

CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

Familiar colorectal cancer

Diéguez Castillo C, Delgado Maroto A, Moreno Moraleda I
COMPLEJO HOSPITALARIO TORRECÁRDENAS. ALMERÍA.

Resumen

La presencia de antecedentes familiares de cáncer colorrectal (CCR) es un motivo de consulta frecuente. En caso de familiares de segundo o tercer grado, las guías recomiendan test de sangre oculta en heces a partir de los 50 años con carácter bienal. En caso de 2 familiares de primer grado o uno con edad menor a 50 años, se recomienda colonoscopia a partir de los 40 años cada 5 años. El principal punto de controversia reside en la presencia de un único familiar de primer grado con más de 50 años, siendo las recomendaciones muy variables según las guías consultadas.

Keywords: cáncer colorrectal (CCR), test sangre oculta en heces (SOH), colonoscopia.

Abstract

The presence of a family history of colorectal cancer (CRC) is a frequent reason for consultation. In the case of second or third degree relatives, the guidelines recommend fecal immunochemical test (FIT) from the age of 50 every two years. In the case of 2 first-degree relatives or one under 50

years of age, a colonoscopy is recommended from the age of 40 every 5 years. The main point of controversy lies in the presence of a single first-degree relative over 50 years of age, the recommendations being highly variable according to the guidelines consulted.

Keywords: colorectal cancer (CRC), fecal immunochemical test (FIT), colonoscopy.

Introducción

La presencia de antecedentes familiares con cáncer colorrectal (CCR) es un motivo de consulta frecuente en nuestra práctica clínica diaria. En el tradicional algoritmo de la estratificación del riesgo para CCR se incluye en el grupo de alto riesgo, por lo que las recomendaciones pueden ser diferentes de los grupos de riesgo bajo (edad menor de 50 años sin factores de riesgo personales ni familiares: no requiere intervención) y medio (edad mayor de 50 años sin factores de riesgo personales ni familiares: cribado poblacional)¹.

Sin embargo, en el futuro podría modificarse la forma de estratificar el riesgo. Recientemente, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EEUU en la actualización de sus recomendaciones de cribado de CCR, plantea bajar la edad de inicio en población de riesgo medio a los 45 años². Por

CORRESPONDENCIA

Carmelo Diéguez Castillo / cardiecas@hotmail.es
Complejo Hospitalario Torrecárdenas - 04009 Almería.
Fecha de envío: 14/04/2022 - Fecha de aceptación: 17/08/2022

otro lado, la relación entre obesidad y CCR podría originarse previamente al nacimiento de modo que la obesidad en el embarazo incrementa el riesgo en la descendencia³. En esta línea el grupo Asia-Pacífico para el cribado de CCR desarrolló un score para la mejor identificación de los grupos de riesgo teniendo en consideración las variables edad y antecedentes familiares de CCR utilizadas tradicionalmente, añadiendo también el sexo, el tabaquismo y el índice de masa corporal⁴.

La definición de CCR familiar difiere entre distintas guías, coincidiendo todas ellas en la necesidad de descartar previamente un componente hereditario debido a las implicaciones en el manejo de estos individuos.

La ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) define CCR familiar no hereditario como la presencia de 2 familiares de primer grado (FPG o 1 familiar de primer grado (FSG) menor de 50 años⁵. Siguiendo en esta línea la guía británica establece un grupo de riesgo moderado que coincide en su definición con la guía ESGE⁶. En el caso de la guía americana define el CCR familiar común (no hereditario) por la presencia de uno o más antecedentes familiares con CCR en ausencia de variantes genéticas patogénicas asociadas a síndromes de predisposición hereditaria a cáncer⁷.

Así pues, cuando se habla en las definiciones de descartar un componente hereditario debemos buscar aquellos datos que nos hagan sospechar CCR hereditario. Éstos son la agregación familiar, la afectación de generaciones consecutivas sugestivo de patrón de herencia autosómica dominante, la afectación a edades tempranas y/o la asociación de otras neoplasias extraintestinales¹.

A efectos prácticos aunque no exista una definición universal de CCR familiar lo realmente relevante, una vez se haya descartado un componente hereditario, es conocer las recomendaciones que vamos a dar a los individuos en base a sus antecedentes familiares. Para ello, a continuación se exponen las pautas establecidas por las principales guías internacionales así como metaanálisis más recientes.

Recomendaciones según guías y metaanálisis

Guía Española (Asociación Española Gastroenterología, AEG)¹

Uno de los principales cambios de la actualización de la guía española en 2018, fue anticiparse al cribado poblacional sólo en caso de 2 FPG, mediante colonoscopia cada 5 años (inicio a los 40 años o 10 años antes del diagnóstico más joven). Así pues, en caso de un único FPG o familiares de segundo (FSG) o tercer grado (FTG) se recomienda la incorporación al programa de cribado poblacional mediante test de sangre oculta en heces (SOH) bienal a partir de los 50 años.

Guía Canadiense (Canadian Association of Gastroenterology)⁸

Destaca que en la mayoría de los casos el nivel de evidencia es muy bajo por lo que se hacen sugerencias y no recomendaciones. Éstas varían en función del número y grado de parentesco sin valorar la edad del diagnóstico:

En caso de 2 FPG, recomienda anticiparse a cribado poblacional (colonoscopia a los 40 años).

En caso de 1 FPG, más ambigüedad en el manejo sugiriendo varias opciones factibles (preferentemente colonoscopia pudiendo empezar a los 40 o 50 años).

En caso de FSG, se considera riesgo medio por lo que recomienda cribado poblacional (inicio a los 50 años).

Guía Británica (British Society of Gastroenterology, BSG)⁶

Refiere un riesgo incrementado variable en función del número, grado de parentesco y edad del diagnóstico; estratificando a los pacientes en distintos grupos:

Riesgo moderado (2 FPG o 1 FPG < 50 años): inicio a los 55 años con colonoscopia e intervalo según pólipos identificados.

Riesgo alto (3 FPG afectando a 2 generaciones): inicio a los 40 años con colonoscopia e intervalo cada 5 años. Dado que muestra prácticamente la definición de los criterios de Amsterdam por lo que habría que realizar inestabilidad de microsatélites si es posible para descartar componente hereditario.

Guía Americana (American Gastroenterological Association, AGA; American Society for Gastrointestinal Endoscopy, ASGE; American College of Gastroenterology, ACG)^{7,9}

El riesgo está condicionado por el número, edad del diagnóstico y grado de parentesco; incrementándose éste principalmente ante la presencia de varios FPG (riesgo relativo (RR) 3-4 con 2 FPG y RR 6 con >2 FPG) y cuanto más precoz sea la edad del diagnóstico (RR 3.55 con menos 50 años y RR 6-7 con menos de 40 años). En dicho caso se recomienda colonoscopia iniciando a los 40 años o 10 años del diagnóstico más joven.

En caso de FSG el riesgo se incrementa discretamente respecto a la población general por lo que se considera de riesgo medio no debiendo realizar ningún tipo de intervención antes de los 50 años siendo una opción válida SOH anual. No obstante, en la guía aclaran que los estudios en los que se valora el riesgo incrementado no se tuvo en cuenta la presencia de FPG.

En el caso de un único FPG (RR 2) con edad > 50 años, a la hora de establecer recomendaciones se expone que no disponemos de ensayos controlados aleatorizados o grandes estudios observacionales con evidencia para determinar la eficacia de las diferentes pruebas de detección así como determinar el intervalo óptimo para detección de CCR. Y esto reconocen se debe en parte a las grandes limitaciones en práctica clínica para realizar una correcta historia familiar; aunque el desarrollo de la historia clínica electrónica consigue mejorar este inconveniente.

Así pues, las recomendaciones del test se basan en extrapolaciones del grupo de riesgo medio y el intervalo en el conocimiento de la secuencia de progresión adenoma-cáncer (26 años para los diminutos, 8 años para los pequeños y 5 años para los grandes). En el documento de posicionamiento de la sociedad americana con el colegio y sociedad de endoscopia recomiendan en caso de 1 FPG < 60 años colonoscopia a los 40 años (o 10 años antes del diagnóstico más joven) con intervalo cada 5 años. Y en caso de 1 único FPG > 60 años iniciar a los 40 años siendo los test e intervalos de vigilancias iguales que en el grupo de riesgo medio (establecen como primeras opciones colonoscopia cada 10 años o test SOH anual).

Europea (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)⁵

La recomendación en los casos 2FPG o 1FPG menor a 50 años, es anticiparse al cribado poblacional mediante colonoscopia a los 40 años y con un intervalo cada 5 años salvo resección de pólipos en cuyo caso se adecuará según las recomendaciones propias para ello. Los autores destacan respecto a la edad de inicio, que no hay evidencia de que la colonoscopia 10 o 5 años antes del diagnóstico del familiar afecto más joven sea beneficioso; si bien se puede asesorar de forma individualizada a los sujetos explicando los riesgos y beneficios del procedimiento endoscópico. Dicha postura se sustenta sobre el argumento de que la mayoría de los resultados provienen de estudios observacionales que se basan en estimaciones de riesgo relativo.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁰

En su publicación de 2020 recomienda con 1 FPG independientemente de la edad, colonoscopia a los 40 años (o 10 años antes del diagnóstico más joven) e intervalo cada 5 años (si es positiva según hallazgos endoscópicos).

Metaanálisis

En la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Roos y colaboradores, ponen en evidencia que el RR en individuos con 1 FPG no alcanza ni el doble que personas sin antecedentes familiares (basado especialmente en estudios de cohortes), siendo menor de lo descrito previamente. Además, destacan el mayor incremento del riesgo con 2 FPG o 1 FPG < 50 años, siendo mayor en este último supuesto (riesgo absoluto acumulado del 11%). Por ello, los autores consideran que podrían intensificarse estrategias de vigilancia mediante colonoscopia en este grupo de alto riesgo¹¹.

En el estudio de Tian y colaboradores, destacan además del notable incremento del riesgo con < 50 años y 2 FPG; el incremento del riesgo al asociar 1 FPG y 1 FSG no descrito previamente. Esto abriría la ventana en estos casos (1 FPG y 1 FSG) a anticiparse al cribado poblacional, si bien los autores en la discusión no se aventuran a hacer recomendaciones con los datos obtenidos¹².

Discusión y conclusiones

En base a las recomendaciones expuestas se pueden concluir la incorporación al programa de cribado poblacional en caso de familiares de segundo o tercer grado, iniciándose en nuestro medio a los 50 años mediante test SOH con carácter bienal^{1,5,7-9}. No obstante, siempre debemos mantenernos alerta ante datos que nos hagan sospechar un síndrome hereditario. Aunque el grado parentesco sea más lejano entre los casos de la familia y el individuo que nos consulta, la agregación familiar (pudiendo considerar 3 casos como punto de partida en base a los criterios Amsterdam y Bethesda) unido a la afectación generaciones consecutivas (que va a favor de una herencia autosómica dominante) y/o una edad de diagnóstico precoz (menor de 50 años) aunque sea en familiares de 2º o 3 grado; nos obligará a investigar y descartar la posibilidad de un síndrome de predisposición hereditaria a CCR.

Por otro lado, en caso de 2 FPG o 1 FPG con menos de 50 años la mayoría de la bibliografía disponible coincide con algunos matices en la recomendación de anticiparse al programa de cribado poblacional mediante la realización de colonoscopia. Dicha recomendación debe iniciarse a partir de los 40 años y con un intervalo cada 5 años; el cuál se adecuará a los hallazgos endoscópicos siguiendo las directrices respecto a la vigilancia postpolipectomía^{1,5,6,7-9}. En cuanto a la edad de inicio, debemos destacar que la guía ESGE se desmarca de la mayoría de las guías no recomendando anticiparse 10 años antes del diagnóstico del familiar afecto más joven⁵. Por su parte, la guía británica como se ha expuesto anteriormente establece el inicio más tardío de estrategias de vigilancia mediante colonoscopia a los 55 años en dicho escenario.

El principal punto de controversia radica en el caso de un único FPG con más de 50 años. En estos casos no hay consenso entre las diferentes guías. La guía canadiense no establece sugerencias claras⁸, planteando como test de primera línea la colonoscopia y el test de SOH como 2º línea. El inicio de la vigilancia lo sugiere a los 40-50 años o 10 años antes del familiar afecto más joven (lo que ocurra antes). En cuanto al intervalo de vigilancia sugieren cada 5-10 años en el caso de colonoscopia y cada 1-2 años en el supuesto de optar por la realización de test de SOH.

Las guías europeas (Española, británica y ESGE) recomiendan incorporarse al programa de cribado poblacional mediante test de SOH a partir de los 50 años con periodicidad bienal^{1,5,6}. En el caso de la actualización de la guía española en noviembre de 2018 respecto a la versión previa de 2009, uno de los principales cambios que presentaba era precisamente las recomendaciones respecto a los antecedentes familiares de CCR. Se pasó de recomendar colonoscopia a los 40 años incluso en caso de 2 familiares de segundo grado a únicamente plantear esta actitud en caso de 2 FPG. Posteriormente, se tuvo que rectificar esta postura al incluir en la recomendación de incorporarse al programa de cribado poblacional a individuos con un FPG afecto de CCR con menos de 50 años. Dicha rectificación iba en consonancia con las recomendaciones establecidas posteriormente por la ESGE.

Mientras tanto, la vertiente de las guías americanas aboga por anticiparse a los 40 años mediante colonoscopia (NCCN)¹⁰ o pudiendo plantear otras pruebas alternativas en caso de edad > 60 años (ASGE, AGA, ACG)^{7,9}. Es decir, la edad por debajo de 60 años del único FPG afecto de CCR es condición suficiente para recomendar la colonoscopia como test para realizar la vigilancia. Mantienen la recomendación de iniciar el screening a partir de los 40 años o la muletilla de 10 años antes del diagnóstico del familiar afecto más joven (lo que ocurra antes). No obstante, es cierto que se muestran más laxos en los intervalos de vigilancia, recomendando que aunque inicialmente se realice cada 5 años; éstos podrían ampliarse si a los 60 años no han aparecido lesión significativas⁹. Sin embargo, en caso que la edad sea igual o superior a 60 años en el único FPG afecto de CCR, aunque mantienen la recomendación de iniciar la vigilancia a partir de los 40 años plantean la posibilidad de que las pruebas e intervalos empleados sean similares al grupo de riesgo medio que son subsidiarios de cribado poblacional. Y es en esta situación donde recomiendan como pruebas e intervalos de primera línea la colonoscopia cada 10 años o el test de SOH anual como alternativas igualmente válidas.

Así pues, a modo de resumen más esquemático las conclusiones extraídas de esta revisión quedan reflejadas en la **TABLA 1**. En cualquier caso, a pesar de la controversia entorno a 1 FPG > 50 años, debe quedar claro que no está justificada en la bibliografía la indicación colonoscopia antes de los 40 años en este supuesto, habiendo descartado componente hereditario. Esto último nos lleva a insistir en la implementación de investigar inestabilidad de microsatélites en tejido tumoral siempre que esté disponible.

Bibliografía

1. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41 (9): 585-96
2. Force USPST, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;325:1965-1977.
3. Murphy CC, Cirillo PM, Krigbaum NY, Singal AG, Lee M, Zaki T et al. Maternal obesity, pregnancy weight gain, and birth weight and risk of colorectal cancer. *Gut*. 2021 Aug 24;gutjnl-2021-325001.
4. Sung JJY, Wong MCS, Lam TYT, Tsoi KKF, Chan VCW, Cheung W et al. A modified colorectal screening score for prediction of advanced neoplasia: A prospective study of 5744 subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 187-94
5. Van Leerdam ME, H Roos VH, van Hooft JE, Balaguer F, Dekker E, Kaminski MF et al. Endoscopic management of Lynch síndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2019; 51: 1082-93

Antecedente familiar	Test	Inicio	Intervalo
2 FPG o 1 FPG < 50 años*	Colonoscopia	40 años	Cada 5 años**
1 FPG + 1 FSG	Colonoscopia	40 años	Cada 5 años
1 FPG > 50 años			
Vertiente norteamericana			
• Edad 50-59 años	Colonoscopia	40 años	Cada 5 años***
• Edad ≥ 60 años	Colonoscopia o SOH	40 años	Cada 10 años o Anual
Vertiente europea	SOH	50 años	Bienal
FSG o FTG	SOH	50 años	Bienal
<i>FPG: padres, hijos, hermanos; FSG: abuelos, tíos, sobrinos, nietos; FTG: bisabuelos, primos.</i>			
*Ante 1 FPG < 50 años remitir a consulta de alto riesgo para valorar inmunohistoquímica y estudio genético.			
**Adecuar intervalos a vigilancia postpolipectomía según hallazgos endoscópicos.			
***Podría ampliarse intervalo si no lesiones significativas antes de los 60 años.			

TABLA 1
RECOMENDACIONES EN CCR FAMILIAR.

6. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG) / Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI) / United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG) *Gut* 2019; 0: 1 -34.
7. Kastrinos F, Samadder NJ, Burt RW. Use of Family History and Genetic Testing to determine risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2020; 158 (2): 389-403
8. Leddin D, Lieberman DA, Tse F, Barkun AN, Abou-Setta AM, Marshall JK et al. Clinical Practice Guideline on Screening for Colorectal Cancer in individuals with a family history of nonhereditary colorectal cancer or adenoma: The Canadian Association of Gastroenterology Banff Consensus. *Gastroenterology* 2018; 155: 1325-47
9. Rex DK, Boland R, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2017; 112 (7): 1016-30
10. Provenzale D, Ness RM, Llor X, Weiss JM, Abbadessa B, Cooper G et al. Colorectal Cancer Screening, version 1.2020 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Can netw* 2021; 18 (10): 1312-20

11. Roos VH, Mangas-Sanjuan C, Rodriguez-Girondo M, Medina-Prado L, Steyerberg EW, Bossuyt PM et al. Effects of family history on relative and absolute risks for colorectal cancer: A systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17 813): 2657-67

12. Tian Y, Kharazmi E, Brenner H, Xu X, Sundquist K, Sundquist J et al. Calculating the starting age for screening in relatives of patients with colorectal cancer based on data from large nationwide data sets. *Gastroenterology* 2020; 159 81): 159-68