

## Papel de la cirugía profiláctica en la prevención del cáncer colorrectal

Role of prophylactic surgery in the prevention of colorectal cancer

José Antonio Rodríguez Montes

Académico de Número de la Real Academia de Doctores de España.  
 rodriguezmontes@gmail.com

An. Real. Acad. Doct. Vol 2, (2017) pp. 164-177.

RESUMEN	ABSTRACT
<p>La cirugía profiláctica es la análoga de la medicina preventiva. Antes del desarrollo de la anestesia, la cirugía profiláctica virtualmente era inexistente, excepto para la circuncisión; sin embargo, desde finales del siglo XX una significativa práctica de la cirugía es profiláctica, la mayoría relacionada con el cáncer. Debido a la alta incidencia de cáncer, se han propuesto protocolos y guías clínicas para la detección y seguimiento de lesiones con potencial neoplásico. En este artículo se revisan las bases genéticas, los aspectos más destacados y la cirugía profiláctica del cáncer colorrectal, con especial atención a los síndromes neoplásicos hereditarios.</p>	<p>Prophylactic surgery is analogous of the preventive medicine. Before the development of anaesthesia, prophylactic surgery was virtually non-existent, except for circumcision; however, since the end of the 20th century, a significant practice of general surgery is prophylactic, the majority related with cancer. Due to the high incidence of cancer, have proposed protocols and clinical pathways for the detection and monitoring of injuries with potential neoplastic. This article checked the genetic basis of the highlight and prophylactic surgery of colorectal cancer, with special attention to the hereditary neoplastic syndromes.</p>
<p><b>Palabras clave:</b> Cáncer colorrectal, Cirugía profiláctica, Síndromes neoplásicos hereditarios</p>	<p><b>Keywords:</b> Colorectal cancer, Prophylactic surgery, Hereditary neoplastic syndromes</p>

## 1. INTRODUCCIÓN

---

La cirugía profiláctica es la análoga de la medicina preventiva. Si bien, en la mayoría de los casos, el objetivo de la cirugía es prevenir la muerte prematura o la incapacidad, la cirugía profiláctica o preventiva es definida *como la rama de la cirugía que tiene como objetivo prevenir la enfermedad o discapacidad subsecuente mediante el tratamiento quirúrgico de individuos sanos asintomáticos o levemente sintomáticos* (Rhoads, 1957).

Antes del desarrollo de la anestesia, la cirugía profiláctica virtualmente era inexistente, excepto para la circuncisión (antigua operación que al parecer previene el cáncer de pene y, según algunos autores, reduce la incidencia de cáncer de cérvix). Durante los años en los que la cirugía implicaba grandes riesgos, pocos progresos podían hacerse, pero desde finales del siglo XX una significativa práctica de la cirugía general es profiláctica, la mayoría relacionada con el cáncer. Aunque no se conoce todo sobre la etiología de esta enfermedad, sí está establecido que determinadas lesiones pueden ser reconocidas como precursoras del cáncer; sin embargo, hay lesiones en las que su relación con esta patología no es unánimemente admitida debido a que el grado de evidencia en esta relación es insuficiente. Rhoads (Rhoads, 1957) considera que para cirugía profiláctica deben tenerse en cuenta aquellas lesiones en las que la diferenciación clínica entre las formas benignas y malignas es incierta en sus estadios iniciales.

Si se pueden identificar a los individuos con mayor riesgo de cáncer ¿qué se puede hacer para evitarlo? Tras haber identificado a un paciente con una predisposición al cáncer, en general hay tres opciones: la vigilancia, la quimioprevención y la cirugía profiláctica. La idoneidad de las mismas varía dependiendo del síndrome neoplásico particular. No obstante, antes de indicar una cirugía profiláctica, los individuos que tienen una predisposición genética al cáncer deben tener en cuenta opciones de tipo médico. Hay que considerar la cirugía profiláctica sólo tras evaluar sus riesgos y beneficios.

Debido a la alta incidencia de cáncer, se han propuesto protocolos y guías clínicas para la detección y seguimiento de lesiones con potencial neoplásico. En este artículo se comentan las bases genéticas, los aspectos más destacados y la cirugía profiláctica del cáncer de colon, con especial atención a los síndromes neoplásicos hereditarios.

## 2. GENÉTICA Y CÁNCER

---

El estudio del cáncer en clínica humana implica conocer la frecuencia con que aparecen en un individuo células tumorales con una alteración molecular

determinada y sus repercusiones. Uno de los objetivos de la epidemiología molecular es identificar qué tipo de mutaciones aparecen en un gen determinado en sujetos con un cáncer concreto y la correlación de un tipo de mutación con un carcinógeno específico.

Desde hace años se sabe que ciertos cánceres tienen un componente hereditario y se considera actualmente que un 25% de los casos de cáncer tienen asociación familiar. Esta predisposición reside tanto en genes de alta prevalencia y baja penetrancia (de estudio más complejo) como en genes de baja prevalencia y alta penetrancia. El patrón de herencia de estos genes de predisposición al cáncer puede ser autosómico recesivo, autosómico dominante o incluso ligado al cromosoma X (gen HPX de predisposición al cáncer de próstata). La mayoría de los genes descritos son de herencia autosómica dominante. Los sujetos portadores de una mutación germinal en uno de estos genes heredan una de las dos copias mutadas en todas sus células (en general, esa mutación produce pérdida de función). A lo largo de la vida, alguna de sus células sufre una segunda mutación en la segunda copia del gen; es entonces cuando esa célula, al perder por completo la función del gen, que controlaba la proliferación celular o reparaba errores en la duplicación del gen, prolifera, tiene nuevas alteraciones genéticas, y da origen a un cáncer.

### **PENETRANCIA DE LA ENFERMEDAD**

Aunque lo ideal es que los individuos considerados candidatos a la cirugía profiláctica porten mutaciones con una penetrancia completa (100% de probabilidad de presentar cáncer), las mutaciones responsables de muchos de los síndromes neoplásicos hereditarios en general tienen una penetrancia alta pero incompleta. Las mutaciones con una penetrancia alta, además de riesgo de cáncer de mama y ovario, también se asocian a síndromes de cáncer de colon hereditario. Casi el 100% de los individuos que son portadores de la mutación de la poliposis adenomatosa familiar (PAF) presentará cáncer de colon a los 50 años (Galiatsatos P, Foulkes WD, 2006), mientras que los que tienen un cáncer de colon no polipósico hereditario tendrán un riesgo a lo largo de la vida del 70 al 82% de presentar un cáncer de colon (AnnieYu, HJ. Link M et al, 2003). Muchas mutaciones se asocian a una penetrancia alta pero nunca se observa completa; por ello, siempre habrá un cierto número de portadores de la mutación que no presentará cáncer, a los que se ofrecerá una cirugía profiláctica (Oseni T y Jato II, 20018). Factores ambientales y extragenéticos pueden modificar la penetrancia. Los genes modificadores (que modifican la penetrancia) también pueden alterar el riesgo de cáncer y se han asociado al cáncer de mama y de colon hereditario (Rabbeck, TR, Wan Y et al, 2008)). En el futuro estos genes pueden ayudar a identificar a individuos con mayor riesgo de cáncer que podrán beneficiarse de una intervención quirúrgica profiláctica.

## CONSEJO GENÉTICO

El consejo genético “es un proceso de comunicación que se ocupa de los problemas humanos asociados con la aparición o riesgo de aparición de una enfermedad genética en una familia” (*American Society of Human Genetics*). Proporciona, al paciente y a su familia, información sobre el riesgo de presentar o transmitir a su descendencia una determinada susceptibilidad genética a desarrollar una neoplasia. Informa, además, sobre la posibilidad de hacer un diagnóstico molecular y sobre las medidas disponibles para su prevención y diagnóstico temprano (Lynch HT, Lynch JF et al, 2009).

En el proceso de consejo genético se evaluará el riesgo personal y familiar de susceptibilidad hereditaria al cáncer mediante la realización de una historia clínica exhaustiva sobre los antecedentes personales y familiares, siendo esta historia clínica pieza clave de la calidad de la estimación del riesgo.

A pesar de la tecnología disponible, las pruebas genéticas de síndromes neoplásicos hereditarios son una cuestión compleja, ya que en muchos casos hay varias mutaciones que pueden llevar a un cáncer concreto, y las pruebas no identifican todas las mutaciones. En ocasiones, sólo hay un número limitado de mutaciones génicas asociadas a un cáncer particular, lo que simplifica las pruebas genéticas, que aunque son fiables no son infalibles y la interpretación de sus resultados debe considerarse teniendo en cuenta estos hechos.

Las cuestiones planteadas por las pruebas genéticas pueden tener implicaciones duraderas para los pacientes y sus familiares. Las implicaciones de una prueba positiva, negativa o no concluyente deben exponerse antes de la realización de la misma, ya que se ha demostrado que los pacientes aceptan mejor los resultados de las pruebas si han sido previamente informados al respecto. Sin embargo, muchos sujetos de alto riesgo deciden renunciar a ellas, sin que todas las razones de esta actitud sean conocidas. Además de los costes de las pruebas genéticas no deben ignorarse los costes adicionales; aunque si la selección es correcta, se mejora la rentabilidad global de las mismas.

### ¿CUANDO INDICAR LA CIRUGÍA PROFILÁCTICA?

Al indicar una cirugía profiláctica deben considerarse varios aspectos. Por ejemplo, el corte y unión alternativa del gen de la poliposis adenomatosa del colon (APC) puede dar lugar a una poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAF), con menos pólipos y en una fecha posterior que los sujetos con PAF clásica, lo que puede influir en el momento de realizar una proctocolectomía profiláctica. Por otra parte, el momento de la cirugía profiláctica debe ser compatible con las elecciones vitales del paciente (Oseni T, Jatoti II, 2008) ya que, por ejemplo, las mujeres

pueden preferir diferir la salpingoovariectomía reductora del riesgo hasta pasada la edad fértil.

You et al. (You YN, Lakhani VT et al, 2007) describieron los criterios que deberían cumplirse antes del uso generalizado de la cirugía profiláctica en individuos con una predisposición génica al cáncer. En concreto debe haber una penetrancia alta (probabilidad de padecer cáncer) asociada a la mutación; una prueba genética fiable que identifique a los portadores de la mutación; un procedimiento quirúrgico eficaz con baja morbilidad para extirpar el órgano en riesgo; una sustitución adecuada para la función del órgano reseado y, por último, un medio de determinar si el paciente está libre de la enfermedad a lo largo del tiempo.

### 3. LESIONES PREMALIGNAS COLORRECTALES

---

#### 1.- SÍNDROMES DE POLIPOSIS

El *síndrome de Peutz-Jeghers* es una enfermedad no ligada al género asociada a mutaciones en el gen STK11 en el cromosoma 19, caracterizado por la presencia de múltiples pólipos hamartomatosos en todo el tracto gastrointestinal. Pueden encontrarse focos de epitelio adenomatoso en los pólipos de Peutz-Jeghers, lo que supone un escaso, aunque no despreciable, potencial degenerativo. El *síndrome de Cronkhite-Canada* cursa, entre otros signos y síntomas, con pólipos hamartomatosos en todo el tubo digestivo, especialmente en el antro gástrico; es rara la malignización y acontece en focos de adenoma que se detectan en algunos de estos pólipos. La *poliposis adenomatosa familiar* (PAF), de herencia autosómica dominante, presenta como lesión típica una poliposis colorrectal difusa (Figura 1) con cientos de adenomas desarrollados durante la adolescencia; los pólipos gástricos ubicados en el fórnix suelen ser hiperplasias de las glándulas fúndicas y los situados en el antro suelen ser adenomatosos, con riesgo potencial de malignización. El *síndrome de Gardner*, autosómico dominante, junto a signos y síntomas extradigestivos, incluye las mismas características que la PAF. Los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal no polipósico hereditario (CCNPH) también tienen mayor riesgo de padecer cánceres de estómago e intestino delgado.

#### 2.- LESIONES COLICAS

Los *pólipos adenomatosos* son neoplasias benignas del epitelio glandular cólico con potencial de malignización. Se han establecido las alteraciones genéticas responsables de la secuencia adenoma-carcinoma, que en función de las anomalías citológicas y estructurales varían desde bajo a alto grado de displasia, situación esta última equivalente a carcinoma *in situ*, en el que los focos neoplásicos no superan la *muscularis mucosae* y por ello no hay capacidad de diseminación,

mientras que si afecta a la submucosa ya existe un carcinoma incipiente (temprano). La probabilidad de malignización aumenta con el tamaño de la lesión, la proporción del componente vellositario y su tiempo de evolución. El diagnóstico de elección es por endoscopia, que debe realizarse de forma completa ante el hallazgo de una de estas lesiones por la posibilidad de otras lesiones sincrónicas.

Si en el transcurso de una colonoscopia se observa un pólipo, debe ser extirpado por completo durante la endoscopia, indicando la cirugía solo para las lesiones no abordables por endoscopia. Cuando la anatomía patológica posterior diagnostica un carcinoma *in situ*, la polipectomía debe considerarse suficiente; sin embargo, si existe carcinoma invasivo (afectación de la submucosa) debe realizarse una colectomía segmentaria, ya que hasta el 10% de estos pacientes presentan extensión de la enfermedad más allá de los márgenes de resección o en ganglios loco-regionales. Los pacientes en los que se ha realizado polipectomía de lesiones adenomatosas deben ser incluidos en un programa de seguimiento endoscópico periódico, periodicidad dependiente del riesgo de CCR evaluado según los hallazgos de la colonoscopia inicial.

Los pacientes en los que se detectan solo *pólipos hiperplásicos* de pequeño tamaño no requieren un seguimiento posterior, excepto en la poliposis hiperplásica (múltiples pólipos hiperplásicos, de tamaño >1 cm y proximales al sigma) ya que los pacientes con esta entidad presentan un alto riesgo de CCR y deben seguir un protocolo de vigilancia específico.

La PAF y sus variantes tienen un alto potencial de malignización a CCR lo que implica que casi el 100% de los pacientes a los que no se les realiza colectomía presenten CCR antes de los 50 años por lo que en general precisan cirugía profiláctica antes de los 25 años de edad. Por su relevancia esta patología se comenta en un apartado específico.

La enfermedad inflamatoria crónica intestinal (colitis ulcerosa y con menos frecuencia enfermedad de Crohn) también se considera patología preneoplásica, dada la secuencia de progresión de displasia a carcinoma. El riesgo es 5-15 veces superior al de la población general, mayor en pancolitis de más de 10 años de evolución y en colitis izquierda de más de 14 años. Se recomienda la colonoscopia bianual con biopsias múltiples. La remisión de la enfermedad no reduce el riesgo y en ambas se acepta la cirugía profiláctica, con la resección del segmento afecto, en los casos de larga evolución y lesión difusa.

### **3.- SÍNDROMES NEOPLÁSICOS HEREDITARIOS**

#### **3.1. CÁNCER DE COLON**

En los años 90 se iniciaron las pruebas genéticas para los síndromes con cáncer de colon. En 1993, el locus del cáncer colorrectal no polipósico hereditario (CCNPH) se localizó en el cromosoma 2P, y en 1987 se ubicó el gen de la poliposis adenomatosa del colon (APC) en el cromosoma 5 (5q21) mutaciones del gen APC, mutaciones que podrían ser responsables de la expresión fenotípica variable de la poliposis adenomatosa familiar (PAF). Se calcula que el 20% de los pacientes con cáncer colorrectal tienen una predisposición genética a esta enfermedad.

El cáncer colorrectal puede dividirse en dos grandes grupos principales: los que se presentan con numerosos pólipos y los caracterizados por la falta de los mismos.

### ***1.- Poliposis adenomatosa familiar***

La PAF y sus variantes (síndrome de Gardner, síndrome de Turcot y poliposis adenomatosa familiar atenuada) representan el 1% de los cánceres colorrectales (CCR): La forma clásica se asocia al desarrollo de cientos de pólipos generalmente en la adolescencia (Figura 1) y la aparición de CCR se observa en el 90% de los pacientes que alcanzan los 45 años de edad en el caso de no haber sido tratados. Este síndrome también se acompaña de manifestaciones extracolónicas (Galiatsatos P, Foulkes WD, 2006) (Rodríguez-Bigas MA, Chang GJ et al, 2006), La PAF atenuada se caracteriza por la presentación en una edad tardía y menos pólipos. Recientemente se ha descrito un síndrome no asociado al gen APC, el síndrome de la poliposis familiar-MYH (Sampson JR, Dolwani S et al, 2003). Dado que a lo largo de la vida el riesgo de cáncer de colon en la PAF se aproxima al 100%, en estos pacientes se recomienda la cirugía profiláctica (You NH, Lakhani VT et al, 2007) (Bertagnoli MH, 2005).

Las opciones quirúrgicas profilácticas para los pacientes con PAF son la colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal, la proctocolectomía con anastomosis ileoanal (entre el reservorio anal y el ileon) y, por último, la proctocolectomía con ileostomía permanente. Cuando hay que operar está mal definido, ya que la presentación es demasiado variable para determinar el momento de la cirugía, aunque puede estar influido por el número de pólipos (Deninski HS, Love S et al, 1996)); no obstante, la supervivencia global mejora si la intervención quirúrgica se realiza con finalidad profiláctica. En una revisión de Bertario et al (Bertario L, Presciuttini et al, 1994) los pacientes sin cáncer en el momento de la cirugía tenían una probabilidad de supervivencia del 68% a los 30 años comparada con el 41% a los 10 años en los que tienen cáncer.

La proctocolectomía con anastomosis ileoanal es la opción quirúrgica preferida en los pacientes que tienen PAF ya que aunque la AIR elimina el riesgo de cáncer cólico, aún hay un riesgo de padecer cáncer en el recto, que oscila entre el 4 y el 8% a los 10 años y entre el 26 y el 32% a los 25 años (Vasen HF, Van der Luijt RB et al, 1996) (Bertario L, Russo A et al, 2000). Aunque la proctocolectomía con

anastomosis ileorrectal reduce el riesgo de cáncer rectal, no lo elimina del todo, ya que el cáncer puede aparecer en la zona de transición y también pólipos en el reservorio. Con independencia del procedimiento profiláctico que se practique, es preceptiva la vigilancia a lo largo de la vida, ya que es la única forma de prevenir la enfermedad.

El procedimiento quirúrgico debe elegirse en función de la preferencia y de la calidad de vida (CDV) esperada del paciente tras la cirugía. Aunque las complicaciones asociadas a la proctocolectomía con anastomosis ileoanal se han reducido con la mejora de la técnica quirúrgica, tiene una morbilidad perioperatoria mayor que la colectomía subtotal con anastomosis ilorrectal. En una revisión de 1895 pacientes que evaluó los resultados quirúrgicos y la CDV tras la AIA, el fracaso del reservorio que exigiera extirpación ocurrió en el 4,1% de los pacientes (Delany CP, Fazio VW et al, 2003)). La incontinencia y la disfunción sexual también se asocian a este procedimiento.

## ***2.- Cáncer colorrectal no polipósico hereditario***

El CCNPH o síndrome de Lynch es un trastorno autosómico dominante caracterizado por una predisposición al cáncer colorrectal de inicio temprano (alrededor de los 45 años), predilección por el colon derecho en más del 70% de los casos y aumento de la incidencia de tumores sincrónicos y metacrónicos, carcinogénesis elevada y un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias extracolónicas (Al-Sukhuni W, Aronson M et al, 2008)). El riesgo de cáncer rectal, aunque bajo, no es despreciable, se ha estimado en el 11% (Rodríguez-Bigas MA, Chang GJ et al, 2006). Esta enfermedad es debida a la presencia de mutaciones en los genes reparadores de bases desapareadas de ADN, principalmente MSH2 y MLH1, que representan un 90% del total y con menor frecuencia, MSH6 y PMS2 (Lynch HT, de la Chapelle A, 2003).

Hay tres estrategias posibles para identificar a los pacientes con síndrome de Lynch: a) criterios clínicos; b) técnicas moleculares: inestabilidad de microsatélites (IMS) e inmunohistoquímica (IHQ), y c) la combinación de ambas.

Se han establecido diferentes criterios para identificar a familias con síndrome de Lynch. Los criterios de Amsterdam I (Vasen HF, Mecklin JP et al, 1999) publicados en 1991 fueron básicos para consensuar una definición del síndrome de Lynch que permitió identificar su base genética. Estos criterios solo tenían en cuenta el riesgo de cáncer colorrectal. Los criterios de Amsterdam II descritos en 1999 (39) incluían el riesgo de tumores extracolónicos asociados al síndrome. Dada la baja sensibilidad de los criterios de Amsterdam y reconocida la base genética del síndrome de Lynch se diseñaron los criterios de Bethesda, recientemente revisados (40), que incluyen la historia familiar, la edad de diagnóstico y las características patológicas sugestivas de IMS del tumor (tabla I). Además de



los criterios citados, hay modelos matemáticos predictivos para determinar el estado de portador de mutaciones en los genes reparadores de ADN (el modelo de Barnetson, el modelo de PREMM y el modelo MMRpro).

Existen varios métodos para determinar la IMS (Ferrer Márquez M, Reina Duarte A et al, 2011)). Uno de los más empleados es la SSCP (polimorfismo de conformación de cadena simple). La IHQ es otra de las técnicas empleadas para el diagnóstico de CCNPH, bien complementando al test de IMS o sustituyendo a éste (Lindor NH, Burgart J et al. 2002).

Una vez diagnosticado el CCNPH, es importante su control y seguimiento basados en la historia natural del propio síndrome, en el que el cribado del cáncer de colon juega un papel importante, habiéndose objetivado el beneficio de la colonoscopia en el seguimiento de estos pacientes. En un estudio en familias con CCNPH, Jarvinen et al (Jarvinen HJ, Aaron M et 2000,) demostraron que en los pacientes asintomáticos con seguimiento mediante colonoscopia, la incidencia de cáncer colorrectal invasivo se redujo en un 63% en comparación con aquellos de las mismas familias sin seguimiento. El seguimiento de los mismos enfermos mostró una reducción de la mortalidad en aquellos con seguimiento y colonoscopia frente a los que no tuvieron seguimiento. Por ello, Lindor et al (Lindor NH, Petersen CM et al, 2006), recomiendan el seguimiento estrecho en los pacientes con síndrome de Lynch mediante colonoscopia cada uno o dos años, comenzando a la edad de 20 – 25 años (edad de 30 años en familias con MSH6). En las familias que reúnen criterios de Amsterdam, pero con resultados de IMS o IHQ negativos, se recomienda colonoscopia cada 3 – 5 años a iniciar a los 45 años o bien 5 - 10 años antes de la edad del diagnóstico de CCR más joven en la familia (Vasen HF, Möstein C et al, 2007). Dado que el carcinoma endometrial es el segundo más frecuente en el síndrome de Lynch (40-60% en mujeres con la mutación), seguido del carcinoma de ovario (12-15% de las mujeres con la mutación), algunos autores (44) recomiendan la ultrasonografía transvaginal y citología anuales, comenzando a los 30-35 años. La evidencia para el cribado de otros cánceres extracólicos es limitada.

En los pacientes diagnosticados de síndrome de Lynch, que desarrollan un CCR, se debe realizar en primer lugar una colonoscopia completa debido al alto riesgo de presentar un tumor sincrónico. Para la elección de la técnica quirúrgica hay que tener en cuenta el riesgo de cáncer metacrónico que tienen estos pacientes, que en algunos casos es del 16% en 10 años (de Vost tot Nederveen WH, Nagengast PM et al, 2002); de aquí que la longitud de la resección haya sido un aspecto controvertido (Al-Sukhuni W, Aaron M et al, 2005) (Álvaro E, Perea J et al, 2010). No obstante, la mayoría de los expertos propugnan la colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal por ser mejor la calidad de vida y disminuir la posibilidad de desarrollar una segunda neoplasia (46). La edad del paciente es otro factor a considerar al decidir la opción quirúrgica; en los más mayores el riesgo de

presentar una nueva neoplasia disminuye pero la morbimortalidad aumenta (Álvaro E, Perea J et al, 2010). Es por ello importante informar al paciente de las diferentes opciones técnicas, la morbimortalidad de cada una de ellas y decidir basándose en los factores del paciente y sus preferencias, con especial atención en la edad del mismo y la viabilidad para realizar un seguimiento adecuado (Maeda T, Canon RR et al, 2010)). Los pacientes con resección segmentaria deben realizar un seguimiento mediante colonoscopias y aquellos con resecciones extensas (colectomías subtotales), deberán realizarse proctoscopias seriadas, que son menos invasivas (Natarajan N, Watson P et l, 2010).

En los pacientes con síndrome de Lynch que no han desarrollado un CCR la cirugía profiláctica evita la necesidad de un seguimiento endoscópico riguroso, siendo las opciones técnicas disponibles la colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal y la proctocolectomía. La colectomía subtotal obliga a un seguimiento postquirúrgico mediante rectoscopias por el riesgo de desarrollar un cáncer rectal.

Como ya se ha comentado, los pacientes con CCNPH también tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias extracólicas y se ha dedicado mucha atención al mayor riesgo de cáncer de endometrio y de ovarios (Bertario L, Presciutti S et al, 1994) (Natarajan N, Watson P, et al, 2010), por lo que se recomienda con frecuencia la histerectomía y la salpingoovariectomía profilácticas, además de la vigilancia de otros tumores malignos (Bertario L, Presciutti S et al, 1994)), siendo preceptivo informar siempre de los riesgos, beneficios y limitaciones de cada procedimiento.

Aunque se ha demostrado la eficacia de los AINES y la aspirina en la reducción de la incidencia de pólipos adenomatosos colorrectales esporádicos y cáncer, su eficacia en los pacientes con CCNPH es desconocida (Lindor NM, Petersen GM et al, 2006)). Los anticonceptivos orales disminuyen el riesgo de cáncer de ovario y endometrio en la población general; sin embargo, no hay datos que indiquen el beneficio en cánceres extracólicos en pacientes con síndrome de Lynch. La mayoría de estudios realizados hasta la fecha no muestran suficiente evidencia para prescribir quimioterapia en estos pacientes.

#### **4. BIBLIOGRAFÍA**

---

- Al-Sukhuni W, Aronson M, Gallinger S: Hereditary colorectal cancer syndromes. Familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. Surg Clin N Am 2008; 88: 819-844
- Alvaro E, Perea J, Lomas M, Urioste M, Hidalgo M: Influencia de la edad en el tratamiento quirúrgico del síndrome de Lynch. Cir Esp 2010; 88:338-340

- Annie Yu HJ, Lin KM, Ota DM, Lynch HT: Hereditary nonpoliposis colorectal cancer: preventive management. *Cancer Treat Rev* 2003; 29:461-470
- Bertagnolli MM: Surgical prevention of cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:324-332
- Bertario L, Presciuttini S, Sala P, Rossetti C, Prietoiusti M: Causes of deaths and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee. *Sem Surg Oncol* 1994; 10:225-234
- Bertario L, Russo A, Radice P, Varesco L, Eboli M, Spinelli P et al: Genotype and phenotype factors as determinants for rectal stump cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Hereditary Colorectal Tumors Registry. Ann Surg* 2000; 231:538-543
- Debinski HS, Love S, Spigelman AD, Phillips RK: Colorectal polyp counts and cancer risk in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1996; 110:1028-1030
- Delany CP, Fazio VW, Remzi FH, Hammel J, Church JM, Hull TL et al: Prospective, age-related analysis of surgical results, functional outcome, and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 2003; 238:221-228
- de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast PM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleibenker JH et al: Surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:1588-1594
- Ferrer Márquez M, Reina Duarte A, Maturana Ibañez V, Belda Lozano R, Rubio Gil F, Blesa Sierra I et al: Síndrome de Lynch: genética y cirugía. *Cir Esp* 2011; 89:3-9
- Galiatsatos P, Foulkes WD: Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 385-398
- Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P et al: Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118:829-834
- Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW: Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome. A systematic review. *JAMA* 2006; 296:1507-1517
- Lindor NM, Burgart L J, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent D J et al: Immunohistochemistry versus MSI testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20:1043-1048
- Lynch HT, de la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-932

- Lynch HT, Lynch JF, Attard TA: Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes: Lynch syndrome as a model. *CMAJ* 2009; 181:273-280
- Maeda T, Canom RR, Beart Jr RW, Etzioni DA: Decision model of segmental compared with total abdominal colectomy for colon cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:1175-1180
- Natarajan N, Watson P, Silva-Lopez E, Lynch HT: Comparison of extended colectomy and limited resection in patients with Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:77-82
- Oseni T, Jatoi II: Visión general del papel de la cirugía profiláctica en el tratamiento de los individuos con predisposición genética al cáncer. *Clin Quir Norte Am* 2008; 88:739-758
- Rabbeck TR, Wan Y, Kantolfi PW, Krithivas K, Neuhausen SL, Goldwin AK et al: Modification of BRCA1 and BRCA2 associated breast cancer risk by AIB1 genotype and reproductive history. *Cancer Res* 2001; 61:5420-5424
- Rhoads JE: Development of preventive surgery in the field of cancer. *Ann Surg* 1957; 146:782-789
- Rodríguez-Bigas MA, Chang GJ, Skibber JM: Surgical implications of colorectal cancer genetics. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15:51-66 vi
- Sampson JR , Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG et al: Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003; 362 (9377):39-41
- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J et al: Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:261-268
- Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT: The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34:424-425
- Vasen HF, Van der Luijt RB, Slors JF, Buskenns E, de Ruijter P, Baeten CG: Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996; 348 (9025):433-435
- Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116:1453-1456

- Vasen HF, Möslin C, Alonso A: Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). J Med Genet 2007; 44:353-362
- You YN, Lakhani VT, Wells SA Jr: The role of prophylactic surgery in cancer prevention. World J Surg 2007; 31:450-464
- McKenzie D, Grayson T, Polk HC: The impact of omeprazole and laparoscopy upon hiatal hernia and reflux esophagitis. J Am Coll Surg 1996; 183:413-418

## 5. TABLA I - CRITERIOS DE AMSTERDAM Y BETHESDA REVISADOS

---

### CRITERIOS DE AMSTERDAM I

*Por lo menos tres miembros de la familia con cáncer colorrectal deben estar afectados y deben cumplirse los criterios siguientes:*

- Existe una relación de primer grado entre al menos dos afectos.
- Al menos dos generaciones consecutivas están afectadas.
- Al menos un cáncer colorrectal se ha diagnosticado antes de los 50 años.
- La poliposis adenomatosa familiar ha sido excluida.

### CRITERIOS DE BETHESDA REVISADOS PARA TESTAR TUMORES COLORRECTALES CON INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

*Los tumores detectados en el individuo deben ser diagnosticados por IMS en las situaciones siguientes:*

- Cáncer colorrectal diagnosticado en pacientes antes de los 50 años.
- Independientemente de la edad del individuo existe la presencia de cáncer colorrectal sincrónico, metacrónico u otros tumores asociados a CCNPH.
- Cáncer colorrectal con H-IMS diagnosticado histológicamente antes de los 50 años.
- Cáncer colorrectal diagnosticado en uno o varios familiares de primer grado afectados con CCNPH o tumores relacionados, y que fueron diagnosticados antes de los 50 años de edad.
- Cáncer colorrectal diagnosticado en dos o más familiares de primer o de segundo grado con independencia de la edad.



Figura 1.- Poliposis adenomatosa familiar. Visión endoscópica (Cortesía del Dr. Suárez de Parga, Hospital Universitario " La Paz". Madrid)