ser multicéntricos y bilaterales por lo cual el tratamiento es la tiroidectomía total. El pronóstico es excelente, alcanzando tasas de supervivencia del 95% a los 10 años.

El control sugerido por los distintos grupos: es la palpación cuidadosa del cuello en forma anual acompañado de la realización de una ecografía tiroidea con el mismo intervalo, comenzando al final de la adolescencia. En aquellos pacientes en que se encuentren nódulos el especialista deberá evaluar la indicación de punción aspiración con aguja fina (evidencia nivel 4).

### Hepatoblastoma

El riesgo de hepatoblastoma en niños con PAF es de alrededor del 1%, mucho mayor que en la población general (1 en 100.000). Tienen mayor riesgo los niños menores de 5 años de edad aunque puede observarse hasta los 16, especialmente en aquellas familias con antecedentes de esta patología. Grupos de expertos sugieren la realización de palpación hepática, ecografía abdominal y dosaje de  $\alpha$ -feto proteína cada 3 a 12 meses desde el nacimiento y hasta los 5 años de edad. (Evidencia nivel 4).

### **Tabla 10: Resumen de las manifestaciones extracolónicas en PAF**

Órgano	Manifestaciones benignas (incidencia)	Manifestaciones malignas
Glándula adrenal	Adenoma	Carcinoma
Vía biliar	Adenoma papilar	Carcinoma
Sistema óseo	Osteomas, dientes supernumerarios, engrosamiento de la cortical de los huesos largos	Sarcoma osteogénico
Cerebro		Meduloblastoma, Glioblastoma
Duodeno	Adenoma (>90%)	Carcinoma (4 – 12 %)
Retina	Hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina	
Páncreas	Adenoma	Carcinoma
Hígado	Adenoma	Hepatoblastoma (1-2% generalmente alrededor de los 5 años de edad)

Piel	Quistes epidermoides	
Intestino delgado	Adenoma	Carcinoma
Tejidos blandos	Tumores desmoides (3,5-29%), lipomas, quistes sebáceos	
Tiroides	Adenoma	Carcinoma (1 – 12%)
Estómago	Pólipos glandulares fúndidos (27-73%) / adenomas	Carcinoma

### Indicaciones quirúrgicas de los pacientes con Poliposis adenomatosa familiar

El tratamiento de la PAF en sus formas clásicas y floridas es invariablemente quirúrgico, no encontrándose indicado el manejo endoscópico del colon en ningún caso. Una vez diagnosticada la enfermedad, en el momento en que aparecen los pólipos, se programará la cirugía, de acuerdo a las características clínicas de la enfermedad (recomendación B). En los enfermos que se encuentran en la segunda década de la vida y que presentan escasos pólipos menores de 5 mm la cirugía puede ser diferida, hasta períodos de recesos escolares o vacaciones laborales.

La cirugía consiste en la resección del colon o del colon y el recto, en el caso de que este último se hallara afectado.

### Tabla 11: Resumen indicaciones quirúrgicas en PAF

Tipo de Cirugía	Indicación
Colectomía total con ileorrectoanastomosis	Recto con menos de 20 pólipos
Coloproctectomía con reservorio ileal	Recto con más de 20 pólipos Recto con pólipos mayores a 3 cm o con presencia de displasia severa Historia familiar de desmoides Mutaciones entre los codones 1250 y 1464 Preferencia del paciente
Coloproctectomía con ileostomía definitiva	Tumores desmoides que impidan una anastomosis ileoanal Cáncer de recto que invade esfínteres Incontinencia anal severa Imposibilidad técnica de efectuar un reservorio

*\* Se recomienda en mujeres jóvenes en edad fértil que deseen ser madres, retardar lo más posible la coloproctectomía (siempre que no exista neoplasia o displasia de alto grado rectal), debido a que la disección pélvica ocasiona una disminución de la fertilidad.*



El momento para realizar la cirugía dependerá de la severidad de la afectación colorrectal, de la edad del paciente y de la actividad laboral o académica. Es preciso tener en cuenta no retrasar la cirugía en aquellos pacientes sintomáticos, ya que 2/3 de ellos presentan adenocarcinoma al momento del diagnóstico.

Luego de la colectomía se debe realizar control del recto remanente cada 6 meses a 1 año dependiendo de los hallazgos, en aquellos pacientes en los que se efectuó una coloproctectomía con reservorio ileal, los controles endoscópicos del mismo deben realizar cada 1 a 3 años.

### 5.2.2 Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA)

La PAFA es una variante fenotípica de la PAF, que se produce por mutaciones en el gen *Apc*, localizadas en el extremo 5' y 3' y en zonas del exón 9. Esta variante se caracteriza por presentarse con menos de 100 pólipos adenomatosos colorrectales a predominio del colon derecho y de aparición a edad más tardía tanto en relación a los pólipos como al CCR (diez años después que en las formas clásicas). Este fenotipo suele observarse en el 8 % de las familias con PAF.

#### **Criterios clínicos de diagnóstico para PAFA:**

- 2 individuos afectados con 10 a 99 adenomas colorrectales mayores de 30 años
- 1 individuo afectado con 10 a 99 adenomas colorrectales mayor de 30 años que tenga 1 familiar de 1° grado con CCR
- Ambos sin familiares con más de 100 pólipos antes de los 30 años

La pesquisa endoscópica en familias con PAFA debe comenzar a los 20 años de edad y continuar con un intervalo de cada 2 - 5 años. El estudio de elección es la videocolonoscopia dada la frecuencia de lesiones en el colon derecho que presentan estos pacientes.

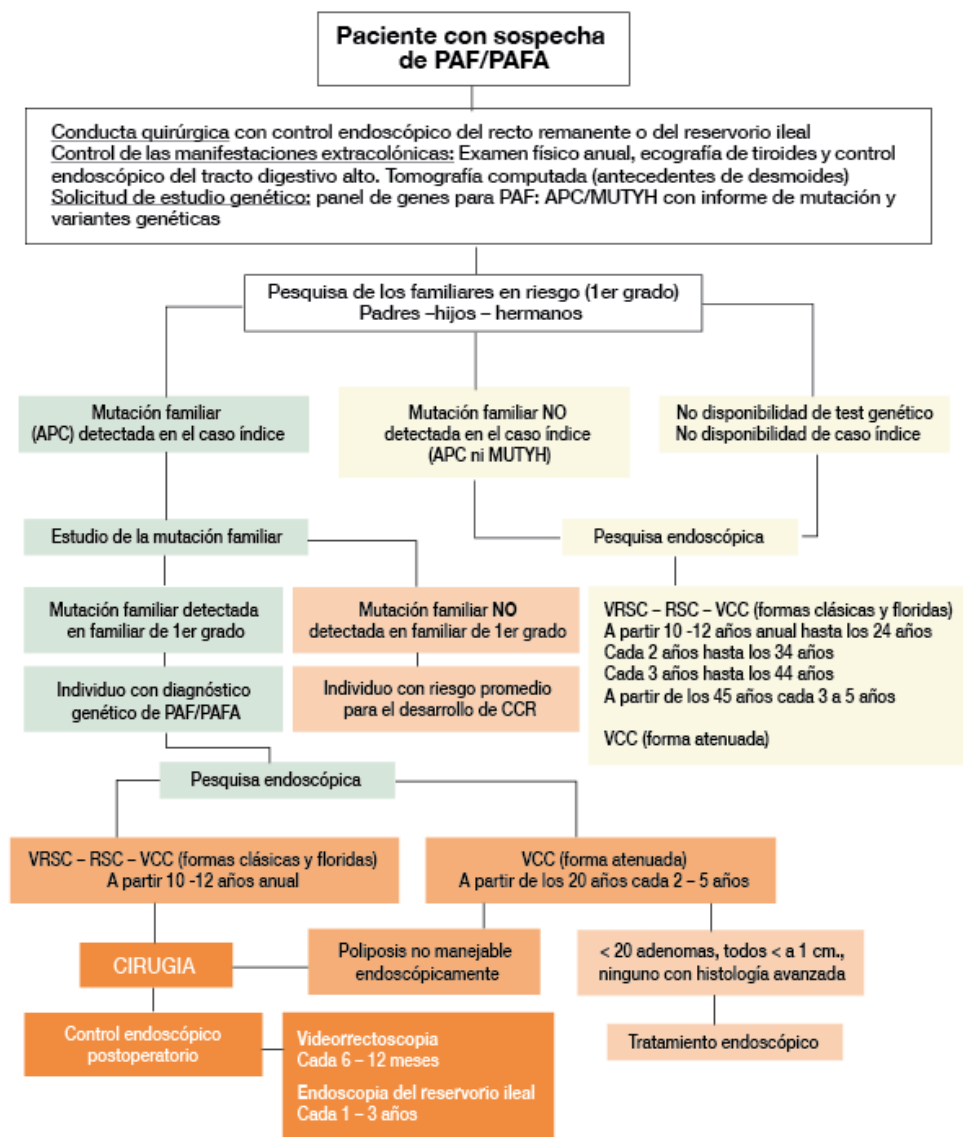
En aquellos pacientes menores de 21 años, con una carga de adenomas pequeña, esto es: adenomas en número menor a 20, todos menores a 1cm y sin histología avanzada, la indicación es la polipectomía endoscópica con controles colonoscópicos en forma anual o bienal. En individuos mayores de 21 años con carga de adenomas pequeña el tratamiento continúa siendo resección endoscópica y control, aunque se evalúa la cirugía, especialmente en paciente sin adherencia al seguimiento.

En aquellos casos en que no se pueda realizar la resección endoscópica de todos los pólipos, cuando exista afectación colónica severa o existan dificultades para la realización de colonoscopias, la colectomía total con ileorrectoanastomosis se encuentra indicada. Si el recto presenta una afectación profusa, la coloproctectomía con reservorio ileal es la cirugía de elección.

La pesquisa de las manifestaciones extracolónicas incluye: el examen físico anual, el examen tiroideo anual y el estudio del tracto digestivo.



## Algoritmo diagnóstico – terapéutico en PAF/PAFA





### 5.2.3 Síndrome de poliposis asociada a MUTYH (MAP)

Esta forma de poliposis se produce por mutaciones en el gen MUTYH (siendo las mutaciones más frecuentemente halladas Y165C y G382D), el cual se transmite mediante una herencia autosómica recesiva. Desde el punto de vista clínico es difícil de diferenciar de las PAF ligada a mutaciones del gen Apc.

Desde el punto de vista clínico se puede presentar como una PAFA o una poliposis clásica con 100 a 500 adenomas, pudiendo presentar también las mismas manifestaciones extracolónicas que la PAF, aunque también se han descrito un riesgo incrementado para otros tumores como: cáncer de ovario, vejiga, piel y mama.

El riesgo de CCR es más elevado que en la población general, siendo más frecuente en el colon derecho, con una edad media de aparición a los 45 años.

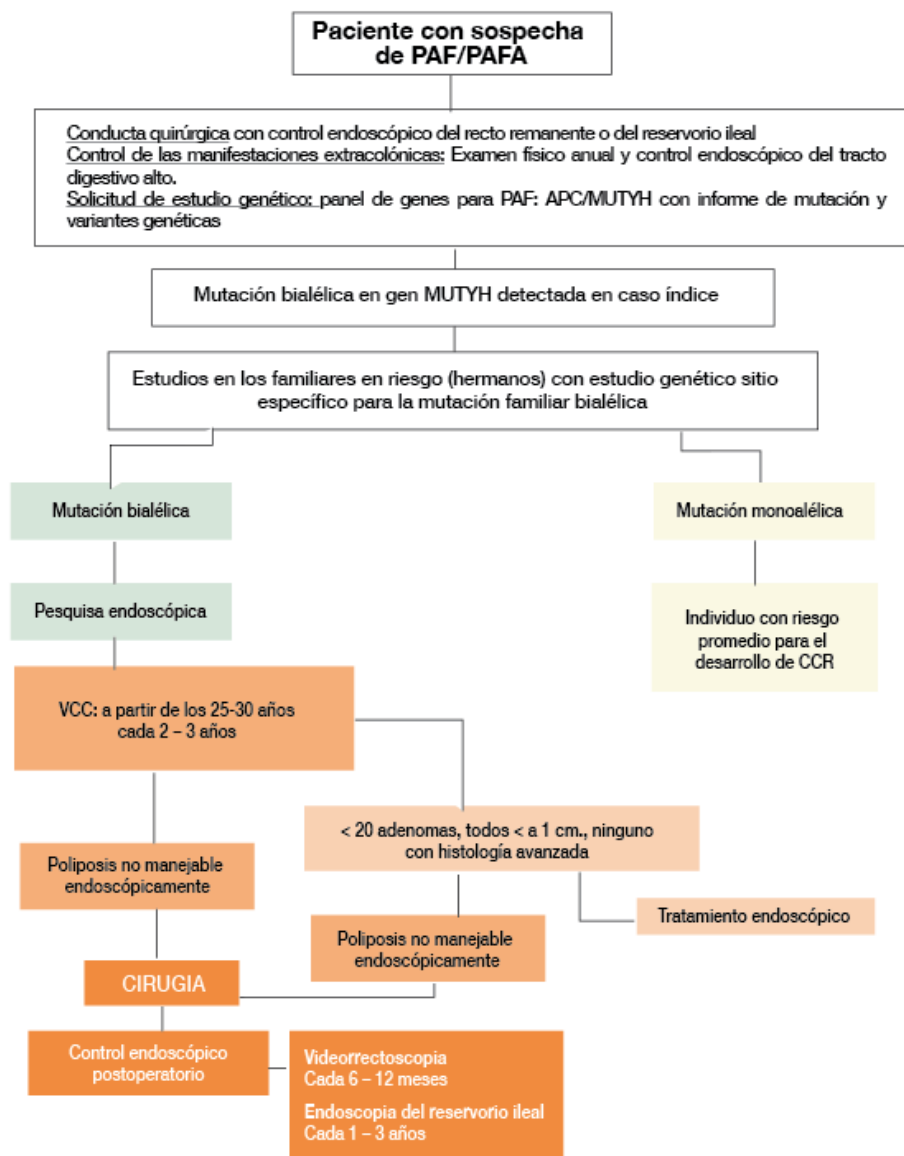
#### Vigilancia en pacientes con MAP: portadores del gen MUTYH mutado (bialélicas)

En aquellas familias con MAP con mutación heredada se deberán efectuar videocolonoscopias cada 2 años a partir de los 20 años y se indicará la cirugía cuando aparezcan pólipos en un número en que no puedan ser resecaados en forma endoscópica o se asocie a la presencia de cáncer o displasia de alto grado.

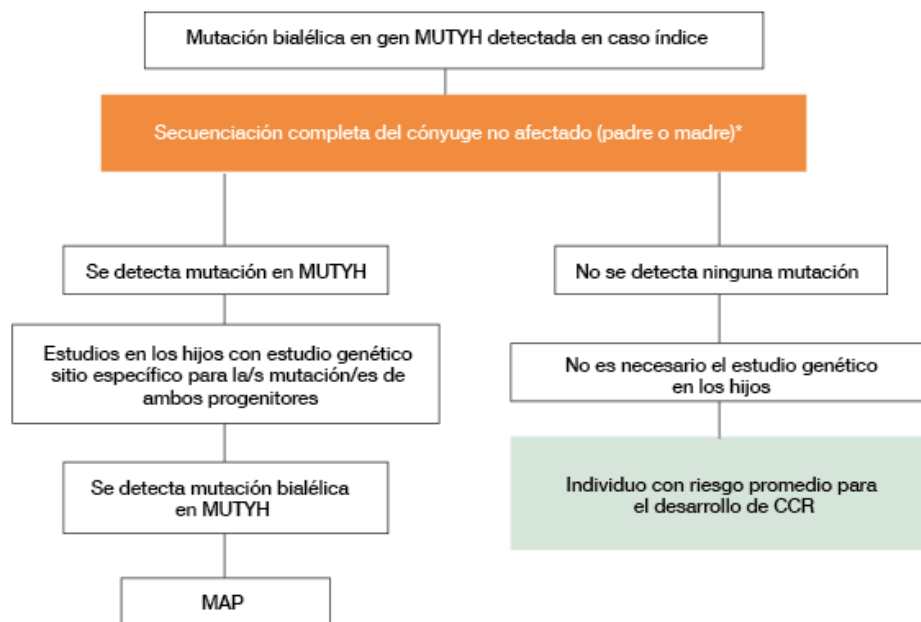
En relación a la pesquisa de manifestaciones extracolónicas, se encuentra indicado el examen físico anual y endoscopia digestiva alta a partir de los 30-35 con intervalo entre estudios según los hallazgos (score de Spigelman)

Al ser una entidad de diagnóstico molecular y no poder certificar que se trata de una poliposis asociada a MYH, si no se halla la mutación, no se puede realizar el diagnóstico diferencial de certeza de una PAF clásica o atenuada por lo cual a estas familias se recomienda la pesquisa con la pesquisa realizada en PAF o PAFA según el fenotipo.

## Algoritmo diagnóstico – terapéutico en MAP







\* Ante la imposibilidad o la negativa del cónyuge no afectado a realizarse el estudio se debe realizar la secuenciación completa del gen MUTYH en los hijos. En lugares con mutaciones frecuentes para MUTYH, comenzar estudiando los sitios de dichas mutaciones.

## 5.2.4 Síndrome de poliposis Juvenil (PJ)

Enfermedad hereditaria que se transmite en forma autosómica dominante, producida mutaciones germinales en alguno de los siguientes genes: SMAD4 (cromosoma 18q1.1), BMPR1A (cromosoma 10q22-23), ENG (cromosoma 9q 4.1) y PTEN. Alrededor del 50% de los casos se producen por mutaciones en los dos primeros genes. Se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, siendo su edad de aparición variable, usualmente en la 1 y 2 década de la vida. Esta enfermedad presenta un riesgo de desarrollar CCR del 9 al 70%; encontrándose también un mayor riesgo de desarrollar cáncer en estómago (21%), páncreas y duodeno e intestino delgado. Cuando las mutaciones se producen en el gen SMAD4 la poliposis juvenil, se asocia a telangiectasia hereditaria hemorrágica (THH) (Síndrome de Osler Weber Rendú).

Si la familia es portadora de una mutación patogénica en el gen SMAD 4, el análisis en busca de dicha mutación debe ser realizado a los hijos dentro de los primeros 6 meses de vida, debido al riesgo de THH.

#### Criterios diagnósticos:

- Al menos 3 a 5 pólipos juveniles rectocolónicos
- O múltiples pólipos juveniles en el tracto gastrointestinal
- O cualquier número de pólipos juveniles y una historia familiar de poliposis juvenil

#### Pesquisa y vigilancia en Poliposis Juvenil

El test genético debe realizarse al paciente portador de poliposis juvenil y en caso donde se ha identificado la mutación, realizarlo a los familiares en riesgo. La pesquisa endoscópica se reserva para los portadores de la mutación y para aquellas familias en que la mutación no es conocida.

En los pacientes portadores de la mutación o en los afectados por la enfermedad la pesquisa debe continuar hasta los 70 años. En contraste para los individuos en riesgo la misma deberá continuarse hasta los 35 a 40 años. Si bien no hay un consenso establecido para la óptima pesquisa y seguimiento de los individuos asintomáticos en riesgo o para la vigilancia o manejo clínico de los pacientes con este síndrome, autores como Steven Aretz y Lynch recomiendan:

**Colonoscopia desde los 10 a 15 años de edad anualmente si no hubo exéresis endoscópica de todos los pólipos, ó cada 2-3 años si no se encontraron pólipos.**

En aquellos casos en que no se pueda realizar control endoscópico por el número o el tamaño de los pólipos, cuando los pólipos presenten cambios adenomatosos o displasia de alto grado, en individuos con poliposis colónica sintomática o con historia familiar la colectomía total profiláctica, se encuentra indicada. Si el recto se encuentra afectado en manto la cirugía deberá ser la coloproctectomía con reservorio ileal.



## Pesquisa de las manifestaciones extracolónicas:

- Endoscopia digestiva alta desde los 10 a 15 años de edad, anual si hay pólipos o si no hubiera repetir cada 2 a 3 años.
- Evaluar posibles malformaciones vasculares, monitorear con valores de laboratorio y síntomas abdominales. Comenzar dentro de los primeros 6 meses de vida con la vigilancia de estas malformaciones vasculares asociadas a THH.
- Examen clínico y ultrasónico de glándula tiroides desde la adolescencia.
- Autoexamen mamario mensual y examen clínico cada 6 a 12 meses.
- Aún no existen lineamientos firmes con respecto a la pesquisa y seguimiento de intestino delgado, podría realizarse tránsito de intestino delgado o cápsula endoscópica desde los 25 años de edad, pero no hay recomendaciones definidas, así como tampoco para la prevención del cáncer de páncreas.

## Tabla 12: Resumen de la vigilancia indicada en Síndrome de Poliposis Juvenil

Órgano (% de riesgo)	Inicio	Estudio
Colon (9-70%)	10 – 15 años	Colonoscopia anual si hay pólipos, sino cada 2 – 3 años
Estómago (21% en pacientes con pólipos múltiples)	10 – 15 años	Endoscopia alta anual si hay pólipos, sino cada 2 – 3 años
Telangiectasia hereditaria hemorrágica (HHT)	Dentro de los primeros 6 meses de vida	En individuos con mutaciones en el gen SMAD 4, buscar lesiones vasculares asociados a HHT

### 5.2.5 Síndrome de Peutz Jeghers (PJS)

El Síndrome de Peutz Jeghers es una poliposis gastrointestinal hereditaria, que se transmite con patrón de herencia autosómico dominante. Se produce por mutaciones germinales en el brazo corto del cromosoma 19 – 19p13.3 en el gen LKB1 – STK11. Se presenta en 1 de cada 150.000 / 200.000 nacidos vivos. La mutación se identifica en el 80 al 90 % de los casos. El riesgo de CCR es de aproximadamente del 30 al 40 %.

Se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos hamartomatosos gastrointestinales y pigmentación melánica de piel y mucosas.

Este síndrome presenta una mayor predisposición a desarrollar neoplasias tanto intestinales como extraintestinales.

En general el diagnóstico se sospecha por la clínica ya que estos pacientes suelen presentar complicaciones relacionadas con los pólipos intestinales, con episodios recurrentes de dolor abdominal resultante de la intususcepción de los pólipos ubicados en el intestino delgado, los cuales pueden reducirse espontáneamente o dar lugar a oclusiones de intestino delgado que requieren resolución quirúrgica. Menos frecuentemente los pacientes pueden presentar sangrado rectal o melena. Siendo frecuente la presencia de anemia. Los sitios más frecuentes de malignización intestinal son el colon y el recto (39%), seguido del duodeno, el estómago (29%) y el páncreas.

Dentro de las neoplasias extraintestinales se destacan: el cáncer de pulmón (15-17%), el cáncer de mama, el tumor de ovario de la cuerda sexual con túbulos anulares (SCTAT) (18-21%), el adenoma maligno de útero (adenocarcinoma bien diferenciado de endocervix, 10%), tumor mucinoso de ovario y el tumor de células de Sertoli, siendo el de mayor riesgo el cáncer de mama con un 45 a 50%.

El diagnóstico clínico de Síndrome de Peutz Jeghers puede ser realizado si un individuo cumple dos o más de los siguientes criterios (NCCN).

- Dos o más pólipos hamartomatosos de tipo Peutz Jeghers en el intestino delgado
- Hiperpigmentación mucocutánea en boca, labios, nariz, ojos, genitales o dedos
- Historia familiar de Síndrome de Peutz Jeghers



### Pesquisa y vigilancia endoscópica en pacientes

La pesquisa es recomendada para individuos con rasgos clínicos y/o en aquellos con mutación conocida.

- Análisis de sangre con evaluación de función hepática y examen clínico anual.
- Endoscopia digestiva alta a partir de la adolescencia y luego cada 2 – 3 años.

• Colonoscopia a partir de la adolescencia. Si se detectan pólipos los exámenes deben repetirse cada 2-3 años hasta los 50 años de edad. Si no se detectan pólipos repetir a los 18 años de edad, y en caso de aparición de síntomas realizarlo antes. A partir de los 50 años de edad cada 1 o 2 años, por el aumento del riesgo de CCR a partir de esta edad



En aquellos casos en que no se pueda realizar control endoscópico por el número o el tamaño de los pólipos, cuando los pólipos presenten cambios adenomatosos o displasia de alto grado, en individuos con poliposis colónica sintomática o con historia familiar la colectomía total se encuentra indicada.

- Exámen de intestino delgado con enterotomografía o enterorresonancia o video cápsula endoscópica comenzando a la edad de 8 o 10 años. Debe repetirse según hallazgos y luego cada 2-3 años o antes si aparecen síntomas. Si no hay pólipos en el estudio inicial, el examen debe repetirse a los 18 años o antes si aparecen síntomas, repitiéndolo cada 3 años. Otra alternativa es el examen de intestino delgado con tránsito con bario.

En aquellos pacientes que presenten pólipos mayores de 1 cm. o sintomáticos, la polipectomía endoscópica se encuentra indicada. Cuando existan pólipos grandes en intestino delgado la cirugía puede estar indicada (siempre con enteroscopia intraoperatoria).

- En varones realizar examen anual testicular desde los 10 años de edad. Ante alguna anomalía realizar ultrasonografía testicular.

- En mujeres realizar pesquisa para cáncer de cuello uterino comenzando a los 18 – 20 años de edad y repitiéndolo cada 2 a 3 años, con examen pélvico anual y PAP. Algunos grupos sugieren pesquisa de cáncer de ovario usando CA125 y ultrasonido transvaginal.

- Se recomienda examen clínico semestral desde los 25 años, mamografía o resonancia magnética de mama anual entre los 25 y 50 años, mamografía desde los 50 años cada 1 a 3 años.

- Se recomienda colangiografía o eco endoscopia cada 1 – 2 años, a partir de los 30 -35 años, para la pesquisa de cáncer de páncreas.

Los familiares de 1º grado de pacientes con Síndrome de Peutz Jeghers deben ser evaluados anualmente desde su nacimiento con examen físico y observar la presencia de manchas melánicas, o de pubertad precoz. En varones buscar tumores testiculares. En caso de contar con el análisis genético este debe realizarse siempre al caso índice afectado.

De hallar la mutación responsable el estudio genético debe ofrecerse a todos los familiares de primer grado a partir de los 8 años de edad.



Órgano (% de riesgo)	Inicio	Estudio
Colon (30-40%)	Adolescencia	Cada 2 – 3 años
Estómago (29%)	Adolescencia	Endoscopia alta cada 2 – 3 años
Mama	25 años	Mamografía y RMN mama anual Examen clínico cada 6 meses
Estómago (21% en pacientes con pólipos múltiples)	10 – 15 años	Endoscopia alta anual si hay pólipos, sino cada 2 – 3 años
Intestino delgado (13%)	8 -10 años	Enterotomografía o Enterorresonancia según hallazgos y luego cada 2-3 años o antes si aparecen síntomas
Páncreas (11-36%)	30 -35 años	Colangiiorresonancia o ecoendoscopia cada 1 – 2 años
Ovario (18 – 21%), cérvix (10%), Útero (9%)	18 – 20 años	Examen pélvico anual y PAP
Testículos	10 años	Examen testicular anual y observación de aparición de síntomas femenizantes

RMN: resonancia magnética nuclear

## 5.2.6 SÍNDROMES DE TUMORES HAMARTOMATOSOS ASOCIADOS A PTEN

**5.2.6.1 Síndrome de Cowden:** síndrome de transmisión autosómica dominante caracterizado por múltiples lesiones hamartomatosas y neoplasias de origen endodérmico, mesodérmico y ectodérmico que afectan a diversos sistemas y órganos.

Lesiones mucocutáneas: especialmente en piel (pápulas faciales, queratosis acra, fibromas escleróticos múltiples), membranas mucosas (papilomatosis de la mucosa oral).

Anormalidades tiroideas: localización extra cutánea más frecuente: siendo el bocio y los adenomas las lesiones más comunes. El adenocarcinoma folicular de tiroides ha sido reportado en el 3 al 12% de los pacientes.

Anormalidades mamarias: el carcinoma de mama es el tumor maligno más frecuente, es usualmente bilateral y de tipo ductal.

Pólipos gastrointestinales: ocurren en el 40 al 70% de los pacientes.



**Anormalidades mamarias:** el carcinoma de mama es el tumor maligno más frecuente, es usualmente bilateral y de tipo ductal.

**Pólipos gastrointestinales:** ocurren en el 40 al 70% de los pacientes.

Puede incluir manifestaciones a nivel del S.N.C. como macrocefalia, gangliocitoma de cerebelo y algunas veces retardo mental.

**5.2.6.2 Síndrome de Bannayan – Riley – Ruvalcaba (SBRR):** Síndrome congénito que se caracteriza por macrocefalia, disfunción cognitiva y motora, lipomas viscerales y subcutáneos, hemangiomas, manchas pigmentarias peneanas y pólipos de tipo juvenil en el colon. No ha sido documentado aún un incremento del riesgo para CCR.

### **Criterios de estudio molecular en Síndrome de Cowden**

**Individuo perteneciente a familia con mutación en *PTEN* conocida**

**Individuo con historia personal de:**

- Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba
- Enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto
- Macrocefalia y espectro autista
- Dos o más triquilemomas diagnosticados por biopsia
- Dos o más criterios mayores (uno de ellos macrocefalia)
- Tres o más criterios mayores sin macrocefalia
- Un criterio mayor y tres menores
- Cuatro o más criterios menores

**Individuo en riesgo con un familiar con diagnóstico de Cowden en quien el estudio molecular no ha sido realizado, que presente lo siguiente:**

- Un criterio mayor cualquiera
- Dos criterios menores

*Adaptado de National Comprehensive Cancer Network ([www.nccn.org/Guidelines](http://www.nccn.org/Guidelines)).*



## Crterios Clnicos de Sndrome de Cowden

### CRITERIOS MAYORES

Lesiones mucocutneas:

- Triquilemoma
- Queratosis palmoplantar mltiple
- Papilomatosis oral extensa
- Ppulas faciales mltiples
- Pigmentacin macular peneana

Macrocefalia (mayor percentilo 97)

Cncer de Endometrio

Carcinoma tiroideo no medular

Hamartomas o ganglioneuomas intestinales mltiples

### CRITERIOS MENORES

- Otras lesiones tiroideas (adenomas, bocio, nódulos)
- Retraso mental (IQ menor 75)
- Desorden de espectro autista
- Hamartoma o ganglioneuroma intestinal nico
- Enfermedad fibroqística la mama
- Lipomas
- Fibromas
- Cncer renal
- Fibromatosis uterina

Adaptado de National Comprehensive Cancer Network ([www.nccn.org/Guidelines](http://www.nccn.org/Guidelines))



Tanto el Síndrome de Cowden como el SBRR presentan una alteración en el brazo largo del cromosoma 10 (10q21-23) en el gen PTEN.

### 5.3 Síndrome de Poliposis Serrata

La Poliposis Hiperplásica/Serrata es un raro síndrome cuya incidencia es de alrededor de 1:100.000. Presenta un riesgo incrementado para el desarrollo de CCR, variando de 0 a 50%, se ha reportado que en series pequeñas la frecuencia de CCR fue mayor al 69% mientras que en las grandes series fue del 37%; aunque aún el riesgo si bien es mayor continúa siendo indefinido. Además parecería existir un riesgo incrementado para el desarrollo de CCR en los familiares de 1er grado de pacientes con diagnóstico de poliposis serrata. Boparay y cols han encontrado un incremento del riesgo relativa de 5.4 en los familiares de 1er grado.

Su diagnóstico clínico, y debe ser considerada cuando un individuo presenta al menos uno de los siguientes criterios empíricos (Organización Mundial de la Salud (OMS):

- Al menos 5 pólipos serratos proximales al colon sigmoideo, con dos o más de ellos mayores a 1 cm
- Cualquier número de pólipos serratos proximales al colon sigmoideo en individuos que tienen un familiar de 1er grado afectado de poliposis serrata
- Más de 20 pólipos serratos de cualquier tamaño, pero distribuidos en todo el colon

**Nomenclatura:** dentro de poliposis serrata se incluirán para el conteo de las lesiones pólipos hiperplásicos, adenomas/pólipos serratos sésiles, adenomas serratos tradicionales. Se describen 2 variantes clínicas:

**1- Tipo 1:** poliposis adenomatosa serrata con la presencia de distintos tipos de pólipos hiperplásicos (lesiones serratas sésiles, adenoma serrato tradicional, pólipos mixtos o lesión serrata con displasia, pólipos hiperplásicos y adenomas convencionales. Esta se asocia a importante riesgo de CCR.

**2- Tipo 2:** poliposis hiperplásica/serrata, la cual comprende pequeños pólipos hiperplásicos clásicos ( $\leq$  a 5 mm), con bajo riesgo de malignidad.

Síndrome de Jass: variante de poliposis serrata familiar, descrita en el año 2005. Familias con predisposición hereditaria a desarrollar CCR por la vía serrata, puede presentar IMS y frecuentemente se asocia a mutaciones somáticas del gen BRAF en el tumor y presencia de pólipos adenomatosos y serratos. Se ha ligado este síndrome a mutaciones en el cromosoma 2 (2q32.2-q33.3).

### 5.9.1 Vigilancia

Una vez identificado el paciente se debe indicar la colonoscopia del mismo y la evaluación de la familia, considerando en riesgo a los familiares de 1º grado, quienes deberán comenzar la pesquisa a los 40 años de edad ó 10 años antes de la edad del caso índice en el caso de que padezcan CCR al momento del diagnóstico o a la edad del caso más joven diagnosticado si dicho caso no presentará CCR. Los padres o hermanos mayores deberán realizarse la colonoscopia cuando se hace el diagnóstico en el caso índice. Repitiéndola cada 1 – 3 años en caso de encontrar pólipos y cada 5 años si no se encontraran lesiones polipoides en el estudio de base. (Recomendación I)

En aquellos pacientes que al momento del diagnóstico presenten un CCR asociado, se los debe estadificar de la misma manera que se realiza con el cáncer esporádico.

No requiere otro tipo de estudios complementarios.

Algunos autores como Pohl sugieren que el uso de cromoendoscopia incrementa significativamente la tasa de detección de pólipos, tanto de adenomas planos como de lesiones serratas. Asimismo el uso de NBI puede predecir la histología de los pólipos en tiempo real con buena precisión.

En esta entidad las recomendaciones se basan en opiniones de expertos.

### 5.9.2. Cirugía

En este grupo el tratamiento es la resección endoscópica de todos los pólipos mayores o iguales a 5 mm, dependiendo el intervalo, del número y tamaño de los pólipos (1 a 3 años). Se debe considerar la colectomía si el tratamiento o el seguimiento endoscópico es inadecuado, o si existe displasia de alto grado. Aunque se sugiere considerar la colectomía total, aún no existe un fuerte aval para elegir entre esta y una resección segmentaria.

## Bibliografía

### Síndrome de Lynch

1. Aarnio M, Mecklin J, et al. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) síndrome. *Int J Cancer* (1995): 430-33.
2. Aarnio M, Sankila R, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* (1999): 214-18.
3. Balmaña J, Castells A, et al. Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncology* (2010): 78-81.
4. Baudhuin L, Burgart L, et al. Use of microsatellite instability and immunohistochemistry testing for the identification of individuals at risk for Lynch syndrome. *Familial Cancer* (2005): 255-265.



5. Boland C, Thibodeau S, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* (1998); 5248-5257.
6. Bolufer Gilabert P, Cuevas Cuerda D, et al. Guía de práctica clínica en cáncer hereditario. Plan oncológico Comunitat Valenciana (2009): 61-77.
7. Burn J, Bishop T, et al. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* (2008): 2567-78.
8. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, Eccles D, Evans DG, Maher ER, Bertario L, Bisgaard ML, Dunlop MG, Ho JW, Hodgson SV, Lindblom A, Lubinski J, Morrison PJ, Murday V, Ramesar R, Side L, Scott RJ, Thomas HJ, Vasen HF, Barker G, Crawford G, Elliott F, Movahedi M, Pylvanainen K, Wijnen JT, Fodde R, Lynch HT, Mathers JC, Bishop DT; on behalf of the CAPP2 Investigators. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011. Oct 27.
9. Burt R, Giardiello F, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colorectal Cancer Screening (2011):
10. Byers T, Levin B, Rothenberger D, Dodd GD, Smith RA. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. American Cancer Society Detection and Treatment Advisory Group on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin.* 1997;47:154
11. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology.* 2000;119:837
12. Cairns S, Scholefield J, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* (2010): 666-689.
13. Chao E, Velasquez J et al. Accurate classification of MLH1/MSH2 missense variants with multivariate analysis of protein polymorphisms-mismatch repair (MAPP-MMR). *Human mutation* (2008): 852-860.
14. Daley D, Lewis S, Platzer P, et al. Identification of susceptibility genes for cancer in a genome-wide scan: results from the colon neoplasia sibling study. *Am J Hum Genet* 2008;82:723
15. De Jong A, Hendriks Y, et al. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology* (2006): 665-71.
16. Desai T, Barkel D. Syndromic Colon Cancer: Lynch Syndrome and Familial Adenomatous Polyposis. *Gastroenterol Clin N Am* 37 (2208): 47-72.
17. Dermitzakis ET, Clark AG. Genetics. Life after GWA studies. *Science* 2009;326(5950):239 1779
18. De Vos M, Hayward B, et al. PMS2 mutations in childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* (2006): 358-61.
19. Dove-Edwin I, Boks D, et al. The outcome of the endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* (2002): 1708-12.

20. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ*. 2005;331:1047
21. Durno C, Aronson M, et al. Family history and molecular features of children, adolescents, and young adults with colorectal carcinoma. *Gut* (2005): 1146-50
22. Dunlop MG, Campbell H. Screening for people with a family history of colorectal cancer. *BMJ* 1997;314:
23. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:1669
24. Geary J, Sasieni P. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Fam Cancer* (2008): 163-
25. Genetic Cancer Risk assessment and Counseling: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Gen Couns* 2004 (13) 72.
26. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology* 2003;124: 1574
27. Hampel H, Frankel W, et al. Screening for the Lynch Syndrome (hereditary non polyposis colorectal cancer. *N Eng J Med* (2005): 1851-1860.
28. Herkert J, Niessen R, et al. Paediatric intestinal cancer and polyposis due to bi-allelic PMS2 mutations: case series, review and follow-up guidelines. *Eur J Cancer* (2011): 965-982.
29. Houlston RS, Murday V, Harocopos C, et al. Screening and genetic counselling for relatives of patients with colorectal cancer in a family cancer clinic. *BMJ* 1990;301:366
30. Jarvinen H, Aarnio M, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterol* (2000): 829-834.
31. Jong A, Hendriks Y, et al. Decrease in mortality in Lynch Syndrome families because of surveillance. *Gastroenterol* (2006): 665-671.
32. Jenkins M, Baglietto L, et al. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2006): 489-498.
33. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2992
34. Julié C, Trésallet C, et al. Identification in daily practice of patients with Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer): Revised Bethesda guidelines-based approach versus molecular screening. *Am J Gastroenterol* (2008): 2825-2835
35. Koornstra J, Kleibeuker J, et al. Small-bowel cancer in Lynch syndrome: is it time for surveillance? *Lancet Oncol* (2008): 901-5.
36. Koornstra J, Mourit's M, et al. Magement of extracolonic tumours in patients with Lynch Syndrome. *Lancet Oncol* (2009): 400-408.
37. Lindor N, Petersen G, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* (2006): 1507-17.





38. Lynch HT, Chapelle de la A. Hereditary Colorectal Cancer. *N Engl J Med* (2003): 919-932.
39. Mitchell RJ, Campbell H, Farrington SM, et al. Prevalence of family history of colorectal cancer in the general population. *Br J Surg* 2005;92:1161
40. Myrhoj T, Andersen M, et al. Surveillance for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. *Fam Cancer* (2008): 303-307
41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology: colorectal cancer screening. V.1.2011. Available at: <http://www.nccn.org>
42. Noe M, Schroy P, Demierre MF, Babayan R, Geller AC. Increased cancer risk for individuals with a family history of prostate cancer, colorectal cancer, and melanoma and their associated screening recommendations and practices. *Cancer Causes Control*. 2008;19: 1
43. Offit K, Thom P. Ethical and Legal Aspects of Cancer Genetic Testing. *Sem Oncol* 2007
44. Park Y, Shin K, et al. Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res* (2000): 2994-98.
45. Piñol V, Castells A, et al. Accuracy of the revised Bethesda guidelines microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary non polyposis hereditary colorectal cancer. *JAMA* (2005): 1986-1994.
46. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, et al. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* (2006): 821-24.
47. Rijcken F, Mourits M, et al. Gynecologic surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* (2003): 74-80.
48. Rodriguez-Bigas M, Boland C, et al. Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer
49. Schmeler K, Lynch H, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* (2006): 261-69.
50. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1618
51. South C, Hampel H, et al. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer* (2008): 277-81.
52. Stephenson BM, Finan PJ, Gascoyne J, et al. Frequency of familial colorectal cancer. *Br J Surg* 1991;78:1162
53. Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* for (1997): 1758-1762.
54. Tenesa A, Dunlop MG. New insights into the aetiology of colorectal cancer from genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 2009;10:353
55. Tenesa A, Farrington SM, Prendergast JG, et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. *Nat Genet* 2008;40:631
56. Umar A, Boland C, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* (2004): 261-268

57. Vasen F, Medin J, et al. The International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* (1991): 424.
58. Vasen H, Watson P, et al. The epidemiology of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* (1994): 1675-78.
59. Vasen F, Watson P, et al. New clinical criteria for hereditary colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* (1999): 1453-1456.
60. Vasen H, Moslein G. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer). *J Med Genet* (2007): 353-362
61. Vos tot Nederveen Cappel W, Nagengast F, et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* (2002): 1588-1594.
62. Vos tot Nederveen Cappel W, Buskens E, et al. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* (2003): 1752-1755.
63. Watson P, Vasen H, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J cancer* (2008): 444-49.
64. Webb E, Broderick P, Lubbe S, Chandler I, Tomlinson I, Houlston RS. A genome-wide scan of 10 000 gene-centric variants and colorectal cancer risk. *Eur J Hum Genet* 2009;17: 1507
65. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544
66. Wimmer K, Etzler J. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome: have we so far seen only the tip of an iceberg? *Hum Genet* (2008): 105-22

### Síndromes de poliposis

1. Al Sukhni W; Aronson M; Galliger S. Hereditary colorectal cancer síndromes: Familial adenomatous polyposis and Lynch síndrome. *Surg Clin N Am* 2008;88:819-844
2. Aretz Stefan. The Differential Diagnosis and Surveillance of Hereditary Gastrointestinal Polyposis Syndromes. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(10):163-173
3. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. Guías de prevención del CCR. Actualización 2009
4. Attard TM; Lynch HT. Diagnosis and Management Issues in Pediatric Patients with gastrointestinal polyyps. *Practical Gastroenterology* 2003 57-72
5. Augestad KM, Lindsetmo R, Stulberg J, et al. International Preoperative Rectal Cancer management: Staging Neoadjuvant Treatment, and Impact of Multidisciplinary Teams. *World J Surg* 2010;34:2689-2700.





6. Beggs AD; Hodgson SV. The genomics of colorectal cancer: State of the art. *Current Genomics* 2008;9:1-10
7. Bonis P, Ahnen D, Axell L. Familial adenomatous polyposis and MYH associated polyposis: Screening and management of patients and families. Last literature review version 19.1: enero 2011 [This topic last updated: febrero 4, 2011 (More)]
8. Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, et al. Increase colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gut* 2010;59:1222-1225.
9. Brosens LAA; Keller JJ; Offerhaus GJA; et al. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005;54:1034-1043
10. Buchanan DD, Sweet K, Drini M, et al. Phenotypic diversity in patients with multiple serrated polyps: a genetics clinic study. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:703-712.
11. Bullock, S: "Results of national registration of familial adenomatous polyposis". *Gut* 2003;52:742-746
12. Burt RW; Bathel JS; Dunn KB; et al. Colorectal Cancer Screening. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. JNCCN* 2010;8(1):8-61
13. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002) *Gut* 2010;59:666-689
14. Church J, Lynch C, Neary P, et al. A desmoid Tumor-Staging System Separates Patients with Intra-Abdominal, Familial adenomatous Polyposis-Associated Desmoid Disease by Behavior and Prognosis. *Dis Colon Rectum* 2005;51:897-901.
15. Church J, Simmang C. Practice Parameters for the Treatment of Patients with Dominantly Inherited Colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1001-1012.
16. Clendenning, M; Young JP; Walsh MD: Germline Mutations in the Polyposis-Associated Genes BMPR1A, SMAD4, PTEN, MUTYH and GREM1 Are Not Common in Individuals with Serrated Polyposis Syndrome. [www.polsone.org](http://www.polsone.org) 2013;8(6):e66705
17. Desai TK; Barkel D. Syndromic Colon Cancer: Lynch Syndrome and Familial Adenomatous Polyposis. *Gastroenterol Clin N Am* 2008;37:47-72
18. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and Syndromic Hyperplastic Polyps and Serrated Adenomas of the Colon: Classification, Molecular Genetics, Natural History, and Clinical Management. *Gastroenterol Clin N Am* 37 (2008) 25-46.
19. Escobar C, Munker R, Thomas JO, et al. Update on desmoid tumors. *Ann of Oncol* 2012;23:562-569
20. Gallagher M; Phillips RKS; Bullock S. Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in Familial Adenomatous Polyposis. *Familial Cancer* 2006;5:263-273
21. Gammon A; Jasperson K; Kohlmann W; et al. Hamartomatous polyposis syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23(2):219-231.
22. Groen EJ; RoosA; Muntinghe FL; et al Extra intestinal manifestations of Familial Adenomatous Polyposis. *Annals of Surgical Oncology* 2008;15(9):2439-2450

23. Gutiérrez A, Collia Ávila K, Gualdrini U, et al. Poliposis adenomatosa familiar. Importancia en la pesquisa de los ascendientes. Presentación de casos. *Rev Argent Coloproct* 2009;20:201-203.
24. Gryfe, Robert: "Inherited Colorectal Cancer Síndromes". *Clinics in colon and rectal surgery* 2009;22(4):198-208.
25. Half E; Bercovich D; Rozen P. Familial Adenomatous polyposis. *Orp J Rare Diseases*.2009;4:1-23
26. Hazewinkel, Y; López-Cerón, M, East JE,et al: Endoscopic features of sessile serrated adenomas: validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging. *Gastrointestinal Endoscopic* 2013;77(6):916-924
27. Hawkins NJ, Gorman P, Tomlinson IPM. Colorectal Carcinomas Arising in the Hyperplastic Polyposis Syndrome Progress through the Chromosomal Instability Pathway. *AJP* 2000;157:385-392.
28. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, et al. Prevalence of Thyroid Cancer in Familial Adenomatous Polyposis Syndrome and the Role of Screening Ultrasound Examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:367-373.
29. Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, et al. Hamartomatous polyposis syndromes: A review. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jul 15;9:101. doi: 10.1186/1750-1172-9-101.NCCN: Colorectal cancer screening, version 2.2013
30. Levin B; Lieberman DA; McFarland; et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous Polyps, 2008: A joint guideline from the American Cancer Society, the US multisociety task force on colorectal cancer and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-1595
31. Liljegren A, Lindblom A, Rotstein S, et al. Prevalence and incidence of hyperplastic polyps and adenomas in familial colorectal cancer: correlation between the two types of colon polyps. *Gut* 2003;52: 1140-1147.
32. Lucci-Cordisco E, Risio M, Venesio T, et al. The growing complexity of the intestinal polyposis. *AM J Med Gent A* 2013;161A (11)2777-2785.
33. Lynch HT; Lynch JF; Attard TA. Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes: Lynch syndrome as a model. *CMAJ* 2009;181(5):273-280
34. Manfredi M. Hereditary Hamartomatous Polyposis Síndromes: Understanding the disease risk as children reach adulthood. *Gastroenterology and hepatology* 2010;6(23) 185-196.
35. NCCN.org. Genetic/Familial High – Risk Assessment: Colorectal. V2.2014
36. Obrador A; Thomson JPS: "El registro de poliposis del Hospital San Marcos de Londres". *Gastroenterol Hepatol* 2002;25(4):267-71
37. Orławska, J: Serrated lesions and hyperplastic (serrated) polyposis relationship with colorectal cancer: classification and surveillance recommendations. *Gastrointestinal Endoscopy* 2013,77(6):858-871
38. Provenzale D, Jasperson K, Ahnen DJ, et al. NCCN Guidelines, Version 1.2014 Panel Members Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal.



39. Rex DK; Johnson DA; Anderson JC; et al. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:739-750
40. Roberts, A; Nancarrow, D; Clendenning, M; et al: Linkage to chromosome 2q32.2-q33.3 in familial serrated neoplasia (Jass syndrome). *Fam Cancer* 2011;10:245-254
41. Sheng H, Shao J, Kirkland S, et al. Inhibition of human Colon Cancer Cell Growth by Selective Inhibition of Cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1997;99(9):2254-2259.
42. Skipworth JR, Morkane C, Raptis DA, et al. Pancreaticoduodenectomy for advance duodenal and ampullary adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *HPB* 2011;13:342-348.
43. Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008;57:704-713.
44. Vogel JD; Church J. Juvenil Polyposis: Collaborative Study to determinate optimal surgical treatment. Study Protocol

## 6- Quimioprevención

Las estrategias de quimioprevención en Poliposis Adenomatosa Familiar están destinadas a controlar el desarrollo de adenomas en el tracto gastrointestinal alto y bajo, y a prevenir la recurrencia de adenomas en el recto remanente de los pacientes sometidos a colectomía total con ileorrectoanastomosis. Diversos estudios han demostrado que el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como el sublingual y los inhibidores selectivos de la COX 2 (celecoxib) reducen la afectación del recto remanente (con disminución del número y tamaño de los adenomas), aunque no se pudo demostrar que estos agentes eviten o retarden el desarrollo de un adenocarcinoma. En el año 2011 se conoció el resultado del estudio CAPPS 1 (Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Programme) el cual encuentra que solo en los pacientes tratados con 600 mg/día de aspirina por más de un año había diferencias significativas en cuanto al tamaño de los pólipos encontrados en las colonoscopias. Aunque concluye que este estudio no otorga la suficiente evidencia para recomendar el uso de aspirina por largo tiempo en los pacientes con PAF.

En el control y seguimiento del recto remanente el uso de AINES asociado al manejo endoscópico de los pólipos rectales podría ser una opción viable en aquellos individuos que por sus comorbilidades no pueden ser sometidos a una proctectomía con cirugía restaurativa.

En cuanto a la quimio prevención en afectación duodenal en pacientes con PAF, el uso de los inhibidores selectivos de la COX 2 (celecoxib) ha demostrado que si bien disminuye el número y tamaño de los adenomas mientras se mantiene la medicación una vez suspendida la misma la enfermedad recrudescer. Actualmente se encuentran en estudio la asociación de Aines con suplementos dietarios que muestran resultados promisorios, aunque son necesarios estudios randomizados y controlados para verificar su eficacia y seguridad.

El estudio CAPPS 2 evaluó la utilidad de la aspirina en los pacientes con Síndrome de Lynch no encontrando en el seguimiento a 29 meses diferencias significativas en cuanto a la utilidad de la aspirina en la neoplasia colorrectal, aunque posteriormente con el seguimiento a largo plazo se observó que aquellos tratados con 600 mg/día por al menos 25 meses tenían una reducción sustancial de la incidencia de cáncer a los 55,7 meses. Son necesarios más estudios que evalúen la dosis óptima del fármaco y el tiempo de duración de la intervención.



Actualmente se encuentran en curso estudios preclínicos que han mostrado que gefitinib, licoferone, atorvastatina, anda-difluorometilornitina (GLAD) tendrían un efecto quimiopreventivo prometedor sobre el cáncer de colon.

### Bibliografía

1. Burt J, Bishop DT, Chapman PD, et al: Diet and cancer prevention: the Concerted Action Polyp Prevention (CAPP) Studies. Proceedings of the nutrition Society, 1998;57:183-186
2. Burt J, Bishop DT, Chapman PD, et al: A randomized placebo controlled prevention trial of aspirin and / or resistant starch in Young people with familial adenomatous polyposis. Cancer Prev Res (Phila), 2011;4:655-665
3. Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM, et al: Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sublingual. N Engl J Med 2002;346:1054-1059
4. Liljegren A, FayeElliott GB ,Bertario L, et al: Prevalence of adenomas and hyperplastic polyps in mismatch repair mutation carriers among CAPP2 participants: report by the colorectal adenoma/carcinoma prevention programme 2. J Clin Oncol 2008; 26:3434-3439.
5. Lochhead P, Chan AT: Statins and colorectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11(2): 109-e14.
6. Mathers JC, Mickleburgh I, Chapman PC, et al: Can resistant starch and/or aspirin prevent the devilmint of colonic neoplasia? The concerted action polyp prevention (CAPP) 1 study. Proceedings of the nutrition Society, 2003;62:51-57
7. Mansouri D, McMillan DC, Roxburgh CSD et al: The impact of aspirin, statins and ACE inhibitors on the presentation of colorectal neoplasia in a colorectal cancer screening programme. BJ Cancer 2013;109:249-256
8. Mohamed A, Janakiram NB, Brewer M, et al: Multitargeted low dose GLAD combination chemoprevention: a novel and promising approach to combat colon carcinogenesis. Neoplasia, 2013;15:481-490
9. Moreira L, Castells A. Cyclooxygenase as a target for colorectal cancer chemoprevention. Curr Drug Targets 2011;12(13):1888-94.
10. NCCN.org. Genetic/Familial High – Risk Assessment: Colorectal. V2.2014



## 7- Unidad de evaluación de riesgo y asesoramiento genético

El consultorio de Evaluación de Riesgo y Asesoramiento genético en oncología (AGO), es una parte fundamental en el manejo de las familias con CCR hereditario y en el establecimiento de Registros de CCR familiar.

### 7.1 Organización de un consultorio de AGO (recomendación B)

La organización de un equipo multidisciplinario variará de acuerdo a las posibilidades de cada institución y debe contar con recurso humano que abarque todas las áreas involucradas en el correcto abordaje de estas entidades (genetistas, psicólogos, patólogos, gastroenterólogos, cirujanos, oncólogos, etc.), además del recurso administrativo necesario.

### 7.2. Funciones de una unidad de AGO:

Las actividades desarrolladas por la Unidad de AGO exceden las meramente asistenciales y se relacionan también con la investigación, la docencia y el registro de casos. Entre las principales pueden enumerarse las siguientes:

- Detección, diagnóstico y seguimiento de los casos evaluados, tanto de individuos afectados como de familiares en riesgo.
- Promover un abordaje integral de estas familias (psico-bio-social), sin descuidar ninguno de estos aspectos.
- Registro de los casos en forma prospectiva y con actualización periódica en el tiempo.
- Promover la formación y entrenamiento de profesionales en el manejo de los síndromes de CCR hereditario.
- Difusión del tema entre pacientes y familiares en riesgo, mediante la realización de reuniones uni o multifamiliares.
- Realizar reuniones periódicas con el equipo multidisciplinario y entre las distintas especialidades involucradas, con el objeto de discutir casos, revisar evidencia y consensuar conductas.
- Participar de redes regionales/nacionales de atención y registros de casos.
- En caso de contar con estudios genéticos reportar las mutaciones halladas a las distintas bases ad hoc.

### 7.3 Registro de cáncer hereditario

La conformación de Registros de cáncer hereditario, con seguimiento sistemático de pacientes y familiares en forma organizada, permite un diagnóstico y tratamiento



temprano de estos síndromes con la consiguiente disminución de la incidencia de cáncer colorrectal en este grupo como así también de la morbimortalidad por este tipo de cáncer.

Los resultados en PAF del registro, seguimiento y tratamiento profiláctico en el contexto de Registros organizados tanto a nivel nacional como mundial es abrumadora, demostrando varios trabajos una reducción de aproximadamente diez veces la incidencia de CCR en los pacientes diagnosticados mediante el cribado en comparación con los pacientes que presentan síntomas.

En la actualidad en nuestro país pocas instituciones cuentan con grupos interdisciplinarios de manejo de familias de alto riesgo. La gran extensión del territorio, las marcadas diferencias en la disponibilidad de recurso humano y tecnológico, la inexistencia de redes de referencia contrarreferencia y la necesidad de entrenamiento profesional constituyen desafíos que deben enfrentarse para mejorar la atención de los tumores de alto riesgo en Argentina. Sobre estos pilares se apoyan las líneas iniciales de acción del Programa de Cáncer Familiar (PROCAFA), focalizadas en la capacitación de profesionales en AGO, la constitución de la Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF) y la producción de documentos consensuados

### Bibliografía:

1. Alfaro I, Ocaña T, Castells A, et al: Características de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar en España. Resultados iniciales del Registro Español de Poliposis Adenomatosa Familiar. *Med Clin (Barc)* 2010;135(3):103-108
2. Barrow P, Khan M, Laloo, et al: Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Br. J Surg* 2013;100:1719-1731
3. Berk T, Cohen Z, Cullen JB: Familial polyposis and the role of the preventive registry. *CMA Journal* 1981,1(184): 1484-5
4. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002) *Gut* 2010;59:666-689
5. Collia Ávila K, Gutiérrez A, Gualdrini U, et al. Impacto de la implementación de un Registro de poliposis familiar en la prevención y desarrollo de cáncer colorrectal. *Rev Argent Coloproct* 2011;22:99-103.
6. Garzón Benavides M, Pizarro Moreno A, García Lozano R, et al: Andalusian Registry for Familial Adenomatous Polyposis. Analysis of patients included. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:653-657.
7. Mallison EKL, Newton KF, Bowen J, et al: The impact of screening and genetic registration on mortality and colorectal cancer incidence in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2010; 59:1378-1382
8. Núñez L, Cólica V, Valdez R, et al: Asesoramiento genético en oncología. Manual para la práctica clínica. 2013. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina.
9. Nuñez L, Ortiz de Rozas V, Kalfayan P, Viniegra M. Censo de recursos humanos y recursos moleculares para diagnóstico y evaluación de cáncer hereditario en Argentina. *Rev Argent Salud Pública*. 2014; Sep;5(20):25-29.



## 9- Recursos disponibles en Argentina

En el año 2011 se creó el Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios (PROCAFA) dependiente del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina, cuyo principal objetivo es "Mejorar la detección, manejo y prevención de los grupos de alto riesgo de cáncer a nivel nacional". (<http://bit.ly/1eBo301>)

Una de las primeras iniciativas conducidas por el PROCAFA fue la realización de un diagnóstico de situación actual en Argentina, mediante el Censo Nacional de Recursos Humanos y Moleculares en Cáncer hereditario, realizado durante los años 2012 y parte del 2013. (<http://bit.ly/REmfM0>)

De acuerdo a los resultados obtenidos en el Censo Nacional y convocando al recurso humano relevado, a fines del año 2013 se formó la Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF), actualmente en funcionamiento activo y progresivo crecimiento.

Esta red está conformada por profesionales e instituciones que realizan consultas de AGO a lo largo de todo el territorio nacional y responde a los siguientes objetivos principales:

- Unificar pautas de detección y manejo de casos
- Capacitación profesional de nodos nuevos
- Registro unificado de casos
- Mejorar accesibilidad de población a estudios moleculares
- Promover la realización de trabajos colaborativos regionales

El listado completo de miembros integrantes de RACAF y materiales informativos para profesionales y comunidad general, se encuentran disponibles en el sitio web del INC (<http://bit.ly/1eBo301>)



## 10- El Programa nacional de prevención y detección temprana del CCR

### Objetivos del Programa Nacional de prevención y detección temprana del CCR

#### Objetivo general:

- Disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal (CCR).

#### Objetivos específicos:

- Instalar el control del cáncer colorrectal como prioridad en la agenda de salud pública.
- Difundir y concientizar a la comunidad acerca de la prevención y detección temprana del cáncer colorrectal.
- Fortalecer los métodos de diagnóstico y tratamiento.
- Mejorar los circuitos de derivación, seguimiento y tratamiento.
- Unificar criterios para el tratamiento y seguimiento de lesiones precancerosas y del cáncer colorrectal con garantías de calidad.
- Establecer un sistema de información estratégica que incluya la vigilancia epidemiológica, el monitoreo y la evaluación de la calidad y del impacto del programa.

### Descripción de las acciones del Programa.

El Programa de prevención y detección temprana del cáncer colorrectal propone por un lado la implementación de un Programa de tamizaje en la población general y por otro, el control y seguimiento de los grupos más vulnerables (grupos con mayor riesgo).

### Tamizaje en población general

#### Criterios de inclusión:

Personas con riesgo habitual o promedio de CCR:

- Ambos sexos, entre 50 y 75 años
- Sin antecedentes personales o familiares
- Sin síntomas que puedan relacionarse con patología colónica



Para el tamizaje del CCR en población general se establece como la estrategia más apropiada el test inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal (TiSOMF) de forma anual, este método de pesquisa ha demostrado en estudios controlados y randomizados una reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal, y es una de las estrategias de pesquisa del CCR considerada costo-efectiva para la población de ambos sexos entre 50 y 75 años.

En el caso de test de sangre oculta en materia fecal positivo, el paciente debe ser derivado para la colonoscopia complementaria asegurando la accesibilidad y la calidad del estudio. Si en la colonoscopia hay hallazgos patológicos, se hará tratamiento y seguimiento individualizado por patología de acuerdo a las normativas vigentes.

Según los recursos disponibles en cada jurisdicción podrá implementarse un Programa secuencial, abordando en un primer momento la población de riesgo incrementado y en una segunda etapa la población general, o podrán abordarse ambos grupos simultáneamente

### Grupos con riesgo incrementado

#### **Criterios de inclusión:**

- Personas con antecedentes personales de pólipos adenomatosos o cáncer colorrectal
- Personas con antecedentes familiares de adenomas o cáncer colorrectal
- Personas con antecedentes de poliposis adenomatosa familiar u otras poliposis colónicas
- Personas con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal
- Personas que cumplan criterios clínicos de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch)

La estrategia de prevención y detección temprana es, para este grupo, la consulta médica en una “consejería de evaluación de antecedentes y riesgo”, llevada adelante por gastroenterólogos, o médicos clínicos entrenados, que realizarán una estratificación del riesgo de los individuos, establecerán los estudios y tratamientos correspondientes, el seguimiento de los pacientes y serán un nodo fundamental del registro del Programa.

### Niveles de implementación

El programa de prevención y detección temprana de CCR en grupos de riesgo mayor se implementa en distintos niveles, cada uno cumpliendo una función dentro de un circuito de captación: diagnóstico - tratamiento - seguimiento.

**Primer nivel (agentes sanitarios, promotores de salud y CAPS –centros de atención primaria de salud– y hospitales de jurisdicción)**

Prevención a través del método de tamizaje con Test de Sangre Oculta en Materia Fecal Inmunoquímico (TSOMFI) a los hombres y mujeres entre los 50 y 75 años de edad. En los casos positivos se realizará una colonoscopia. Derivación a la consejería de evaluación de antecedentes y riesgo.

Detección de personas con riesgo elevado de cáncer colorrectal. Derivación a la consejería de evaluación de antecedentes y riesgo.

### **Segundo nivel (consejería de evaluación de antecedentes y riesgo en los hospitales referencia)**

- Análisis del riesgo de la persona y su familia a través de una entrevista de evaluación de antecedentes familiares y personales.
- Registro en la base de datos del programa.
- Indicación de la recomendación personal y familiar de pesquisa de acuerdo al riesgo.
- Derivación y facilitación del acceso a los exámenes y eventuales tratamientos.
- Seguimiento y vigilancia del paciente.

### **Tercer nivel (centros de estudio y tratamiento en los hospitales referencia)**

Realización de estudios y tratamientos necesarios –utilizando diversos métodos– para los diferentes grupos de riesgo: endoscopias diagnósticas y terapéuticas, biología molecular, asesoramiento genético y test genéticos, inmunohistoquímica, anatomía patológica, cirugías, etc.

### **Cuarto nivel del programa (unidad de coordinación central)**

Coordinación de las diferentes unidades del programa, capacitaciones periódicas a todos los agentes involucrados, monitoreo y evaluación de las acciones programáticas.



## Circuito del programa. Vínculo entre los servicios

Atención primaria: Realiza TSOMF. Informa sobre los grupos de riesgo incrementado. Deriva a la consejería de evaluación de antecedentes y riesgo los casos de TSOMF positivo y cuando sospecha la pertenencia a un grupo de riesgo

Consejería de evaluación de antecedentes y riesgo: se realiza la entrevista de evaluación de antecedentes y riesgo y se clasifica a los pacientes para su derivación y seguimiento. Pueden encontrarse las siguientes situaciones:

**PACIENTES QUE NO CUMPLEN CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

No integran la población objetivo del programa. Si tienen síntomas, deben realizarse estudio de colon (derivación al servicio de gastroenterología o proctología).

En el caso de hallazgos de pólipos o cáncer, el servicio de anatomía patológica elabora un informe que orientará los tratamientos y criterios de vigilancia.

**PACIENTES QUE DEBEN REALIZARSE UN ESTUDIO DE DETECCIÓN MÁS ADELANTE**

La consejería de evaluación de riesgo asesora al paciente y lo ingresa en un sistema de registro por medio del cual puede volver a convocarlo al paciente en el momento oportuno.

**PACIENTES QUE DEBEN REALIZARSE UN ESTUDIO DE DETECCIÓN EN LO INMEDIATO**

Se derivan al servicio de endoscopia donde se realizan los estudios de detección indicados

LUEGO DEL ESTUDIO DE DETECCIÓN, EL PACIENTE REGRESA A LA CONSEJERÍA PARA QUE EL MÉDICO LE INDIQUE CUÁNDO REALIZAR EL PRÓXIMO ESTUDIO (LAS RECOMENDACIONES DIFIEREN SEGÚN SE TRATE DE RESULTADOS POSITIVOS O NEGATIVOS).

**PACIENTES QUE PRESENTAN PAUTAS DE ALARMA PARA CÁNCER DE ALTO RIESGO O HEREDITARIO**

Se derivan al consultorio de asesoramiento genético en cáncer y al servicio de endoscopia cuando corresponda



LOS PACIENTES EN LOS QUE SE DETECTA UN CÁNCER COLORRECTAL SON DERIVADOS AL SERVICIO DE CIRUGÍA PARA SU TRATAMIENTO.

El paciente debe ser evaluado interdisciplinariamente en un Comité de tumores formado por: cirujanos, coloproctólogos, oncólogos, especialistas en diagnóstico por imágenes, anatomopatólogos, etc., para decidir su tratamiento según el estadio de la enfermedad. Cuando el tratamiento finaliza, el paciente es remitido nuevamente a la consejería de evaluación de antecedentes y riesgo, donde se le indicarán los próximos controles y su periodicidad. El médico de la consejería realizará el seguimiento del paciente en conjunto a los especialistas en oncología y cirugía.

## En la Red

American Cancer Society <http://www.cancer.org/espanol/cancer/colonyrecto>

American Institute for Cancer Research: [www.aicr.org](http://www.aicr.org)

Endoscopistas Digestivos de Buenos Aires: [www.endiba.org.ar](http://www.endiba.org.ar)

European Society for Medical Oncology: [www.esmo.org](http://www.esmo.org)

Fundación Cáncer – FUCA: [www.fuca.org.ar](http://www.fuca.org.ar)

Liga argentina de lucha contra el cáncer [www.lalcec.org.ar](http://www.lalcec.org.ar)

Instituto Nacional del Cáncer <http://www.msal.gov.ar/inc/>

International Agency for Research on Cancer [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr) [www.globocan.iarc.fr.2010](http://www.globocan.iarc.fr.2010)

Ministerio de Salud del a Nación [www.msal.gov.ar/](http://www.msal.gov.ar/)

OMS <http://www.who.int/cancer/es/>

Organización Panamericana de la Salud: [www.paho.org](http://www.paho.org)

Sociedad Argentina de Coloproctología: [www.sacp.org.ar](http://www.sacp.org.ar)

Sociedad Argentina de Gastroenterología: [www.sage.comar](http://www.sage.comar)





Programa Nacional de Prevención  
y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal

Av. Julio A. Roca 781 8º piso  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
(011) 5219-1088

[pnpcr.inc@msal.gov.ar](mailto:pnpcr.inc@msal.gov.ar)

[www.msal.gov.ar/inc](http://www.msal.gov.ar/inc)

