

II. Cáncer colorrectal familiar

FRANCISCO RODRÍGUEZ-MORANTA Y FRANCESC BALAGUER

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clinic de Barcelona. IDIBAPS. Instituto de Salud Carlos III. Barcelona. España.

Puntos clave

Los individuos con síntomas o signos de sospecha de cáncer colorrectal no son tributarios de cribado y se les debe realizar sin tardanza una colonoscopia con el fin de descartar una neoplasia colorrectal.

El cribado en individuos asintomáticos y sin factores de riesgo añadidos deberá iniciarse a partir de los 50 años (población de riesgo medio).

Los individuos con una historia familiar de cáncer colorrectal presentan un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia a este nivel.

La historia clínica de cualquier individuo debe recoger la existencia de antecedentes familiares de cáncer o adenomas colorrectales.

La estrategia de cribado vendrá definida por el número de familiares afectados, el grado de parentesco y la edad en el momento del diagnóstico del cáncer colorrectal.

El 70-80% de los casos de cáncer colorrectal (CCR) se desarrolla en individuos sin ningún factor de riesgo evidente y recibe el nombre de CCR esporádico. Un 2-3% de éstos corresponde a formas hereditarias (fundamentalmente en el contexto de una poliposis adenomatosa familiar [PAF] o un CCR hereditario no asociado a poliposis [CCRHNP]). Por último, existe un 20-25% de CCR que se presenta en pacientes con antecedentes familiares de CCR, lo que sugiere cierta susceptibilidad genética sin cumplir los criterios de CCR hereditario¹⁻³. Este último grupo se conoce como CCR familiar (fig. 1).

Etiopatogenia del cáncer colorrectal familiar

Aún no se conocen bien las causas que justifican el incremento del riesgo de desarrollar un CCR en los familiares de un paciente afectado. Se considera que constituye el resultado de la suma de factores genéticos y medioambientales. No obstante, las últimas evidencias sugieren que los factores genéticos son los que aportan una contribución más importante. En este sentido, existen estudios que demostraron que los cónyuges de pacientes con CCR no presentan el aumento de riesgo observado en sus familiares de primer grado⁴. Se han descrito varios genes que parecen estar involucrados en este incremento leve o moderado del riesgo de CCR. Laken et al⁵ demostraron la existencia de una mutación (T por A en el nucleótido 3920 del gen *APC*) en el 6% de la población judía Ashkenazi y en el 28% de los que tenían historia familiar de CCR. Por otro lado, se ha asociado la presencia de T β R-I(6A), un alelo del receptor del TGF- β (*transforming growth factor*), con una mayor susceptibilidad

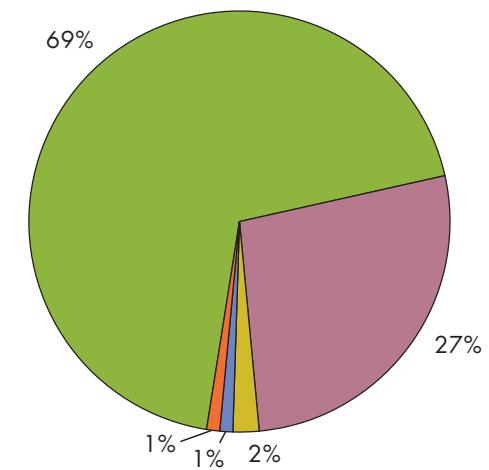


Figura 1. Formas de cáncer colorrectal. Estudio EPICOLON.

Tomada de Piñol et al².

CCR: cáncer colorrectal; PAF: poliposis adenomatosa familiar; CCRHNP: cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis; EII: CCR asociado a una enfermedad inflamatoria intestinal.

genética para desarrollar un CCR y se ha demostrado una mayor proporción de homocigotos y heterocigotos con este alelo en pacientes con cáncer de colon comparado con pacientes control⁶. Por último, existen polimorfismos de algunos genes, como la metilentetrahidrofolatreductasa y N-acetiltransferasa, involucrados en el metabolismo de agentes ambientales, que también se han asociado a una mayor susceptibilidad genética⁷.

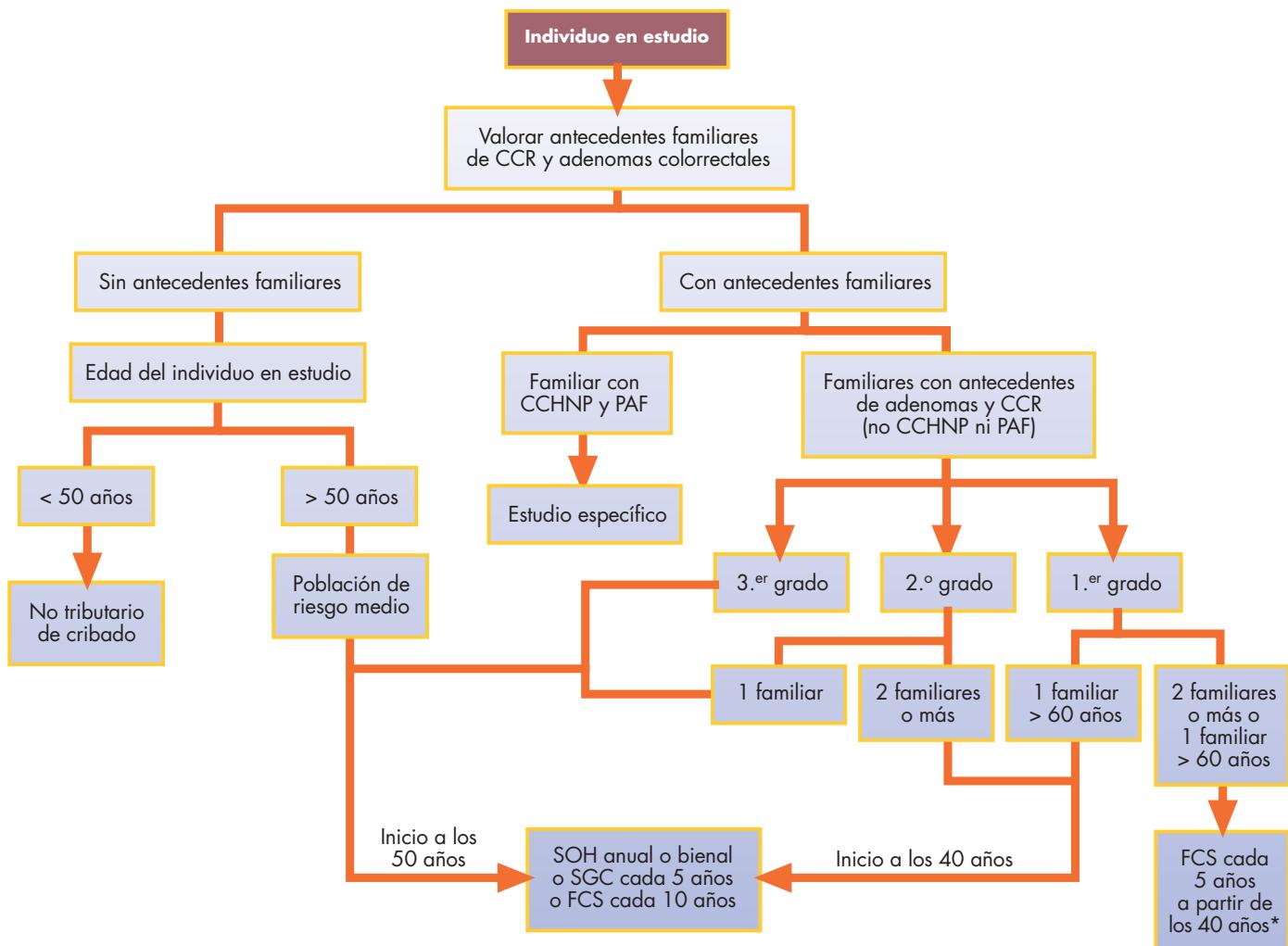


Figura 2. Estrategia de cribado en función de los antecedentes familiares. PAF: poliposis adenomatosa familiar; CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis; CCR: cáncer colorrectal, SOH: sangre oculta en heces; SGC: sigmoidoscopia; FCS: fibrocolonoscopia. *o 10 años antes de la edad de diagnóstico del individuo afectado más joven.

Cáncer de colon y riesgo familiar

En la valoración del riesgo individual para desarrollar un CCR es fundamental la evaluación de los antecedentes personales y/o familiares. Para ello debe realizarse una correcta historia clínica que recoja los antecedentes de CCR y/o adenomas colorrectales en el propio individuo y en familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos), segundo (abuelos, tíos, sobrinos) o tercero (bisabuelos y primos) (fig. 2).

Los pacientes sin antecedentes familiares, que se consideran población de riesgo medio, serán tributarios de cribado a partir de los 50 años de edad (población de riesgo medio de CCR). En este grupo debe recomendarse el cribado mediante la detección de sangre oculta en heces anual o bienal y/o sigmoidoscopia cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años⁸.

Sin embargo, es frecuente que el individuo susceptible de cribado tenga antecedentes familiares de esta neoplasia, habitualmente sin llegar a cumplir los criterios de las formas hereditarias de CCR (PAF y CCHNP). Se ha descrito de manera constante que el riesgo de desarrollar CCR en individuos con un familiar de primer grado afectado de esta neoplasia es 2-3 veces superior al de la población general. Un estudio pros-

pectivo demostró que el riesgo de CCR a la edad de 40 años en un individuo con un familiar de primer grado afectado de CCR es aproximadamente el mismo que el de la población general a la edad de 50 años⁹. Los familiares de primer grado de pacientes con pólipos adenomatosos también tienen un riesgo incrementado de presentar pólipos adenomatosos y CCR. La edad de diagnóstico del CCR, el número de familiares afectados y el grado de parentesco son las principales variables asociadas al riesgo de CCR en los diferentes estudios (tabla 1). El factor de riesgo más importante es el número de familiares de primer grado afectados de CCR. Si existen 2 o más familiares de primer grado afectados, el riesgo de presentar una neoplasia colorrectal es significativamente mayor que si sólo existe un familiar de primer grado afectado³. El riesgo es mayor si el familiar de primer grado afectado fue diagnosticado a una edad temprana (< 50 años). Un estudio australiano objetivó que el riesgo relativo para los familiares de un paciente con CCR era el doble que el de la población general cuando el individuo afectado había sido diagnosticado a una edad > 55 años. Este riesgo era del triple si el diagnóstico de CCR en el familiar afectado se realizó entre los 45 y 55 años y del cuádruple si se realizó en un paciente menor de 45 años¹⁰ (tabla 2).

Tabla 1. Riesgo de cáncer colorrectal (CCR) en función del número de familiares afectados y de la edad de diagnóstico del caso índice

Estudio	Odds ratio para el riesgo de CCR		
	1 familiar de primer grado afectado	2 familiares de primer grado afectados	Según la edad de diagnóstico del caso índice
St John et al	1,8 (1,2-2,7)	5,7 (1,7-19,3)	< 45 años, 3,7 (1,5-9,1)
Fuchs et al	1,72 (1,34-2,19)	2,75 (1,34-5,63)	< 45 años, 5,4 (1,9-14,6)
Winawer et al ^a	1,78 (1,18-2,76)	3,25 (1,92-5,52) ^b	< 60 años, 2,6 (1,5-4,6)
Ahsan et al	1,74 (1,24-2,45)	-	< 50 años, 4,4 (2,2-8,5)

Reproducido de Burt³. ^aCaso índice afectado de adenoma colorrectal. ^bUn hermano con adenoma colorrectal y padre con CCR.

Existen varios estudios similares que evalúan el riesgo de CCR en familiares de primer grado de pacientes con antecedentes de pólipos adenomatosos colorrectales. En este sentido, se ha demostrado que el riesgo de CCR en hermanos y padres de personas con pólipos adenomatosos es de 1,78 (IC del 95%, 1,18-2,67). El riesgo se incrementaba hasta un 2,59 (IC del 95%, 1,46-4,58) en hermanos de pacientes con adenomas diagnosticados antes de los 60 años de edad¹¹.

Un reciente metaanálisis¹² confirma estos resultados y detalla los riesgos relativos (RR) para los diferentes subgrupos y diagnósticos específicos: un único familiar de primer grado con CCR, 2,25 (IC del 95%, 2,0-2,53); con cáncer de colon, 2,42 (IC del 95%, 2,2-2,65), y con cáncer de recto, 1,89 (IC del 95%, 1,62-2,21); padre o madre con CCR, 2,26 (IC del 95%, 1,87-2,72), y hermano con CCR, 2,57 (IC del 95%, 2,19-3,02); más de un familiar con CCR, 4,25 (IC del 95%, 3,01-6,08); familiar con CCR diagnosticado antes de los 45 años, 3,87 (IC del 95%, 2,40-6,22), y familiar con adenoma colorrectal, 1,99 (IC del 95%, 1,55-2,55).

Este incremento del riesgo de CCR también se ha objetivado en familiares de segundo o tercer grado, aunque en este caso sólo se demostró un incremento del 50% respecto a la población general¹³.

Estrategia de cribado en el cáncer colorrectal familiar

A diferencia del CCR hereditario, no se dispone de estudios prospectivos destinados a comparar estrategias de cribado específicas en pacientes con riesgo familiar de CCR. Recientemente se ha publicado un documento de consenso que resume la evidencia científica al respecto y propone unas recomendaciones definidas para cada situación⁸. En general, el cribado será más intensivo que el propuesto para la población de riesgo medio, ya sea por su periodicidad y/o edad de inicio (fig. 2). Estas recomendaciones no están dirigidas a los familiares de pacientes con CCRHNP o PAF, pues el riesgo de presentarlos es muy superior y requieren un estudio específico. Por otro lado, es importante remarcar que los individuos que presenten síntomas o signos de sospecha de CCR no son tributarios de cribado y debe realizarse sin tardanza una fibrocolonosopia con el fin de descartar definitivamente una neoplasia colorrectal.

Cuando se trata de un individuo asintomático que no cumple los criterios establecidos para las formas de CCR hereditario,

Tabla 2. Riesgo familiar de cáncer colorrectal (CCR)

Situación familiar	Riesgo acumulado de CCR
Riesgo de CCR en la población general (EE.UU.)	6%
Un familiar de primer grado con un CCR diagnosticado después de los 50 años	↑ 2-3 veces
Un familiar de primer grado con un CCR diagnosticado antes o hasta los 50 años	↑ 3-4 veces
Dos familiares de primer grado con CCR	↑ 3-4 veces
Un familiar de segundo o tercer grado con CCR	↑ 1,5 veces
Dos familiares de segundo grado con CCR	↑ 2-3 veces
Un familiar de primer grado con adenoma colorrectal	↑ 2 veces

Reproducido de Burt³.

el riesgo de esta estrategia vendrá condicionado por el grado de parentesco, el número de familiares afectados y la edad de diagnóstico (fig. 2).

Los individuos con 2 o más familiares de primer grado con un CCR son tributarios de cribado endoscópico cada 5 años, que deberá iniciarse a partir de los 40 años de edad o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado más joven.

Si existe únicamente un familiar de primer grado afectado de CCR, el riesgo vendrá condicionado por la edad al diagnóstico. Cuando se haya efectuado antes de los 60 años de edad, el cribado aconsejado será el mismo que el recomendado en el grupo anterior, mientras que si el diagnóstico se efectúa a una edad igual o superior a los 60 años, el cribado recomendado es el mismo que el propuesto para la población de riesgo medio (detección de sangre oculta en heces anual o bienal y/o sigmoidoscopia cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años) pero iniciándolo a los 40 años de edad.

Si los antecedentes de CCR se limitan a familiares de segundo grado, el cribado recomendado dependerá exclusivamente del número de familiares afectados. En los individuos con 2 o más familiares afectados, el cribado recomendado es el mismo

que el propuesto para la población de riesgo medio pero iniciándolo a los 40 años de edad. Si existe un solo familiar de segundo grado afectado, el cribado recomendado es idéntico al propuesto para la población de riesgo medio.

En los casos en los que los antecedentes de neoplasia colorrectal afectan a familiares de tercer grado, el cribado recomendado no difiere del propuesto para la población de riesgo medio.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Epidemiología

- Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-60.
2. Piñol V, Andreu M, Castells A, Payá A, Bessa X, Jover R. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in

Spain. A multicenter, prospective, nation-wide study. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:39-45.

3. ● Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000;119:837-53.
4. Jensen OM, Bolander AM, Sigtryggsson P, Vercelli M, Nguyen-Dinh X, McLennan R. Large-bowel cancer in married couples in Sweden. A follow-up study. *Lancet* 1980;1:1161-3.
5. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, Oddoux C, Ostrer H, Giardiello FM, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997;17:79-83.
6. Pasche B, Kolachana P, Nafa K, Satagopan J, Chen YG, Lo RS, et al. TbetaR-I(6A) is a candidate tumor susceptibility allele. *Cancer Res* 1999;59:5678-82.
7. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:916-32.
8. ●● Grupo de trabajo de la guía de la práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada, 2004.
9. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:1669-74.
10. St John DJ, McDermott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR, Hughes ES. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1993;118:785-90.
11. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;334:82-7.
12. ● Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992-3003.
13. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1618-26.