

E d i t o r i a l

## El cumplimiento del protocolo de seguimiento postquirúrgico en pacientes con poliposis adenomatosa familiar puede evitar el ulterior desarrollo de cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda neoplasia maligna en frecuencia y mortalidad en ambos sexos, con tendencia al incremento sostenido los últimos 20 años. En la mayoría de los casos es esporádico y se detecta entre la 5ª-7ª décadas de la vida; en un pequeño porcentaje es hereditario y aparece antes de los 40 años. Las dos formas principales de CCR hereditario son el cáncer colorrectal hereditario no polipósico y la poliposis adenomatosa familiar (FAP).

La FAP es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la presencia de innumerables adenomas colónicos, cuya incidencia varía entre 1 cada 8.300-14.025 nacidos vivos, afecta por igual a ambos sexos y tiene una distribución uniforme por todo el mundo, aunque es obvio que en las sociedades fuertemente endogámicas (por ejemplo, etnia gitana o judíos askhenazi) se alcanzan porcentajes superiores. El promedio de edad al diagnóstico de la FAP es 34 años, y el del CCR asociado a los 39 años. Si no se realiza colectomía el desarrollo de CCR es inevitable, suponiéndose que ocurre a los 10-15 años del comienzo de la poliposis. Según el número de pólipos se describen dos formas: a) la atenuada (AFAP) en la que hay menos de 100 adenomas colónicos con predominancia en el colon derecho; y b) la FAP en la que hay de centenares a miles de adenomas en todo el colon (1). Cualquiera de los dos tipos puede asociarse en ocasiones a otras manifestaciones digestivas (adenomas gástricos, duodenales, ampulomas o adenomas ileales) o extraintestinales, que definen al menos dos variantes: a) el síndrome de *Gardner* (osteomas múltiples, quistes y tumores de tejidos blandos, pólipos gástricos, tumores desmoides, fibromatosis mesentérica y anomalías dentales); y b) el síndrome de *Turcot* (tumores malignos del SNC), del que hay dos tipos el I y el II. El síndrome de *Turcot* tipo I es autosómico recesivo y se debe a un error genético *MLH1*, localizado en el brazo corto del cromosoma 3; el tipo II, que se parece mucho a la FAP, es autosómico dominante y resulta de la mutación del gen *APC* en el brazo largo del cromosoma 5. Hoy día se considera a la FAP (sea en su forma clásica o atenuada) y al síndrome de *Gardner*, como la misma enfermedad a todos los efectos (1).

El síndrome de *Cronkhite-Canada* (disgeusia, diarrea crónica, alopecia, distrofia ungueal e hiperpigmentación cutánea) se trata de una poliposis gastrointestinal difusa, que no parece ser una enfermedad hereditaria, y que no suelen degenerar porque se trata de hamartomas o pólipos juveniles, aunque es relativamente frecuente demostrar en estos enfermos adenocarcinoma gastrointestinal, lo que hace que su pronóstico sea malo (1). Se especula con su relación con el síndrome de *Peutz-Jeghers* conjuntamente o no con una forma de FAP atenuada. También se han descrito de forma ocasional asociación de la FAP a cáncer tiroideo o hepatoblastoma en niños pequeños.

## Editorial

Si bien la mayoría de los casos de FAP son hereditarios, con una penetrancia del 90-100% y una probabilidad de transmitirse a la descendencia del 50%, el 22-30% de los pacientes se presentan como casos de mutación *ex novo*, no presente en ninguno de los padres del enfermo (2). Así ha sucedido con 7 de los 45 casos (15,6%) en la relación que presenta en el trabajo publicado en este número de la revista la Dra. Cordero y colaboradores. El defecto genético en la FAP se liga con mutaciones del gen APC (*Adenomatous Poliposis Coli*) en el brazo largo del cromosoma 5, locus q21-22, que es un gen supresor de tumores con funciones en la adhesión celular, transducción de la señal y activación transcripcional, es decir, un regulador multifuncional de la renovación celular del epitelio colónico, que controla la proliferación, diferenciación y migración celulares así como la apoptosis. Se supone que los síndromes comentados más arriba, formas de la FAP, meramente reflejan la variedad de localizaciones de las mutaciones en el gen APC, de las que se han reportado más de 1.400 diferentes; así, por ejemplo, las mutaciones entre los codones 1445 y 1578 se asocian con un riesgo elevado de sufrir tumores desmoides intraabdominales, lesiones neoplásicas benignas del tejido músculo-aponeurótico con capacidad de invasión local y frecuente recurrencia tras extirpación quirúrgica, que aparecen en el 10-15% de enfermos con FAP, y con posibilidad de causar obstrucción o perforación intestinales o hidronefrosis, trombosis mesentérica, hemorragia gastrointestinal o fístula enterocutánea.

Como con cualquier enfermedad con un fuerte componente genético en el establecimiento del diagnóstico se requiere realizar una extensa historia familiar, con la elaboración del árbol genealógico de cada caso índice. Con posterioridad la combinación de tests genéticos, observación de manifestaciones extradigestivas y una cuidadosa y completa endoscopia digestiva baja y alta son las herramientas para conseguir el diagnóstico de la FAP en cualquiera de sus formas. Los tests genéticos son absolutamente necesarios en los familiares de pacientes con FAP ya conocida, y si además se conoce en un miembro de la familia la secuencia exacta de la mutación, pueden dirigirse las investigaciones hacia su demostración, con una exactitud superior al 90%. En laboratorios adecuados estos tests consiguen el diagnóstico entre el 70-90% de los casos; además el estudio genético de los familiares es un examen no invasivo (en linfocitos obtenidos a partir de una muestra de sangre) y en caso de ser negativo descarta la posibilidad de una FAP, evitando así la colonoscopia y los controles posteriores. Las sigmoidoscopias de cribado deben comenzar a los 10-12 años en los pacientes en los que se conoce que tienen mutaciones del gen APC. En los familiares en riesgo, cuyo estatus mutacional sea desconocido, las colonoscopias deben comenzar a los 15 años y repetirse anualmente hasta los 26-35, y cada tres años entre los 36-50 años. No hay guías tan definidas para las endoscopias altas, que deberían ser de visión frontal y lateral, para averiguar la posible existencia de pólipos duodenales, ampulares o periampulares. Si los pólipos son vellosos o muestran displasia de alto grado, debe repetirse la endoscopia cada 2-3 meses hasta alcanzar la ablación completa (3). Si alfombran la mucosa o la ablación endoscópica total no se consigue, se requiere intervención quirúrgica, lo mismo que si se demuestran pólipos ampulares de más de 2 cm. Deben solicitarse anualmente el *screening* para tumor tiroideo y los tests biológicos y morfológicos adecuados para hepatoblastoma.

Es, asimismo, de gran utilidad diagnóstica la demostración en el examen del fondo de ojo de la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, que se demuestra en el 70-80% de los pacientes con FAP, AFAP o síndrome de Turcot tipo II, con una especificidad cercana al 100%. Se trata de una lesión redondeada u oval, generalmente hiperpigmentada, situada en el epitelio pigmentario de la retina, que si

## Editorial

la presentan los familiares del caso index que a su vez la tiene, significa una posibilidad de sufrir FAP cercana al 100%.

El enfoque terapéutico de la FAP, destinado a la prevención completa del desarrollo futuro del CCR y de los tumores desmoides intraabdominales, se puede plantear de dos maneras: a) quimioprevención mediante fármacos inhibidores del enzima ciclooxigenasa (COX), de forma aislada o en conjunción con ácido ursodesoxicólico; y b) ablación quirúrgica colónica o, mejor, colorrectal.

La quimioprevención farmacológica de los adenomas colorrectales mediante AAS, sulindaco o coxibs (por ejemplo, celecoxib), en el caso de la FAP es un tema controvertido; es más, el empleo de AINE está en entredicho desde que se han publicado casos de desarrollo de cáncer rectal tras la aparente desaparición de pólipos rectales (4). Ni los AINE solos, ni asociados a ácido ursodesoxicólico han conseguido prevenir de forma eficaz el desarrollo de los pólipos colónicos, ileales, gástricos ni duodenales. La suplementación con vitamina C, vitamina E o fibra no tiene ningún impacto clínicamente relevante en la apariencia o progresión de los pólipos (5). Algunos autores han demostrado que el tratamiento con AINE puede reducir el número y tamaño de pólipos del muñón rectal, gástricos o duodenales, pero no se puede confiar plenamente en este tratamiento por lo que hemos señalado más arriba.

La cirugía ablativa es la única opción terapéutica válida en la actualidad para prevenir la progresión al CCR; dicho de otra manera: esta enfermedad ofrece al cirujano una de las pocas oportunidades para prevenir el desarrollo del CCR mediante la colectomía profiláctica. Las dos consideraciones principales a tener en cuenta en esta opción son: a) el momento a realizarla; y b) la extensión de la cirugía. Las recomendaciones generales plantean que el momento idóneo para la colectomía profiláctica sería aquel en el que el crecimiento corporal ya se ha producido (entre 18-25 años), una vez el diagnóstico de FAP se ha hecho. La extensión de la cirugía es variable, y cada una de las opciones tienen sus ventajas e inconvenientes, por lo que la aplicación del procedimiento es un tema individualizado a cada paciente, dependiente de la experiencia del equipo quirúrgico y plenamente consensuado con el enfermo tras una exhaustiva información, ya que será clave en el futuro del paciente su disponibilidad y capacidad de mantener el seguimiento protocolizado porquirúrgico. En general las posibilidades son tres: a) la proctocolectomía total con ileostomía definitiva; b) la colectomía abdominal con anastomosis ileorrectal (IRA); y c) la proctocolectomía con mucosectomía y anastomosis de reservorio ileal con el ano (IPAA); a su vez esta última opción puede hacerse mediante cualquiera de estas dos técnicas: a) anastomosis con doble grapado mecánico entre el reservorio y el canal anal; y b) mucosectomía con anastomosis manual íleo-anal a nivel de la línea pectínea.

La primera opción tiene la desventaja de la ileostomía permanente, lo que puede causar una alteración muy importante de la calidad de vida en pacientes en plena juventud, incluyendo disfunción sexual. Este tipo de procedimiento sólo suele hacerse cuando hay contraindicaciones para realizar cualquiera de los otros dos.

Las otras dos opciones, IRA o IPAA, son las preferidas porque intentan eliminar toda la mucosa colónica y rectal, para poder asegurar que estos pacientes tienen el menor riesgo de desarrollar CCR en el futuro. Las mayores experiencias con la IRA la tienen en la Cleveland Clinic de los EE.UU. (6), aunque los trabajos publicados ya tienen bastantes años. Algunos autores han señalado que la colectomía parece inducir la regresión espontánea de los pólipos, pero no se ha comprobado o es cuestionable la permanencia de esta regresión; otros han indicado que el riesgo de adenocarcinoma rectal se relaciona con el número de pólipos. Por otra parte, dado que el programa de vigilancia postcolectomía es exhaustivo, es cierto que si aparecen cán-

## Editorial

ceres de recto, serán identificados en estadios más precoces, con mejor posibilidad de curación ulterior. Por tanto la IRA puede ser una opción apropiada para pacientes con AFAP o aquellos que tengan escasa afectación rectal desde el inicio (7). De todas formas los estudios de seguimiento han revelado que 1 de cada 4 pacientes con IRA desarrollan cáncer rectal en un periodo de seguimiento de 13 años (8).

La IPAA con mucosectomía rectal restaura la continuidad intestinal e intenta eliminar todo el tejido rectal, de forma a evitar el subsiguiente riesgo de cáncer de recto. La principal desventaja de esta operación es que es una técnica más difícil y con mayor tasa de complicaciones. Además algunos autores han señalado la posibilidad de que pueden retenerse islotes de mucosa rectal incluso tras la mucosectomía, concluyéndose que el riesgo de formación de pólipos intrarrectales y de displasia, disminuye pero no es totalmente eliminado, aunque sea inferior que en el caso de la IPAA con doble grapado (10 frente a 31% a los 7 años) (9). Dados los resultados a largo plazo de la IRA y aunque una mucosectomía rectal no debería dar una falsa sensación de seguridad, siendo absolutamente necesaria la vigilancia postquirúrgica rigurosa, el procedimiento preferido para la mayoría de pacientes con FAP es la IPAA, practicada por cirujanos expertos, con vigilancia posterior "agresiva" para reducir la morbilidad y mortalidad de las variadas manifestaciones extracolónicas, incluyendo los tumores desmoides.

En consonancia con lo que hemos comentado más arriba, el trabajo de la Dra. Cordero (autora de un excelente trabajo de revisión del tema –referencia 1–) y cols., del Servicio de Digestivo del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, publicado en este número de la revista, sigue de forma muy bien protocolizada, con los criterios aceptados internacionales, a 28 de 45 pacientes con FAP diagnosticados en su área de referencia (incidencia de 0,38 /100.000 habitantes/año) e intervenidos, esto es, el 62,2% de los diagnosticados (20 con IRA, 8 con IPAA, pero sin mucosectomía total), durante un periodo medio de 6 años y medio (rango 1-17 años); otros 4 enfermos fueron tratados con proctocolectomía total e ileostomía permanente y no entraron en el seguimiento. Sólo dos de los 28 enfermos (7.1%) desarrollaron un adenocarcinoma rectal después de dejar de acudir al seguimiento exhaustivo protocolizado, que era cada 12 meses en los sometidos a IPAA y cada 6 meses en los intervenidos mediante IRA. En ambos casos la intervención previa era una IRA y el tiempo de abandono del protocolo de seguimiento fue de 21 y 36 meses respectivamente, es decir, habían faltado a 3 revisiones el primer caso y a 6 revisiones el segundo; además el tiempo transcurrido desde la IRA era en ambos casos de más de 15 años. Curiosamente este porcentaje es similar (47 enfermos de 659 que se intervinieron mediante IRA, 12,5% con un IC95% de 7,1-17,9%, entre los años 1940 y 1997 en Holanda, Finlandia, Suecia y Dinamarca), según publican Vassen y cols. (4). En comparación con la IRA, la IPAA significó una ganancia en expectativa de vida de casi dos años. Estos autores remarcan que el 75% de los pacientes que desarrollaron cáncer rectal tenían una rectoscopia negativa dentro de los 12 meses anteriores al diagnóstico de malignidad, pero en el trabajo de la Dra. Cordero y cols., el seguimiento se hacía cada 6 meses.

Los autores insisten en que las revisiones periódicas, con exploración minuciosa frontal y en retrovisión del muñón rectal en el caso de la IRA y del reservorio y la anastomosis ileoanal en el caso de la IPAA, ayudándose con colorantes vitales y con endoscopia de magnificación, con polipectomía cuidadosa en los casos en que se demuestren lesiones polipoides, maximiza los resultados preventivos en el momento actual de nuestros conocimientos en esta enfermedad tan poco común, sobre todo si un equipo de expertos médicos y cirujanos, canaliza todos los esfuerzos diagnóstico-terapéuticos centralizando el seguimiento de estos enfermos.

# Editorial

M. Bixquert

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cordero C, Leo E, De la Santa J. Pólipos y síndromes de poliposis intestinal. En: Berenguer J, editor. Gastroenterología y Hepatología. 3ª ed. Madrid: Elsevier; 2002. p. 361-76.
2. Nandakumar G, Morgan JA, Silverberg D, Steinhagen RM. Familial polyposis coli: Clinical manifestations, evaluation, management and treatment. Mt Sinai J Med 2004; 71: 384-91.
3. Rustin RB, Jagelman DG, McGannon, Fazio VW, et al. Spontaneous mutation in familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 1990; 33: 52-5.
4. Vasen HF, Van Duijvendijk P, Buskens E, Bülow C, et al. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. Gut 2001; 49: 231-5.
5. Robbins DH, Itzkowitz SH. The molecular and genetic basis of colon cancer. Med Clin N Am 2002; 86: 1467-95.
6. Gingold BS, Jagelman DG. Sparing the rectum in familial poliposis: causes for failure. Surgery 1981; 89: 314-8.
7. Church J, Simmang C. Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpoliposis colorectal cancer). Dis Colon Rectum 2003; 46: 1001-12.
8. Jang YS, Steinhagen RM, Heimann TM. Colorectal cancer in familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 1997; 40: 312-6.
9. Van Duijvendijk P, Vasen HF, Bertario L, Bülow S, et al. Cumulative risk of developing polyps and of malignancy at the ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. J Gastrointest Surg 1999; 3: 325-30.