

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Caracterización anatomoclínica y molecular del cáncer
colorrectal en adultos jóvenes y comparación con pacientes
mayores de de 65 años**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María García Nebreda

Directores

Luis Carlos Jiménez Romero
Gloria Paseiro Crespo
Eduarne Álvaro Cifuentes

Madrid, 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**CARACTERIZACIÓN ANATOMOCLÍNICA Y MOLECULAR DEL
CÁNCER COLORRECTAL EN ADULTOS JÓVENES Y COMPARACIÓN
CON PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS.**

María García Nebreda

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

**CARACTERIZACIÓN ANATOMOCLÍNICA Y MOLECULAR DEL CÁNCER COLORRECTAL EN
ADULTOS JÓVENES Y COMPARACIÓN CON PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS.**

María García Nebreda

Directores:

Prof. Luis Carlos Jiménez Romero

Dra. Gloria Paseiro Crespo

Dra. Edurne Álvaro Cifuentes

Madrid, 2018



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	María García Nebreda
Título de la Tesis	Caracterización Anatomoclínica y molecular del cáncer colorrectal en el adulto joven y comparación con pacientes mayores de 65 años.
Facultad o Centro	Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL			
Nombre Completo	Luís Carlos Jiménez Romero		
Centro al que pertenece en la actualidad	Hospital Universitario Doce de Octubre. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid		
D.N.I./Pasaporte	04537200J	Nacionalidad	Española
e-mail	carlos.jimenez@inforboe.es		

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Esta tesis reúne todas las condiciones para ser presentada ante el Tribunal correspondiente.

Madrid a 25 de Febrero del 2018

Fdo.: Prof. Carlos Jiménez Romero

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	María García Nebreda
Título de la Tesis	Caracterización Anatómico-clínica y molecular del cáncer colorrectal en el adulto joven y comparación con pacientes mayores de 65 años.
Facultad o Centro	Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL			
Nombre Completo	Gloria Paseiro Crespo		
Centro al que pertenece en la actualidad	Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid)		
D.N.I./Pasaporte	05278827M	Nacionalidad	Española
e-mail	gpaseiro@yahoo.es		

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

El presente estudio reúne todos los requisitos para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal seleccionado.

Se trata de un tema complejo con un material y métodos descrito de manera pormenorizada, y con una hipótesis y objetivos que son respondidos adecuadamente en los resultados.

Supone una importante aportación en la futura atención de los pacientes afectados de Cáncer Colorrectal.

Madrid, a 25 de Febrero del 2018
Fdo.: **Dr.ª Gloria Paseiro Crespo.**

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

<i>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</i>	
<i>Nombre del Doctorando</i>	María García Nebreda
<i>Título de la Tesis</i>	Caracterización Anatomoclínica y molecular del cáncer colorrectal en el adulto joven y comparación con pacientes mayores de 65 años.
<i>Facultad o Centro</i>	Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

<i>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</i>			
<i>Nombre Completo</i>	Eduarne Álvaro Cifunte		
<i>Centro al que pertenece en la actualidad</i>	Hospital Universitario Infanta Leonor		
<i>D.N.I./Pasaporte</i>	50126251-M	<i>Nacionalidad</i>	Española
<i>e-mail</i>	eac.lomba@gmail.com		

	<i>VALORACIÓN DE LA TESIS</i>			
	<i>Muy Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>Suficiente</i>	<i>Deficiente</i>
<i>Originalidad</i>	X			
<i>Definición Objetivos</i>	X			
<i>Metodología</i>	X			
<i>Relevancia Resultados</i>	X			
<i>Discusión / Conclusiones</i>	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

El cáncer colorrectal (CCR) en el adulto joven es un tema muy de actualidad en estos momentos, no solo porque es el único cuya incidencia sigue aumentando a pesar de las pruebas de cribado y diagnósticas sino porque es motivo de múltiples estudios relevantes acerca del origen genético y molecular de estos tumores en concreto. Si bien el tema de la tesis ya se ha tratado a nivel nacional e internacional, se trata de un trabajo de investigación realizado con una metodología brillante y que ha permitido en nuestro hospital poder protocolizar el estudio genético y molecular sistemático de este tipo de tumores.

Madrid, a 27 de febrero de 2018

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Carlos Jiménez Romero, Jefe de Sección de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes de Órganos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre y Director de esta Tesis Doctoral, por ser un gran maestro durante mis años de residencia y por estar dispuesto siempre a ayudar en mi formación tanto académica como clínica, siendo un ejemplo de dedicación y profesionalidad.

Al Dr. Jose Seoane González, Jefe de Servicio de Cirugía General y Digestivo del Hospital Universitario Infanta Leonor, por darme la oportunidad de formar parte de un gran Servicio, disfrutando cada día más de mi profesión, por su ayuda y apoyo en todos los obstáculos que han aparecido a lo largo de la elaboración de esta Tesis Doctoral.

A la Dra. Gloria Paseiro Crespo, Jefa de Sección del Servicio de Cirugía General y Digestivo del Hospital Universitario Infanta Leonor y Codirectora de esta Tesis Doctoral, por sus palabras de aliento en los momentos más difíciles, por darme ejemplo de disciplina y profesionalidad y por demostrarme que el trabajo duro tiene su recompensa.

A la Dra. Edurne Álvaro Cifuentes, Codirectora de esta Tesis, compañera y más aún, gran amiga, por confiarme su proyecto inicial y darme la oportunidad de desarrollarlo en forma de Tesis Doctoral, desde el inicio de la residencia me ha dado ejemplo de trabajo e inquietud, fundamental para nuestro desarrollo profesional.

Al Dr. David Lora Pablos y a Cristina Martín Arriscado, miembros de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre, por su gran disponibilidad, su inestimable ayuda y su paciencia en el desarrollo de la estadística.

A la Dra. Margarita Gimeno Aranguez y la Dra. Ana Burdaspal Moratilla, Jefa de Servicio y Facultativa Especialista de Área respectivamente, del Servicio de Anatomía Patológica, porque sin su trabajo esta Tesis nunca se podría haber desarrollado.

A mis compañeros del Hospital Infanta Leonor, por su apoyo diario en la elaboración de este trabajo.

A la Dra. Cristina Alegre Torrado, gran amiga y compañera, y a todos mis compañeros, adjuntos y residentes del Hospital Universitario 12 de Octubre, que siempre será mi casa y siempre me reciben de la mejor manera posible.

A mis compañeras de Facultad Beatriz Blasco y Beatriz Toledano, por enseñarme a ver que puedo conseguir mis objetivos y por sus palabras de ánimo continuo.

A mis hermanos y a Esther por confiar en mis proyectos y por estar dispuestos a ayudarme de manera incondicional.

A mis padres, cuyo ejemplo, trabajo y apoyo por encima de todo me han ayudado a conseguir todo lo que tengo.

A ti, que, al leer estas palabras, sabrás lo importante que has sido.

Muchísimas gracias a todos.

Si no persigues lo que quieres, nunca lo tendrás.
Si no vas hacia delante, siempre estarás en el mismo lugar.

-Nora Roberts-

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A: Adenosina.

AAP: Amputación Abdomino Perineal.

AAS: Ácido Acetil Salicílico.

AC: Astler Coller.

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.

AF: Antecedentes Familiares.

AGA: Asociación Americana de Gastroenterología. American Gastroenterology Assotiation.

AINEs: Antinflamatorio No esteroideos.

AJCC: Comité Americano Conjunto del Cáncer. American Joint Committee on Cancer.

AMI: Arteria Mesentérica Inferior.

APC: Gen causal de la Poliposis Adenomatosa Familiar. Adenomatous Polyposis coli.

ASCO: Sociedad Americana de Oncologia Clínica. American Society of Clinical Oncology.

ASS: Adenoma Serrado Sesil.

AST: Adenoma Serrado Tradicional.

BAT 25: Marcador basado en dos repeticiones de mononucleótidos definido en panel de Bethesda.

BAT 26: Marcador basado en dos repeticiones de mononucleótidos definido en panel de Bethesda.

BER: Reparación de Escisión de Bases.

BRAF: V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B.

BRCA-1: Gen codificador de la proteína de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 1.
Breast Cancer Type 1 susceptibility protein.

BRCA-2: Gen codificador de la proteína de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 2.
Breast Cancer Type 2 susceptibility protein.

C: Citosina.

CA 125: Antígeno del Cáncer 125.

Ca 19,9: Antígeno Carbohidrato 19,9.

Ca: Carcinoma.

CCHNP: Cáncer Colorrectal Hereditario no Polipósico.

CCR: Cáncer Colorrectal.

CDKN2A: Inhibidor 2^a de Quinasa Dependiente de Ciclina.

CEA: Antígeno Carcinoembrionario.

CIMP: Fenotipo Metilador de islas CpG. CpG Island Methylator Phenotype.

COX-2: Cicloxigenasa 2.

CpG: Citosina-Fosfato-Guanina.

CT: Colonografía por TAC.

CTNNB1: Gen Transcriptor de la activación mutacional de β -catenina.

CV: Colonografía Virtual.

D17S250: Marcador basado en tres repeticiones de dinucleótidos definido en el panel de Bethesda.

D2S123: Marcador basado en tres repeticiones de dinucleótidos definido en el panel de Bethesda.

D5S346: Marcador basado en tres repeticiones de dinucleótidos definido en el panel de Bethesda.

DCC: Gen Deleccionado en el Cáncer de Colon.

DE: Desviación Estándar.

DPC4/SMD4: Deleted in Pancreatic Carcinoma, locus 4.

DSBs: Reparación de Recombinación de las Roturas de Doble Cadena.

EMS: Estabilidad en los Microsatélites.

ETM: Escisión Total del Mesorrecto.

EUROCARE: Registro Europeo de la supervivencia y el Cuidado de los pacientes con Cáncer. European Cancer Registry based study on survival and Care of Cancer patients.

FM: Fenotipo Mutador.

G: Guanina.

Hb: Hemoglobina.

HR: Hazard Ratio o Razón de Riesgo.

HUIL: Hospital Universitario Infanta Leonor.

IC: Intervalo de confianza.

IHQ: Inmunohistoquímica.

IMS: Inestabilidad en los Microsatélites.

INC: Inestabilidad Cromosómica.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

K-Ras: Kirsten Rat sarcoma viral oncogene homolog.

LOH: Pérdida de la Heterocigosidad. Lost of Heterozygosity.

M: Metástasis a distancia.

MAPK: Vía de Proteína Quinasas Activadas por Mitógenos. Mitogen-Activated Protein Kinases.

MEN: Neoplasia Endocrina Múltiple.

MGMT: Gen promotor de la enzima 6-Metilguanina-DNA Metiltransferasa.

MLH 1: Gen Humano homólogo MutL 1.

MMR: Mismatch Repair Gen.

MMRpredict: Modelo predictor de la Mutación genética de los MMR en el CCR esporádico.

MMRpro: Modelo predictor del riesgo del desarrollo de Síndrome de Lynch.

MSH 6: Gen Humano homólogo MutH 6.

MSH2: Gen Humano homólogo MutS 2.

MUTYH: Gen MutY de la DNA glicosilasa.

N: Afectación de los ganglios linfáticos regionales.

NER: Reparación de Escisión de Nucleótidos.

NF-1: Neurofibromatosis tipo 1.

NF-2: Neurofibromatosis tipo 2.

ORL: Otorrinolaringológico.

p: Probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta.

p16: Gen supresor de tumor dependiente de la ciclina kinasa inhibitoria 2A

p-53: Gen supresor de tumores p-53.

PAF: Poliposis Adenomatosa Familiar.

PAFA: Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada.

PAM: Poliposis Asociada al gen MUTYH.

PET: Tomografía por Emisión de Positrones.

PET-TC: Tomografía por Emisión de Positrones guiada por Tomografía Computarizada.

PH: Pólipos hiperplásicos.

PMS2: Gen de Segregación Postmeiotica aumentada tipo 2.

POLD-1: Subunidad catalítica de la Polimerasa Delta 1. Polymerase (DNA directed), Delta 1, catalytic subunit.

POLE: Subunidad catalítica de la Polimerasa Epsilon. Polymerase (DNA directed), Epsilon, catalytic subunit.

PREMM: Modelo predictor de mutaciones en los genes MLH1, MSH2 y MSH6. Prediction Model for MLH1, MSH2 y MSH6 gene mutation.

PS: Pólipos Serrados.

PTEN: Gen de la Enzima Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa.

r: Rango.

R0: Resección tumoral completa macroscópica.

R1: Resección tumoral incompleta macroscópica.

RAA: Resección Anterior Alta.

RAB: Resección Anterior Baja.

RAS: Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog.

Rb 1: Gen supresor del Retinoblastoma.

REB: Reparación por escisión de bases.

REN: Reparación por Escisión de Nucleótidos.

RET: Receptor de Tirocinasa.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

RRRDC: Reparación de la Recombinación de las Roturas Doble Cadena.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

SL: Síndrome de Lynch.

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad.

Sm1: Tercio superior submucoso.

Sm2: Tercio medio submucoso.

Sm3: Tercio inferior submucoso.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SPS: Síndrome de Poliposis Serrada.

SPSS: Statistical Package for Social Sciences.

SV: Supervivencia Total.

STK 11/LKB1: Gen Serina-Treonina 11.

T: Timina.

TAC: Tomografía Axial Computarizada.

TNE: Tumor Neuroendocrino.

TP 53: Proteína Tumoral p53. Tumor Protein p53.

TSC1: Gen codificador de la Esclerosis Tuberosa 1. Tuberous sclerosis 1.

TSOH: Test de Sangre Oculta en Heces.

TSOH-I: Test de Sangre Oculta en Heces Inmunológico.

TSOH-Q: Test de Sangre Oculta en Heces Químico

TSOH-I: Test de Sangre Oculta en Heces Inmunológico

URS: Unión Recto-Sigmoidea.

VHL: Von-Hippel-Lindou.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

WT-1: Gen supresor del Tumor de Wilms.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS	I
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	V
ÍNDICE de contenidos	XIII
ÍNDICE de tablas.....	XVIII
ÍNDICE de figuras	XXII
I. RESUMEN.....	1
1. RESUMEN.....	2
2. ABSTRACT	8
II. INTRODUCCIÓN	13
2. INTRODUCCIÓN	14
2.1 CÁNCER: DEFINICIÓN Y GENERALIDADES	14
2.2 BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER	15
2.3 BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES DEL CANCER COLORRECTAL.....	20
2.3.1 VIAS DE CARCINOGENÉISIS	22
2.4 EPIDEMIOLOGÍA DEL CANCER COLORRECTAL	25
2.5 ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER COLORRECTAL	27
2.6 BASES ANATOMOPATOLÓGICAS DEL CANCER COLORRECTAL	29
2.6.1 HISTOLOGÍA COLORRECTAL.....	29
2.6.2 PÓLIPOS COLÓNICOS Y RECTALES	31
2.6.3 ADENOCARCINOMA SOBRE PÓLIPO. CLASIFICACIÓN DE HAGGITT.....	33
2.7 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL	36
2.8 CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL	38
2.8.1 PRUEBAS DE CRIBADO FECALES	39
2.8.1.1 TSOH-Q.....	40
2.8.1.2 TSOH-I	40
2.8.1.3 ANÁLISIS DEL ADN FECAL.....	41
2.8.2 PRUEBAS ENDOSCÓPICAS.....	42
2.8.3 PRUEBAS RADIOLÓGICAS.....	43

2.8.4 SITUACIÓN DEL CRIBADO EN ESPAÑA	43
2.9 DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL.....	44
2.10 CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR	47
2.10.1 SÍNDROME DE LYNCH. CÁNCER COLORRECTAL NO POLIPÓSICO	48
2.10.1.1 DIAGNÓSTICO	51
2.10.1.2 CRIBADO DEL SÍNDROME DE LYNCH.....	53
2.10.2 SÍNDROMES POLIPÓSICOS COLORRECTALES.....	54
2.10.2.1 POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)	54
2.10.2.2 SÍNDROME DE POLIPOSIS SERRADA	56
2.10.2.3 POLIPOSIS ASOCIADA AL GEN MYH.	57
2.10.2.4 NUEVOS SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER COLORRECTAL: POLE Y POLD1	58
2.11 CONSEJO GENÉTICO EN PACIENTES AFECTADOS DE CÁNCER HEREDITARIO	58
2.11.1. BENEFICIOS Y LIMITACIONES DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS.....	60
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	61
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	62
3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	62
3.2 OBJETIVOS.....	62
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	63
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	64
4.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	64
4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	64
4.3 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	65
4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	65
4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	65
4.3.3 DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO Y JUSTIFICACIÓN DE ESTOS CRITERIOS	66
4.5 MUESTRA DE ESTUDIO Y GRUPOS DE ESTUDIO.....	66
4.6 OBTENCIÓN Y DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	67

4.6.1 METODOLOGÍA.....	67
4.6.2 VARIABLES	69
4.6.2.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS	69
4.6.2.2 VARIABLES EN RELACIÓN CON ANTECEDENTES FAMILIARES	69
4.6.2.3 VARIABLES EN RELACIÓN CON LA CIRUGÍA	70
4.6.2.4 VARIABLES EN RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.....	73
4.6.2.5 VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS	73
4.6.2.6 DETECCIÓN DE LA MUTACIÓN SOMÁTICA DEL GEN BRAF	81
4.6.2.7 VARIABLES DE RESULTADO	82
4.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS	83
4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	84
V. RESULTADOS.....	86
5. RESULTADOS.....	87
5.1 ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE GRUPOS DE ESTUDIO	87
5.1.1 VARIABLES EDAD Y SEXO	87
5.1.2 ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES.....	88
5.1.3 VARIABLES RELACIONADAS CON LA CIRUGÍA.....	91
5.1.4 VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO	92
5.1.5 VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS.....	93
5.1.6 VARIABLES DE RESULTADO.....	99
5.2 ESTUDIO COMPARATIVO DE LA VIA SUPRESORA. TUMORES ESTABLES (EMS) E INESTABLES (IMS)	102
5.2.1 VARIABLES EDAD Y SEXO	102
5.2.2 ANTECEDENTES FAMILIARES ONCOLÓGICOS.....	103
5.2.3 VARIABLES RELACIONADAS CON LA CIRUGÍA.....	104
5.2.4 VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO	105
5.2.5 VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS.....	105
5.2.6 VARIABLES DE RESULTADO.....	108

5.3 SUPERVIVENCIA ACTUARIAL DE LA MUESTRA Y LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	110
5.4 SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA VÍA DE CARCINOGENESIS (TUMORES ESTABLES Y TUMORES INESTABLES)	111
5.5 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE)	112
5.6 SLE EN FUNCIÓN DE LA VÍA DE CARCINOGENESIS (TUMORES ESTABLES E INESTABLES).....	113
5.7 ANÁLISIS UNIVARIANTE POR GRUPOS SEGÚN LA SUPERVIVENCIA.....	115
5.8 ANÁLISIS UNIVARIANTE POR GRUPOS EN FUNCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE)	117
5.9 ANÁLISIS UNIVARIANTE POR GRUPOS E INMUNOHISTOQUÍMICA EN FUNCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA	119
5.10 ANÁLISIS UNIVARIANTE POR GRUPOS E INMUNOHISTOQUÍMICA EN FUNCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	121
5.11 ANALISIS MULTIVARIANTE EN FUNCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA	122
5.12 ANALISIS MULTIVARIANTE EN FUNCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD ..	124
5.13 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA INESTABILIDAD DE LOS MICROSATÉLITES COMO FACTOR DE CONFUSIÓN	125
VI. DISCUSIÓN	127
6. DISCUSIÓN	128
VII. CONCLUSIONES.....	145
VIII. BIBLIOGRAFÍA	147
IX. ANEXOS.....	168
ANEXO I: ENTREVISTA REALIZADA A LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.	169
ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO Y DOCUMENTO DE INFORMACIÓN A PACIENTES....	171
ANEXO III: DOCUMENTO DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.	178

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Genes supresores de tumores.....	19
Tabla 2: Tipos de pólipos colónicos.....	31
Tabla 3: Grado de invasión en lesiones polipoideas según la clasificación de Haggit...34	
Tabla 4: Clasificación de Dukes y Astler Coller modificada.....	37
Tabla 5: Clasificación AJCC/TNM, 7ª edición 2010.....	38
Tabla 6: Resumen de evidencia científica disponible para las distintas pruebas de cribado.....	41
Tabla 7: Criterios de sospecha para el CCR.....	45
Tabla 8: Riesgo familiar de neoplasia colónica.....	48
Tabla 9: Riesgo acumulado de desarrollo de tumores en familia con mutación comprobada.....	50
Tabla 10: Criterios diagnósticos de Ámsterdam para el SL.....	51
Tabla 11: Criterios diagnósticos de Bethesda y Bethesda modificados para el SL.....	52
Tabla 12: Manifestaciones extracolónicas y su incidencia en la PAF.....	55
Tabla 13: Clasificación de Spigelman para la afectación periampular.....	56
Tabla 14: Distribución de la población por edad.....	64
Tabla 15: Neoplasias relacionadas con el SL.....	70
Tabla 16: Tiempos según anticuerpo.....	78
Tabla 17: Anticuerpos utilizados en el Sistema Envisión.....	78
Tabla 18: Edad de los pacientes del estudio.....	87
Tabla 19: Sexo de los pacientes del estudio.....	88
Tabla 20: Resumen de los datos en relación con los antecedentes familiares.....	89
Tabla 21: Tipo de antecedente familiar oncológico.....	90

Tabla 22: Resultados de variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico.....	92
Tabla 23: Tratamiento con quimioterapia y radioterapia.....	93
Tabla 24: Localización tumoral.....	94
Tabla 25: Grado histológico de diferenciación.....	94
Tabla 26: Clasificación TNM.....	95
Tabla 27: Clasificación de Astler Coller.....	96
Tabla 28: CCR sincrónico y metacrónico.....	96
Tabla 29: Resultados relacionados con la asociación de pólipos colónicos.....	97
Tabla 30: Resumen de los datos en relación con las vías de carcinogénesis.....	97
Tabla 31: Resultados del análisis de la IHQ para los genes de las proteínas reparadoras del ADN.....	99
Tabla 32: Variables de resultado.....	101
Tabla 33: Sexo en función de la IHQ.....	102
Tabla 34: Edad media en función de la IHQ.....	103
Tabla 35: Antecedentes familiares oncológicos.....	103
Tabla 36: Resumen de los datos en relación con la cirugía.....	104
Tabla 37: Resultados de los datos en relación con el tratamiento oncológico.....	105
Tabla 38: Resumen de los datos anatomopatológicos.....	106
Tabla 39: Estadificación según la clasificación TNM.....	107
Tabla 40: Tumores sincrónicos o metacrónicos.....	107
Tabla 41: Relación del con pólipos.....	108
Tabla 42: Variables resultado e IHQ.....	109

Tabla 43: Análisis univariante de las variables del estudio en función de la supervivencia global.....	116
Tabla 44: Análisis univariante por grupos de la SLE.....	118
Tabla 45: Análisis univariante por cohortes e IHQ.....	120
Tabla 46: Análisis univariante por edad e IHQ de la SLE.....	122
Tabla 47: Análisis multivariante en función de la supervivencia.....	123
Tabla 48: Análisis multivariante en función de la SLE.....	125
Tabla 49: Análisis multivariante en función de la IMS.....	126

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tasas brutas de mortalidad por 100.000 habitantes según causa de muerte. Año 2014.....	14
Figura 2: Características distintivas de la progresión tumoral.....	15
Figura 3: Modelo de carcinogénesis por Fearon y Vogeltein.....	20
Figura 4: Secuencia adenoma-carcinoma.....	21
Figura 5: Mecanismo de acción de los MMR.....	24
Figura 6: Modelo de desarrollo del CCR según la vía serrada.....	25
Figura 7: Incidencia mundial del CCR. Según la OMS. Año 2015.....	26
Figura 8: Principales causas de muerte según la edad en España. Año 2013.....	27
Figura 9: Modelo poligénico de herencia del CCR.....	28
Figura 10: Histología normal del colon.....	30
Figura 11: Clasificación de Haggitt.....	34
Figura 12: Invasión submucosa en el CCR temprano según Kikuchi.....	35
Figura 13: Cribado según el riesgo familiar de CCR.....	44
Figura 14: Imagen de una pieza quirúrgica afectada por PAF.....	54
Figura 15: Población, muestra y grupos de estudio.....	67
Figura 16: Proceso esquemático del Autostainer Dako.....	77
Figura 17: Imagen tras preparación de muestra de Inmunohistoquímica del CCR.....	79
Figura 18: Pasos generales de la técnica IHQ.....	80
Figura 19: Mutación V600E del gen BRAF	81
Figura 20: Tipo de antecedente personal del grupo B	91
Figura 21: Tipos de recidiva por cohorte.....	100

Figura 22: Curva de supervivencia actuarial de la muestra.....	110
Figura 23: Supervivencia actuarial por grupos de edad.....	111
Figura 24: Supervivencia estratificada por grupos de edad e IHQ.....	112
Figura 25: SLE de la muestra.....	112
Figura 26: SLE por grupos de	113
Figura 27: SLE estratificada por grupos y por IHQ.....	114

I. RESUMEN

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR), constituye un problema de salud pública en los países industrializados, tanto por su elevada incidencia como por su mortalidad. A nivel mundial representa casi un 10% del total de cánceres y es el tercer tumor más incidente.

En su etiología confluyen tanto causas genéticas como ambientales. Se estima que un 70-85% de los tumores colorrectales son de tipo esporádico y hasta un 30% del podrían tener un componente hereditario con familiares de primer o segundo grado afectados. Un 5-6% de la población desarrollará tumores asociados con síndromes hereditarios autosómicos dominantes.

Existen tres vías de carcinogénesis implicadas en la producción y progresión del CCR, cada una con sus diferencias moleculares, clínicas e histopatológicas que pueden justificar, junto a otros mecanismos aún por descubrir, las diferentes características inmunofenotípicas del CCR en el adulto joven y en el paciente mayor.

HIPÓTESIS

El CCR de aparición precoz tiene un comportamiento distinto al del adulto mayor. La identificación de la vía de carcinogénesis del CCR permitirá establecer un diagnóstico molecular y genético individualizado, así como diseñar dianas terapéuticas y procurar un consejo genético adecuado con el fin de mejorar el pronóstico del tumor.

OBJETIVOS

1. Demostrar el comportamiento diferente del CCR en el adulto joven (edad menor o igual a 45 años) y en el adulto mayor (edad mayor o igual a 65 años).

2. Investigar las principales vías de carcinogénesis del CCR en el adulto joven y compararlas con las halladas en el mayor.
3. Distinguir las categorías dentro del CCR en función de las rutas implicadas y la edad y su correlación con los datos clínicos, anatómo-patológicos y familiares.
4. Realizar el análisis de supervivencia total y supervivencia libre de enfermedad de las diferentes categorías resultantes e identificar los posibles factores pronósticos dentro del CCR

MATERIAL Y MÉTODOS

Para alcanzar los objetivos de nuestro trabajo se ha diseñado un estudio de cohortes retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo de las características clínicas, inmunofenotípicas, moleculares y genéticas del CCR.

La población de estudio la constituyen 1041 pacientes intervenidos consecutivamente con el diagnóstico de CCR en el Hospital Universitario Infanta Leonor, durante el período comprendido entre el 1 de febrero del 2008 y el 30 de junio del 2015.

La muestra de estudio está formada por dos grupos: pacientes jóvenes, de edad igual o menor a 45 años (grupo A) y pacientes mayores, de edad igual o superior a 65 años (grupo B).

Se ha realizado un análisis comparativo por grupos de edad, un análisis comparativo por grupos de edad e inmunohistoquímica (IHQ) y un análisis de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad.

Se completó el estudio estadístico con un análisis multivariante de regresión de COX en base a la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad.

RESULTADOS

ANÁLISIS COMPARATIVO POR GRUPOS DE ESTUDIO

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$) en la localización tumoral, siendo la localización en la Unión Recto-Sigmoidea (URS) la más frecuente en el grupo A (66,7%) y la localización derecha la más frecuente en el grupo B (48,1%). Reflejo de este resultado, obtenemos que la resección anterior baja y la sigmoidectomía fueron las intervenciones más frecuentes en los jóvenes, mientras que, en los mayores, fue la hemicolectomía derecha ($p=0.052$).

El tratamiento adyuvante, fue más frecuente en los pacientes jóvenes, con resultados estadísticamente significativas ($P= 0,001$).

No hemos encontrado diferencias en el grado de diferenciación tumoral ni en el estadio tumoral. La mayoría de los CCR se diagnostican en estadio T3, siendo más frecuente la afectación ganglionar en los pacientes mayores.

Un 47,7% de los pacientes de la muestra presentaron pólipos en las colonoscopias previas al diagnóstico o en la pieza quirúrgica. Este evento ha sido más frecuente en los pacientes mayores (52,8%) que en los jóvenes (25,9%), mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,012$).

Dentro de los tumores inestables, la mutación más frecuente fue en MLH1. La inestabilidad en los Microsatélites (IMS) por ausencia de expresión de la proteína MLH1 fue mayor en el grupo A (18,5%) respecto al grupo B (13%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,008$).

ANÁLISIS COMPARATIVO POR GRUPOS DE EDAD E INMUNOHISTOQUÍMICA

Los pacientes jóvenes e IMS presentan al diagnóstico una edad ocho años menor que la edad media de los jóvenes y estables en los Microsatélites (EMS) ($p=0,030$).

El grupo que más tratamiento adyuvante recibió fueron los jóvenes y EMS, con resultados estadísticamente significativos ($p= 0,001$).

La localización tumoral fue más frecuente en el lado derecho en los pacientes mayores e IMS, y en el recto o URS en los pacientes jóvenes y EMS, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

El grado de diferenciación tumoral más frecuente fue bien diferenciado en los jóvenes y EMS, mientras que en el grupo de los jóvenes e IMS, fue pobremente diferenciado ($p= 0,043$).

No se encontraron diferencias entre el estadio tumoral ni en las variables de resultado.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA (SV) Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE)

Los pacientes del grupo A obtuvieron mayores supervivencias que los pacientes del grupo B, con diferencias estadísticamente significativas.

En el estudio de SV en función de la edad y la IHQ, existe el grupo de pacientes jóvenes e IMS, en los que no se produce ningún éxito, y por este motivo, a pesar de que se obtiene una $p=0,020$, no se puede concluir que estos resultados hayan sido estadísticamente significativos.

Los pacientes con mayor SLE fueron los jóvenes, y si estudiamos por edad e IHQ, los que mayor SLE tuvieron fueron los jóvenes y EMS, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

La presencia de metástasis al diagnóstico, la intención quirúrgica paliativa y la afectación ganglionar han demostrado ser factores de riesgo independientes en la supervivencia. El sexo femenino y la presencia de pólipos postquirúrgicos se han comportaron como factores protectores.

La presencia de adenopatías y la necesidad de cirugía de rescate se mostraron factores de riesgo en y el sexo femenino y la presencia de pólipos postquirúrgicos como factores protectores en la SLE.

CONCLUSIONES

De lo anteriormente expuesto se infieren las siguientes **conclusiones**:

1. El cáncer colorrectal en el adulto joven presenta distinto comportamiento que en el paciente mayor, con una mayor localización izquierda, asociándose con menor frecuencia pólipos y recibiendo tratamiento adyuvante más agresivo. Los pacientes jóvenes tienen una mayor supervivencia.
2. La inestabilidad cromosómica es la vía de carcinogénesis más frecuente en jóvenes y mayores. Los pacientes jóvenes presentan inestabilidad de microsatélites con mayor frecuencia. El fenotipo mutador se ha detectado únicamente en pacientes mayores de 65 años.
3. Los pacientes jóvenes con inestabilidad de microsatélites presentan una edad media menor y tumores pobremente diferenciados. Los pacientes jóvenes con estabilidad en los microsatélites presentan una localización recto-sigmoidea y reciben tratamiento adyuvante más agresivo. Los pacientes mayores y estables en los microsatélites asocian con mayor frecuencia de pólipos y los mayores e inestables tienen mayor predilección por la localización derecha y el sexo femenino.
4. La presencia de pólipos postquirúrgicos y el sexo femenino y constituyen factores protectores de la supervivencia total y de la supervivencia libre de enfermedad.
5. La intención quirúrgica paliativa, la presencia de metástasis al diagnóstico y La presencia de adenopatías patológicas al diagnóstico son los únicos factores de

riesgo independientes para la supervivencia total y la supervivencia libre de enfermedad.

6. La inestabilidad de microsatélites se trata de una variable independiente, que no influye en la supervivencia y que no se comporta como un factor de confusión.

2. ABSTRACT

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is a matter of the very greatest importance, and constitutes a major health issue in western countries, due to its high incidence and mortality. It accounts for almost 10% of all cancer cases and it is the third most commonly diagnosed worldwide.

It can be originated from both genetic and environmental factors. Approximately 70-85% of CRC are sporadic, and it is estimated that up to 30% cases could be an inherited form of the disease with familial cases (first or second degree). Between 5-6% of the affected population will develop tumors associated with autosomal-dominant hereditary syndromes.

There are three carcinogenesis path-ways implicated in the production and progression of CRC, each one has its molecular, clinical and histopathological differences that may justify, along with other mechanisms yet to be discovered, the different immunophenotypic characteristics of CRC in the young adult and in the elderly patient.

HYPOTHESIS

Early-onset CRC has a different behavior than the one that suffer the elderly patient. Identification of early CRC carcinogenesis path-ways will allow to establish an individualized molecular and genetic diagnosis, as well as to design therapeutic targets and provide adequate genetic counseling to improve the prognosis of the tumor.

OBJECTIVES

- Demonstrate the different behavior of the CRC in young adult (age less than or equal to 45 years) and in the elderly patient (age greater than or equal to 65 years).
- To study main CRC carcinogenesis path-ways in young patient and compare them with those found in the elderly patient.
- To distinguish different categories within CRC based on the path-ways involved and on the age, and their correlation with clinical, anatomo-pathological and familial features.
- To perform survival analysis of the different sub-types found and identify possible prognostic factors of CRC.

PATIENTS AND METHODS

In order to reach the objectives of our work, a retrospective, observational and longitudinal cohort study, which compares the clinical, immunophenotypic, molecular and genetic features of CRC, has been designed.

The study population consists of 1041 patients consecutively diagnosed of CRC and who underwent surgery at the Infanta Leonor University Hospital, between 02/01/2008 and 06/30/2015.

The study sample consists of two groups: Young patients, aged 45 years or less (group A) and elderly patients, aged 65 or older (group B).

A comparative analysis by age groups, a comparative analysis by age group and immunohistochemistry (IHC) and an analysis of survival (SV) and disease-free survival (DFS) were carried out.

The statistical study was completed with a multivariate analysis of COX regression based on survival and disease-free survival.

RESULTS

COMPARATIVE ANALYSIS BY STUDY GROUPS

Having studied the tumor location, significant differences were found ($p=0.001$) between the two groups: Recto-Sigmoid (RS) was the most frequent location in group A (66.7%) and right colon in group B (48.1%). According to this, lower anterior resection and sigmoidectomy were the most frequent procedures in the younger group, and right hemicolectomy in the older one ($p=0.052$).

Younger patients required adjuvant therapy more frequently than older patients, which was statistically significant.

There were no differences in the pathologic features of tumor differentiation grade and tumor stage. Most CRCs are diagnosed at stage T3. Lymph node involvement is more frequent in older patients.

Colon polyps were found in 47.7% of patients (in the colonoscopy prior to diagnosis, or in the surgical specimen). Polyps were significantly more frequent in elderly patients (52.8%) than in younger ones (25.9%) ($p=0.012$).

Among the unstable tumors, the most frequent mutation was in MLH-1. Microsatellites instability (MSI) caused by the lack of expression of MLH-1 protein was more common in group A (18.5%) than in group B (13%). This difference was statistically significant ($p=0.008$).

The statistical study was completed with a multivariate analysis of COX regression based on survival and disease-free survival.

COMPARATIVE ANALYSIS BY AGE GROUPS AND IMMUNOHISTOCHEMISTRY

Regarding mean age in the younger group, patients with IMS were eight years younger than patients with microsatellites stability (MSS) ($p=0.030$).

Young patients and patients with MSS received adjuvant treatment more frequently ($p=0.001$).

Most frequent tumor location in elderly patients with MSI was right colon. In the younger group with MSS, the most frequent tumor location was RS or rectum. This difference was statistically significant ($p=0.001$).

Well differentiated tumors were more prevalent among young patients with MSS, whilst in young patients with MSI were the poorly differentiated ones ($p=0.043$).

No differences were found neither in tumor stage nor in the outcome, among the four groups.

ANALYSIS OF SURVIVAL AND DISEASE-FREE SURVIVAL

Patients in group A showed longer survival rate than patients in group B, which was statistically significant.

In the SV study based on the age and the IHC, in the younger group with MSI, no patient died. Because of this and despite the fact that p-value was 0.020, it is not possible to conclude that the results were statistically significant.

The patients with the longest DFS were the younger ones. Compared by age and IHC, young patients with MSS showed the longest DFS, but those results were not significant.

MULTIVARIATE ANALYSIS

It has been shown that the presence of metastasis and pathological lymph nodes at diagnosis and palliative surgery are independent risk factors for overall survival. Female gender and presence of post-surgical polyps were identified as protector factors.

Concerning DFS, the presence of lymph node enlargement and the need for salvage surgery were identified as risk factors. On the other hand, female gender and the presence of postoperative polyps were protector factors.

CONCLUSION

Major points emerging from the information above are:

1. Colorectal cancer in young adults has a different behavior from the one of the elderly patient. It has a left-colon predominance, it is more likely to receive adjuvant therapy, it presents polyps less frequently and has a longer survival.
2. Chromosomal instability is the most frequent carcinogenesis path-way in both young and elderly patients. Microsatellites instability is more common in young adults. The mutator phenotype has only been identified in patients who are older than 65 years.
3. Young adults with microsatellites instability are younger and exhibit lower levels of tumor differentiation. Young adults with microsatellites stability are characterized by a predominance of rectosigmoid lesions and are associated with an increased receipt adjuvant therapy. Elderly patients with microsatellites stability presents polyps more frequently and elderly patients with microsatellites instability are characterized by a predominance of right-sided lesions and female gender rectosigmoid lesions, meanwhile, in elderly patients with microsatellites stability are mainly right-sided.
4. The presence of postoperative polyps and female gender were protector factors for overall survival and disease-free survival.
5. Palliative surgery, the presence of metastasis at diagnosis and pathological lymph nodes at diagnosis were independent risk factors for survival and disease-free survival.
6. Microsatellites instability acts as an independent variable for survival, evidence that it does not have an impact as a confounding factor.

II. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1 CÁNCER: DEFINICIÓN Y GENERALIDADES

Se define como cáncer a toda enfermedad con presencia de células que adquieren capacidad para multiplicarse descontroladamente y a su vez invadir órganos vecinos. Mientras las células normales se dividen y posteriormente sufren apoptosis durante un periodo de tiempo programado, la célula cancerígena pierde dicha capacidad y se divide casi sin límite (1).

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estimó en el año 2015 una incidencia de 220.000 nuevos casos anuales de cáncer en España. Las localizaciones tumorales más frecuentes (excluyendo los tumores de piel no-melanoma) en hombres son el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal (CCR), el cáncer de próstata y el de vejiga; en mujeres, el cáncer de mama, el CCR, el cáncer de útero, ovario y el de estómago (2).

Según los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE), en España, los tumores fueron la segunda causa de muerte en el año 2014, después de las enfermedades de sistema cardiocirculatorio (figura 1). Por sexo, los tumores fueron la primera causa de muerte en los hombres (con una tasa de 294,6 fallecidos por cada 100.000) y la segunda en mujeres (182,1 fallecidos por cada 100.000 habitantes) (3, 4).

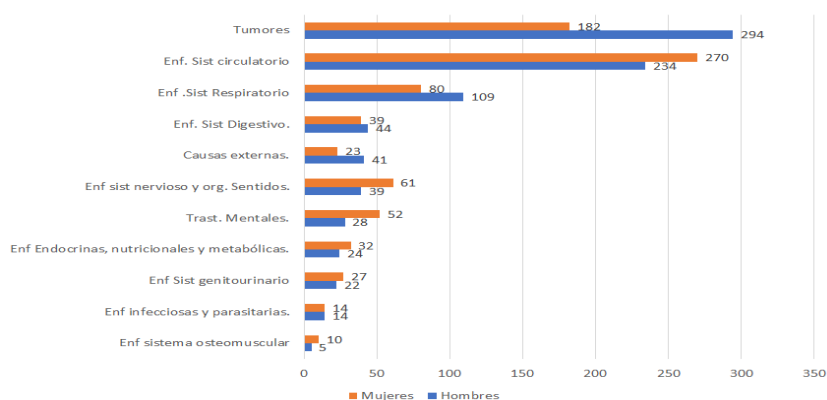


Figura 1. Tasas brutas de mortalidad por 100.000 habitantes según causa de muerte y sexo. Año 2014 (4).

2.2 BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER

Entre un 5 y un 10% de los pacientes diagnosticados de cáncer heredan factores genéticos que condicionan una predisposición a desarrollar un cáncer (no se hereda el cáncer, sino la susceptibilidad), implicando esto un aumento de riesgo del desarrollo de esta enfermedad y no la certeza del diagnóstico (5).

En los años cuarenta se iniciaron los primeros estudios que intentaban demostrar el incremento de riesgo de padecer cáncer que existía en personas con historia familiar. Sin embargo, no siempre los síndromes genéticos tumorales son reconocibles fácilmente, puesto que entra en juego la penetrancia incompleta y la expresividad o el “imprinting genético”, que pueden hacer disminuir o desaparecer la presencia clínica. Por otro lado, la elevada incidencia de casos tumorales en una familia no siempre es debida a una base genética, y hay que buscar factores ambientales que puedan explicarlo (6).

Hanahan y Weinberg (7), definieron una serie de rasgos a nivel molecular, bioquímico y celular que son compartidos por la mayoría de los tumores humanos. Propusieron una lista de seis capacidades adquiridas durante la carcinogénesis que reflejan los cambios que dirigen la transformación progresiva de las células humanas normales en células neoplásicas (figura 2).

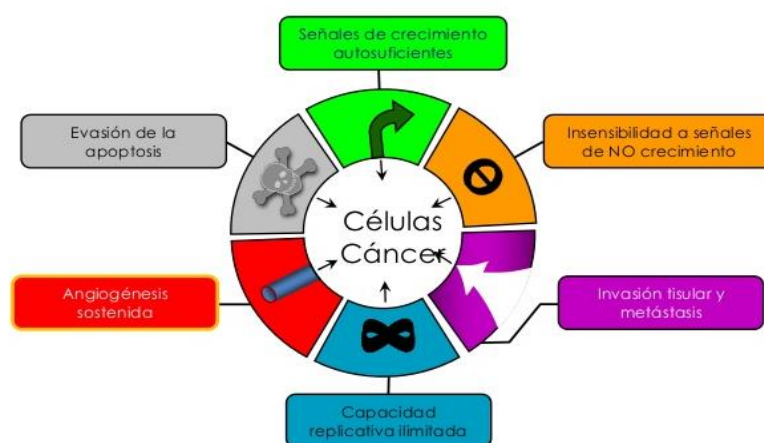


Figura 2. Características distintivas de la progresión tumoral: Los seis cambios esenciales que producen el crecimiento maligno y característico.

Posteriormente, incorporando los avances en el conocimiento acerca de la biología del cáncer, los mismos autores propusieron un nuevo esquema más completo, en el que se añaden a la lista dos características emergentes funcionalmente importantes para el desarrollo del tumor: la reprogramación de la energía metabólica y la elusión a la destrucción inmune. Asimismo, se añaden características que hacen posible la adquisición de todas las anteriores: el desarrollo de una inestabilidad genómica que produce mutaciones en las células cancerígenas, y el estado inflamatorio de las lesiones pre-malignas inducidos por el sistema inmune (8).

Con la unión de todos estos conceptos se ha ido construyendo paulatinamente la visión actual de los tumores, como algo más que masas aisladas de células cancerígenas en proliferación. Los tumores son complejos tejidos compuestos por múltiples tipos celulares que incluyen la participación de células normales que conforman el estroma asociado al tumor, conocido como microambiente tumoral.

La formación de un tumor es consecuencia de la inestabilidad genómica secundaria a la acumulación de múltiples alteraciones (9).

Desde un punto de vista general, las células normales poseen: protooncogenes, oncogenes y genes supresores.

- Protooncogenes: son genes normales que pueden convertirse en oncogenes (genes inductores de tumores) mediante tres mecanismos: mutaciones puntuales (por ejemplo, mutación en el protooncogen RAS), reordenamientos cromosómicos y amplificación de los genes. Los protooncogenes codifican proteínas que ayudan a regular el crecimiento y la diferenciación celular y que están involucradas en la transducción de señales y la ejecución de señales mitogénicas (10).
- Oncogenes: con ganancia dominante de función (suele estar mutado un alelo). Son los genes que promueven el crecimiento celular autónomo de las células neoplásicas. Se crean mediante mutaciones en protooncogenes

y se caracterizan por la capacidad para promover el crecimiento celular en ausencia de señales promotoras del crecimiento normal.

- Los genes supresores de tumores, con pérdida recesiva de función (ambos alelos están generalmente mutados) son genes normales que desaceleran la división celular, reparan los errores de ADN y determinan la apoptosis (tabla 1) (11). La ausencia completa de genes supresores de tumores normales puede llevar al desarrollo de una neoplasia, pero la presencia de una sola copia (presencia de un alelo normal), puede evitarlo.

Los genes supresores de tumores pueden inactivarse por distintos mecanismos, destacando la metilación, principal mecanismo epigenético. Es la adicción de un grupo metilo (-CH₃) a una molécula. Cuando se añaden grupos metilo a las bases citosinas, particularmente a las que están adyacentes a las guaninas (dinucleótidos CpG), se produce la inactivación del gen. Una vez que el gen está metilado, el patrón de metilación se mantiene cuando el ADN se replica. La inactivación por metilación de algunos genes supresores de tumores aparece en algunos tipos de cáncer: metilación del gen MLH1 en el CCR, el cáncer gástrico y el cáncer de endometrio y la metilación de los genes p16 y E-cadherina en el cáncer de mama y en el carcinoma broncogénico (12).

Otro mecanismo implicado en la carcinogénesis son las alteraciones a nivel de la secuencia de ADN: deleciones, amplificaciones, mutaciones génicas que pueden activar o inactivar distintas proteínas, e incluso pérdidas o ganancias de cromosomas enteros.

Si ocurre un daño en la cadena del ADN, existen mecanismos que reparan el daño previamente a la replicación. La acumulación de mutaciones por el daño en el ADN o errores en la replicación pueden provocar un cáncer. La maquinaria del ciclo celular es capaz de detectar el daño en el ADN y causar el secuestro en puntos específicos de las fases del ciclo celular (G1, S, G2 y M). Si el daño es demasiado grande para repararse, la célula inicia la apoptosis.

Hay al menos cuatro vías principales de reparación en los mamíferos: la reparación por escisión de nucleótidos, la reparación por escisión de bases, la reparación de errores de desapareamiento y la reparación de errores de recombinación (13).

- Reparación por escisión de nucleótidos (REN): este mecanismo es responsable de reparar el daño causado principalmente por agentes exógenos. Estas mutaciones ocurren en una sola cadena de ADN, distorsionan la hélice e interrumpen la transcripción o la replicación. La reparación por este mecanismo se inicia eliminando la lesión y rellenando su hueco utilizando la cadena no dañada como muestra.
- Reparación por escisión de bases (REB): es el mecanismo de reparación más común. Repara pequeñas alteraciones en las bases, generalmente causadas por efectos del metabolismo celular (radicales de oxígeno, metilación, desaminación, o mutaciones espontáneas que afectan sólo a una cadena de ADN). La REB escinde la base errónea y replica utilizando la cadena complementaria intacta como muestra.
- Reparación de emparejamientos del ADN: los genes reparadores de errores de emparejamiento (MMR) codifican proteínas cuyo papel es reconocer y reparar desemparejamientos en parejas de bases complementarias en la secuencia del ADN normal. Cuando el ADN se replica, estas proteínas identifican y corrigen los errores. Si la proteína reparadora no funciona, los errores de emparejamiento se acumulan en otros genes. Así, los individuos que portan mutaciones en los genes MMR acumulan muchas mutaciones esporádicas en otros genes y estas pueden originar el cáncer. Los individuos con estas mutaciones poseen un fenotipo de dinucleótidos repetidos e inestables que sugiere que existe esta alteración en la reparación.
- Reparación de la recombinación de las roturas de doble cadena (RRRDC): las roturas de doble cadena están causadas por los rayos X o por productos

químicos. Tras detectarse, una serie de reacciones complejas inician la reparación de la RRRDC interrumpiendo el ciclo celular y reclutando factores reparadores.

Tabla 1. Genes supresores de tumores.

Gen supresor	Síndrome	Tumores asociados
Rb 1	Retinoblastoma	Retinoblastoma Osteosarcoma
p53	Li-Fraumeni	Sarcoma Cáncer de mama Glioma
APC	Poliposis adenomatosa familiar	Adenomas Adenocarcinomas de colon
WT-1	Tumor Wilms	Nefroblastoma
NF-1	Neurofibromatosis 1	Neurofibromas Sarcomas Gliomas
NF-2	Neurofibromatosis 2	Schwannomas Meningiomas
VHL	Von Hippel-Lindou	Cáncer renal Feocromocitoma Hemangioblastoma
BRCA-1	Cáncer mamario	Cáncer de mama Cáncer de ovario
BRCA-2	Cáncer mamario	Cáncer de mama Cáncer de ovario
TSC-2	Esclerosis tuberosa	Angiomiolipoma Gliomas Rabdomioma
p16	Melanoma familiar Cáncer pancreático	Melanoma Cáncer de páncreas

2.3 BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES DEL CANCER COLORRECTAL

El CCR representa un ejemplo apropiado para estudiar la carcinogénesis y los eventos moleculares que ocurren y se desarrollan en un tumor, siendo el resultado de un proceso secuencial de alteraciones en los genes que controlan el crecimiento, el desarrollo y la diferenciación celular.

La mayoría de los CCR surgen a partir de adenomas siguiendo el modelo de carcinogénesis formulado en 1990 por Fearon y Vogelstein. La mucosa colorrectal se caracteriza por presentar inestabilidad genética que produce cambios, primero hiperplásicos, después adenomatosos y posteriormente carcinoma in situ e invasor (figura 3) (14).

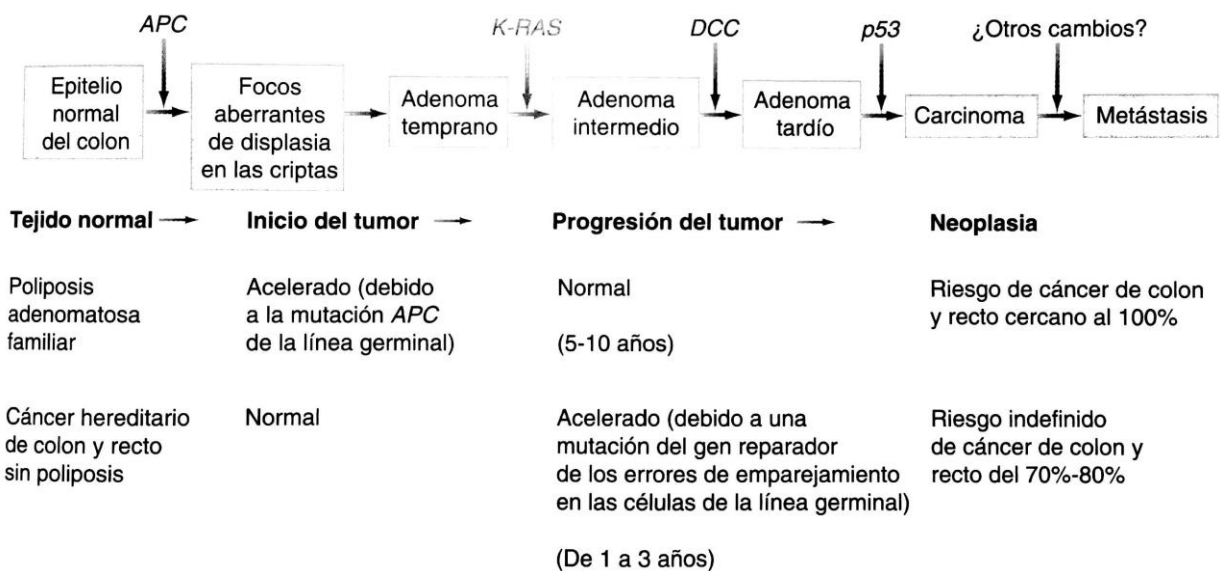


Figura 3. Modelo de carcinogénesis por Fearon y Vogelstein.

El hecho de poseer una secuencia adenoma-carcinoma y la fácil accesibilidad al colon y a la toma de muestras mediante la endoscopia, ha permitido el estudio de los cambios genotípicos que van desde la mucosa normal hasta el cáncer invasivo. La existencia de

formas de CCR hereditarias, asociadas o no a pólipos, ha permitido desarrollar una hipótesis genética en el proceso de la carcinogénesis colorrectal (figura 4) (15, 16).

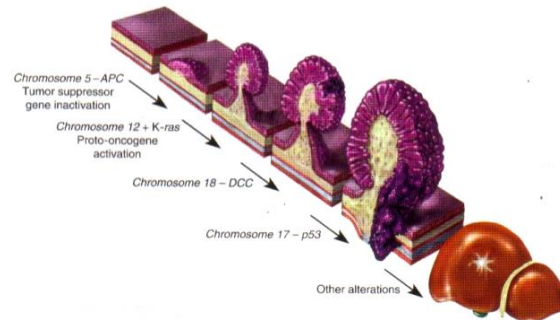


Figura 4. Secuencia adenoma-carcinoma.

Existen cambios genéticos específicos que son los que gobiernan la transformación del epitelio colónico normal hacia un epitelio con capacidad invasiva. Esto, llevó en 1990 al planteamiento de las bases moleculares del CCR como un proceso secuencial de alteraciones genéticas. Este modelo confería a células del epitelio colónico un crecimiento acelerado, precisando de mutaciones en líneas germinales o somáticas para determinar la transformación maligna. En estudios posteriores, se ha demostrado que además de una secuencia de alteraciones, lo que determina el comportamiento biológico del tumor es la acumulación de dichas mutaciones (17).

Las mutaciones en líneas germinales son las determinantes de los síndromes hereditarios, mientras que los CCR esporádicos son el resultado del acúmulo de mutaciones somáticas.

Diferentes mutaciones genéticas se han relacionado con la carcinogénesis del CCR, pero la función exacta de muchos de estos genes en la iniciación y progresión de la enfermedad aún no se ha confirmado. Las alteraciones más contrastadas en el CCR son:

- La activación de oncogenes, como K-RAS, CTNNB1 (activación mutacional de β -catenina) y c-MYC.
- La inactivación de genes supresores del crecimiento tumoral, que se expresan mediante deleciones de los cromosomas 5q (donde está situado el gen APC), 18q (gen DCC o “delecionado en cáncer de colon”) y 17q (donde se localiza el gen p53).
- El fallo del sistema de reparación de ADN: la inactivación de una familia de genes supresores de tumor involucrados en la reparación del daño al ADN, conocidos como genes MMR o Mismatch, en donde se incluyen el homólogo humano 2 mutS (MSH2), el homólogo humano 1 mutL (MLH1) y el gen de segregación posmeiótica aumentado de tipo 2 (PMS2). En etapas tardías de la formación del CCR se ha descrito además inactivación mutacional de otros genes supresores de tumor como DPC4/SMAD4 y activación mutacional de oncogenes como COX-2. Las mutaciones en estos genes inducen a errores de la replicación de ADN, lo que se conoce como inestabilidad de microsatélites (IMS) (18).

2.3.1 VIAS DE CARCINOGENESIS

Se denomina carcinogénesis al mecanismo por el cual las células normales adquieren un comportamiento agresivo e invasor. Hasta el momento, se han descrito tres vías principales implicadas en la producción y progresión del CCR: la inestabilidad cromosómica (INC) o vía supresora, la inestabilidad de los microsatélites (IMS) o vía mutadora y la vía o fenotipo metilador (FM) o de islas de CpG. Cada una de ellas muestra diferencias desde el punto de vista molecular, histopatológico y del pronóstico. Puede haber solapamiento de las diferentes vías de carcinogénesis; sin embargo, el mecanismo dominante será el que determine diferentes asociaciones clínicas, e incluso el tipo de lesión precursora.

La inestabilidad cromosómica (INC) o modelo supresor, se caracteriza por etapas de progresión debidas a la inactivación de genes supresores de tumores, como el gen p53, y a la activación de oncogenes que favorecen la progresión tumoral como el gen K-RAS. En estos tumores se producen una progresión de cambios genéticos con con correspondientes cambios histológicos.

La mayor parte de los CCR esporádicos (80-85%) siguen la vía de la INC, que se caracteriza por la aneuploidía y la alta frecuencia de pérdida de heterocigosidad (LOH, Loss of Heterozygosity) (19, 20). También es la vía de carcinogénesis de síndromes hereditarios como la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), con mutaciones a nivel germinal del gen APC.

El modelo mutador o IMS, descrito por Yamamoto et al (21), se caracteriza por fallos del sistema de reparación de falsos emparejamientos introducidos en el ADN por agentes de origen endógeno (proceso de replicación del ADN, etc.) o exógeno (radicales libres de oxígeno, entre otros) que constituyen la causa de progresión en los casos de cáncer de colon. Las células con deficiente capacidad de reparación de ADN acumulan errores en los microsatélites de los MMR (figura 5).

Los microsatélites son marcadores de alto valor informativo formados por secuencias cortas de bases de nucleótidos que se repiten hasta cientos de veces. La IMS está presente en un porcentaje que varía del 55 al 86% de los casos de SL y del 15 al 20% de los casos de cáncer de colon esporádico. Este tipo de tumores se caracterizan por una localización más frecuente en el colon derecho, mayor producción de mucina, presencia de células en anillo de sello , un bajo grado diferenciación tumoral y resistencia al tratamiento con 5-fluorouracilo (22).

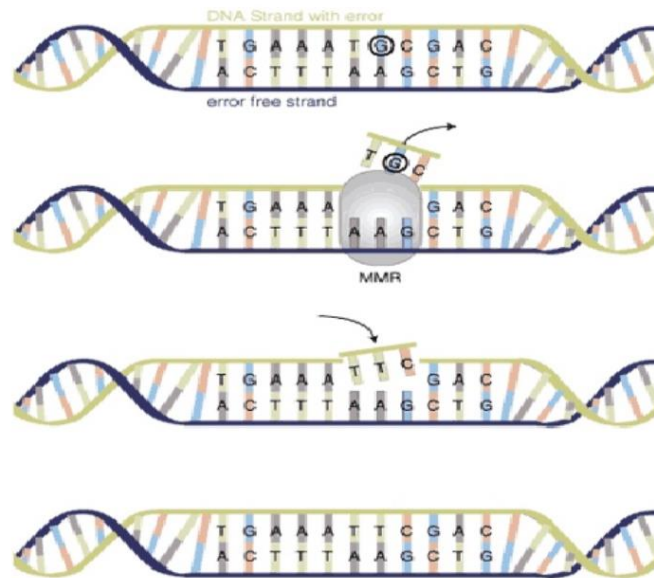


Figura 5. Mecanismo de acción de los MMR.

El Fenotipo Metilador o FM o vía serrada, es la vía más recientemente descrita. En los tumores con FM alto se pueden identificar ciertas características diferenciadoras desde el punto de vista molecular, como una mayor tasa de mutación del gen BRAF y menor de p53. Se caracteriza por la metilación de islas CpG promotoras de genes supresores de tumores, lo que provoca un silenciamiento epigenético (inactivación) de varios genes, en principio de forma aleatoria (23). La activación del gen BRAF, que supone la inhibición de la apoptosis fisiológica a nivel de las células epiteliales del colon, y la metilación del promotor de MLH1, originando los casos de CCR esporádicos con IMS. Los tumores que surgen de esta vía representan aproximadamente el 35 % de los CCR (24-26).

Las alteraciones moleculares propias de la vía serrada incluyen:

- La activación de la vía de señalización de las MAPK cinasas (mutación en BRAF y KRAS).
- El silenciamiento epigenético de genes a través de la hipermetilación de sus regiones promotoras.

- La adquisición del fenotipo de inestabilidad de microsatélites (IMS) secundaria a metilación del promotor del gen MLH1.

La lesión precursora mas frecuentemente asociada a esta via de carcinogénesis es el adenoma serrado sésil, sin embargo, son necesarias otras alteraciones para que el pólipo degenerere en CCR (figura 6).

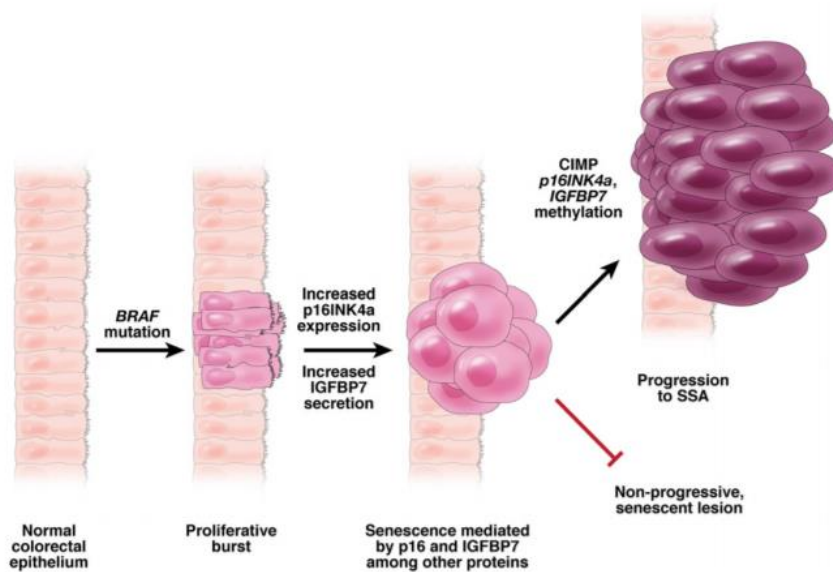


Figura 6. Modelo de desarrollo de CCR mediante la vía serrada.

2.4 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

El CCR es una entidad de elevada importancia, constituyendo un problema de salud pública en los países industrializados, tanto por su elevada incidencia como por su mortalidad.

A nivel mundial, el CCR representa casi un 10% del total de cánceres y es el tercer cáncer más incidente (figura 7). En el mundo se diagnosticaron 746.000 casos en hombres y 614.000 en mujeres en el año 2015. En Europa, para el conjunto de los dos

sexos, ocupó la segunda posición después del de mama. A nivel europeo, el CCR presentó una incidencia mayor en España (73 por 100.000) que en el conjunto de la UE-27 (59 por 100.000), siendo ligeramente más frecuente en varones (29, 30).

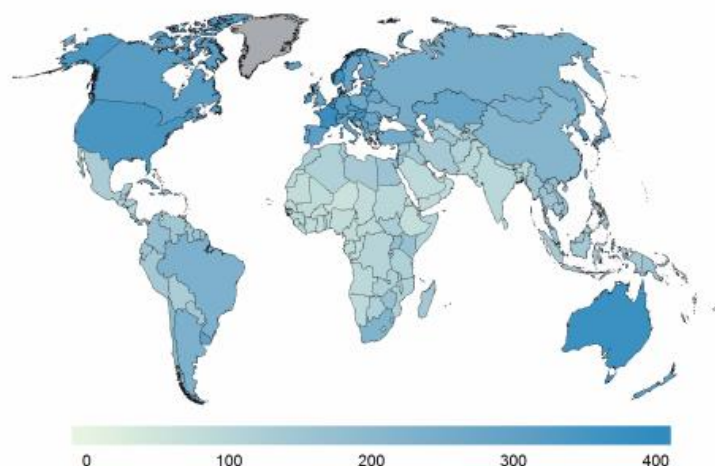


Figura 7. Incidencia mundial CCR según la OMS. Año 2015.

En España, la evolución temporal del CCR ha presentado un aumento constante, sobre todo en los hombres, y ha sido más intenso hasta mediados de la década de los 90, donde existió un incremento de incidencia ajustada a la población europea del 35% (31). La variabilidad provincial de la mortalidad es muy baja y similar en ambos sexos, con un cierto patrón norte-sur más evidente en los hombres (37-39).

En el año 2014, el EUROCCARE publicó una supervivencia relativa a 5 años estandarizada por edad: 56,4% en hombres y 55,8% en mujeres (figura 8) (32). Se estima que en España, en 2012, casi 90.000 personas permanecían vivas después de haber sido diagnosticadas de CCR durante los 5 años anteriores, siendo el tercer cáncer con la prevalencia más elevada en el conjunto de la población (33).

La evolución de su incidencia, la alta prevalencia de sus principales factores de riesgo conocidos (dieta inadecuada, sobrepeso, sedentarismo) y la posibilidad de un diagnóstico precoz efectivo, demuestran la necesidad de ampliar la implementación de

programas poblacionales de detección precoz hasta cubrir el 100% de la población de 50 a 69 años (34, 35).

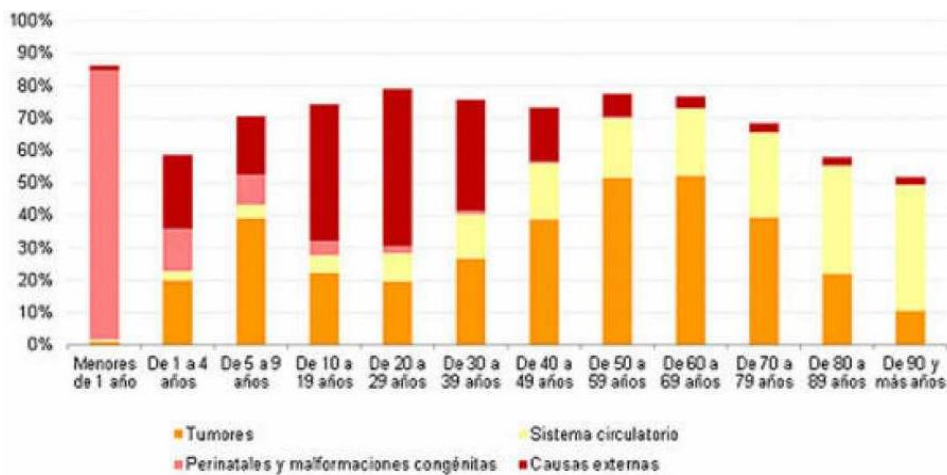


Figura 8. Principales causas de muerte según la edad en España en el año 2013 (porcentaje respecto al total de fallecidos) (36).

2.5 ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal es una enfermedad en la que confluyen tanto causas genéticas como ambientales. La mayoría de los tumores colorrectales (70-85%) se encuadran dentro de los tumores de tipo esporádico y, por tanto, no poseen una carga genética heredada. Sin embargo, se estima que hasta un 30% del total de tumores detectados podrían tener un componente hereditario con familiares en primer o segundo grado afectados (figura 9) (27).

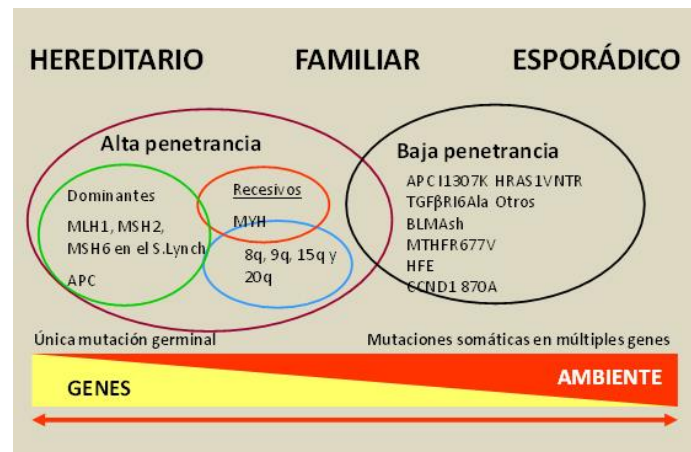


Figura 9. Modelo poligénico de herencia del CCR.

La pequeña proporción de CCR que tiene carácter hereditario es la consecuencia de mutaciones germinales en genes concretos que incrementan la susceptibilidad para padecer cáncer. Esta susceptibilidad se transmite entre los miembros de la familia de acuerdo con distintos patrones de herencia. En los últimos años, se han identificado alrededor de 50 genes implicados en otros tantos síndromes de predisposición hereditaria al cáncer, y se han desarrollado técnicas para su estudio y caracterización de sus mutaciones (8, 28).

Las grandes diferencias en la incidencia de CCR que hay entre países hacen patente la participación de las costumbres y estilos de vida en el desarrollo de la enfermedad. Asimismo, estudios en grupos de poblaciones emigrantes sugieren que factores ambientales juegan un papel esencial en la etiología de la enfermedad (40).

La enfermedad inflamatoria intestinal aumenta el riesgo de padecer CCR, siendo proporcional este riesgo a la gravedad del cuadro y al tiempo transcurrido desde el diagnóstico (41).

Otros factores de riesgo descritos son dietéticos, puesto que se trata de un órgano expuesto a las sustancias ingeridas y producidas en la digestión. Sin poder determinar con certeza el papel de cada uno, se han postulado como factores de riesgo el mayor consumo de carne y grasas animales y un menor consumo de fibra (42). Aunque los

resultados no son muy consistentes, se ha informado del consumo de alcohol, y en concreto del consumo de cerveza, como posible factor de riesgo. El mecanismo patogénico postulado es la actuación de las bacterias intestinales sobre los ácidos biliares y grasas produciendo sustancias carcinógenas (43).

La frecuencia de estos tumores se ha relacionado con el desarrollo económico, siendo más alta en países más desarrollados. El tabaco constituye un factor de riesgo para el desarrollo del CCR, siendo el riesgo relativo mayor en el cáncer de recto (44).

Dos grandes estudios han demostrado el papel protector de la dieta rica en fibras. Teniendo en cuenta la importancia de la dieta en la génesis de este tumor, los datos de mortalidad en España sugieren unos hábitos dietéticos más saludables en las mujeres. Esta diferencia sería menos marcada en España en las generaciones más jóvenes (45).

Por otra parte, el empleo de ácido acetil salicílico (AAS) o los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en la prevención primaria del CCR, ha sido ampliamente estudiado, habiéndose encontrado una reducción de la recurrencia de adenomas en un seguimiento de tres años. Sin embargo, el empleo de esta posible quimioprevención se asocia a efectos secundarios tanto cardiovasculares como gastrointestinales y renales, por lo que, hoy en día, no se puede recomendar su uso para este fin (46).

2.6 BASES ANATOMOPATOLÓGICAS DEL CANCER COLORRECTAL

2.6.1 HISTOLOGÍA COLORRECTAL

Para comprender la mayoría de la patología del colon, es esencial conocer la histología colorrectal, detallando las capas histológicas que definen la pared del colon (figura 10) (47):

- Mucosa: capa más interna o más cercana a la luz, compuesta a su vez por tres capas:

- Epitelio columnar: parte más superficial que forma criptas caracterizadas por ser estructuras tubulares que discurren paralelas entre ellas hacia la superficie.
- Lámina propia: compuesta por tejido conectivo, contiene capilares, células inflamatorias, y folículos linfoides que son más frecuentes en individuos jóvenes.
- Muscularis mucosa: fina lámina de fibras de músculo liso.
- Submucosa: capa de tejido conectivo que contiene vasos sanguíneos, vasos linfáticos y el plexo nervioso de Meissner.
- Muscular: en la que se diferencia a su vez dos capas:
 - Capa interna de músculo liso en disposición circunferencial.
 - Capa externa de fibras musculares lisas dispuestas longitudinalmente
- Serosa o peritoneo visceral: capa más externa que está ausente en las porciones más distales del recto. Esta capa contiene vasos sanguíneos y linfáticos.

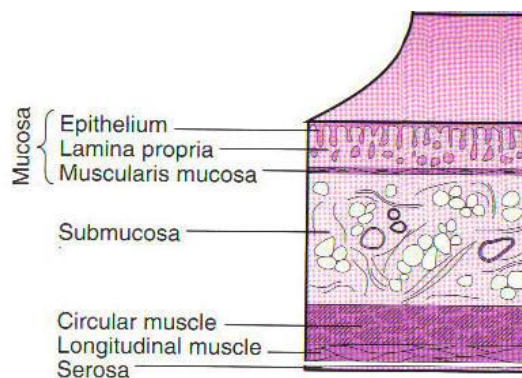


Figura 10. Histología normal colónica

2.6.2 PÓLIPOS COLÓNICOS Y RECTALES

Un pólipo es una tumoración o protuberancia circunscrita visible macroscópicamente y que se proyecta sobre la mucosa, en nuestro caso, colorrectal. En estudios realizados en series endoscópicas y necrópsicas, se ha estimado una prevalencia en la población occidental entre un 25% y un 40% (48).

Tabla 2. Tipos de pólipos colónicos.

TIPOS DE PÓLIPOS	
Pólipos adenomatosos (60-70%)	Adenomas tubulares Adenomas vellosos Adenomas tubulovellosos
Pólipos Serrados (10-30%)	Pólipos hiperplásicos Adenomas serrados sésiles Adenomas serrados tradicionales
Miscelánea (10-20%)	Pólipos inflamatorios Pólipos juveniles Pólipos hamartomatosos

Según las características histológicas los pólipos pueden clasificarse en (tabla 2):

- Pólipos Adenomatosos:
 - Adenoma tubular: el adenoma debe tener por lo menos un 75% de componente tubular. Más del 80% de los adenomas colónicos son tubulares.
 - Adenoma velloso: el adenoma debe tener un 75% de componente velloso. Constituyen del 5 al 15 % de los adenomas colónicos.

- Adenoma tubulovelloso: deben tener entre un 26 y un 75% de su componente vellosa. Constituyen del 5 al 15% de los adenomas colónicos.
- Pólipos Serrados: comprenden un grupo heterogéneo de lesiones que comparten como característica común la presencia de una arquitectura en “dientes de sierra”
 - Pólipos hiperplásicos (PH): son los pólipos serrados más frecuentes. Son más prevalentes en personas de edad avanzada y tienden a localizarse en la parte más distal del colon y en el recto.
 - Los adenomas serrados sésiles (ASS): tienden a localizarse en el colon derecho. Desde un punto de vista molecular, se asocian a mutaciones en el gen BRAF en un 80-90% con un fenotipo metilador, por ello se consideran la lesión precursora de los adenocarcinomas que siguen la vía asociada a mutación de BRAF.
 - Los adenomas serrados tradicionales (AST): son poco frecuentes, asientan en el colon izquierdo. Aproximadamente un tercio se asocian a mutación de BRAF y la mitad a mutaciones de KRAS, considerándose entonces las lesiones precursoras de adenocarcinoma por la vía serrada asociada a mutación de KRAS.
- Pólipos inflamatorios: son islas irregulares de tejido colónico normal resultado de los cambios por ulceración y regeneración que aparecen en la enfermedad inflamatoria intestinal. Suelen ser múltiples, con frecuencia son filiformes y se encuentran dispersos en la región colónica afectada por la inflamación.
- Pólipos hamartomatosos: histológicamente se trata de componentes normales de la mucosa distribuidos de forma anormal, formando masas. Generalmente se resecan porque pueden sangrar. Se pueden diagnosticar a cualquier edad, pero son más frecuentes durante la infancia.

Los adenomas son pólipos neoplásicos, por definición contienen cierto grado de displasia, siendo potencialmente malignos. Casi todos los CCR se desarrollan a partir de adenomas, pero sólo una pequeña porción de adenomas (< 5%) acaban desarrollando un cáncer. Se estima que el tiempo necesario para que un adenoma pueda desarrollar células neoplásicas oscila entre 7 y 10 años. Todos los adenomas son displásicos y están reconocidos dos grados de displasia: el término “carcinoma in situ” es sinónimo de displasia de alto grado y no se utiliza habitualmente como término diagnóstico en los adenomas colorrectales. El término carcinoma in situ, se utiliza en la clasificación TNM para referirse al carcinoma intramucoso, que no tiene potencial de metástasis.

Por definición, el carcinoma invasor es el que rompe la muscularis mucosae, infiltrando la submucosa. La incidencia del cáncer invasor está relacionada directamente con el tamaño del pólipo, la proporción del componente vellosos, el grado de displasia y el número de pólipos. La incidencia de aparición de carcinoma invasor sobre un adenoma tubular, está entre el 2,7-5%, mientras que en los adenomas vellosos mayores de 5 cm dicha incidencia se eleva hasta el 40% (49, 50).

2.6.3 ADENOCARCINOMA SOBRE PÓLIPO. CLASIFICACIÓN DE HAGGITT.

Haggitt, en 1985, introdujo la clasificación de los tumores sobre pólipos pediculados de colon y recto. Demostró que el nivel de invasión en los pólipos se correlaciona con el pronóstico. Haggitt et al (51), clasificaron el cáncer colorrectal temprano en lesiones de tipo pediculado y de tipo sésil. Los pólipos pediculados tienen tallos con longitudes mayores que su diámetro, mientras que los sesiles no. El tallo está compuesto por mucosa normal, muscularis mucosae y un área central de tejido submucoso. La unión entre el tallo y la cabeza es un punto habitual de transición de epitelio normal a adenomatoso y se denomina cuello. Los linfáticos acompañan a la submucosa por el tallo hasta la cabeza.

Haggitt, estratificó los pólipos en función del grado de invasión, que es el factor pronóstico más importante de los carcinomas que aparecen sobre pólipos

adenomatosos. Los niveles de invasión 1, 2 y 3 presentan bajo riesgo de metástasis ganglionares y pueden ser tratadas mediante resección endoscópica (tabla 3) (52).

Tabla 3. Grado de invasión en lesiones polipoideas según Haggitt.

GRADO DE INVASIÓN SOBRE PÓLIPOS	
Grado 0	Invasión mucosa por encima de la musculares mucosae (Carcinoma in situ)
Grado 1	Invasión de la submucosa, pero limitado a la cabeza del pólipo
Grado 2	Invasión de la submucosa del cuello
Grado 3	Invasión de la submucosa de cualquier parte del tallo
Grado 4	Invasión de la submucosa por debajo del tallo sin alcanzar la muscular propia

Haggitt definió la invasión submucosa en los pólipos sésiles como grado 4 en todos y, por tanto, de mal pronóstico, independientemente de la afectación o no de los bordes de resección. A pesar de que la Clasificación de Haggitt ha sido ampliamente empleada para evaluar la calidad de la escisión en las polipectomías endoscópicas, esta pierde utilidad en las lesiones no pediculadas, planas o deprimidas (figura 11) (53).

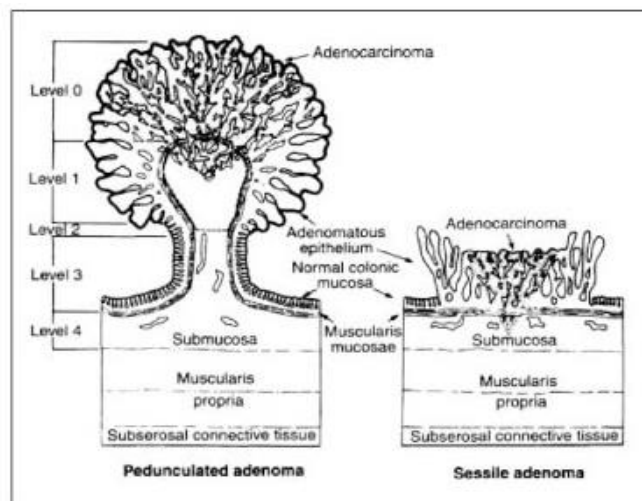


Figura 11. Clasificación de Haggitt.

La clasificación más aceptada para las lesiones planas o deprimidas es la de Kikuchi et al (54), que cuantifica el grado de invasión vertical y horizontal de la submucosa; se divide la submucosa en tercio superior (Sm1), tercio medio (Sm2) y tercio inferior (Sm3). A su vez, el tercio superior (Sm1) se divide en 3 subtipos según el compromiso horizontal en relación con el tamaño del tumor (Sm1a, Sm1b y Sm1c) (figura 12). A nivel pronóstico, el Sm1 equivale a un grado 1 de Haggitt, Sm2 es similar a los grados 2 y 3 de Haggitt, mientras que Sm3 puede representar un grado 4 de Haggitt. Una lesión Sm1a o una Sm1b sin invasión vascular no tiene capacidad para producir metástasis, mientras que las lesiones con compromiso más profundo o más extenso sí tienen la capacidad de metastatizar, lo que va a determinar la necesidad de agregar tratamiento quirúrgico después de haber completado el tratamiento endoscópico de una lesión.

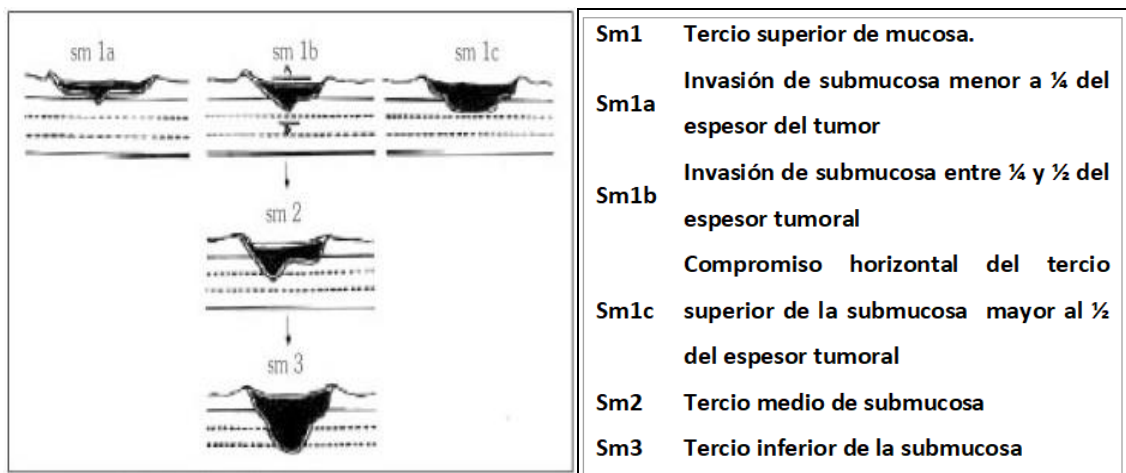


Figura 12. Invasión submucosa en el CCR temprano según Kikuchi.

2.7 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

Son varias las clasificaciones propuestas para el CCR, las más utilizadas son las de Dukes, la de Astler-Coller y la de la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

En 1932, Dukes propuso su clasificación, que se caracteriza por su sencillez y por su correspondencia con el pronóstico. En ella definía tres estadios, según el grado de invasión de la pared por el tumor:

- Estadio A: el tumor no alcanza la submucosa.
- Estadio B: el tumor rebasa la submucosa.
- Estadio C: el tumor produce afectación de los ganglios regionales.

Posteriormente, de las múltiples modificaciones que se intentaron realizar, sólo se aceptó, el estadio “D” en caso de presencia de metástasis a distancia. Es importante tener en cuenta que existen algunas limitaciones en la Clasificación de Dukes, como sucede en estadios precoces limitados a la submucosa, los cuales no pueden identificarse de manera específica. De la misma manera, dicha clasificación no subdivide el estadio C en grupos en relación con el número de ganglios o con su localización (55).

La modificación más importante fue la llevada a cabo por Astler y Coller en 1954, que diferenciaba los estadios B1 y B2, así como C1 y C2, según el grado de afectación del espesor de la pared del colon (tabla 4) (56) .

Tabla 4. Clasificación de Dukes y Astler Coller modificada.

Estadio	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	NO	M0	-	-
I	T1	NO	M0	A	A
	T2	NO	M0	A	B1
IIA	T3	NO	M0	B	B2
IIB	T4a	NO	M0	B	B2
IIC	T4b	NO	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1-N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1-N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1-C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4a	N2a	M0	C	C2
IVA	Cq T	Cq N	M1a	-	-
IVB	Cq T	Cq N	M1b	-	-

La clasificación más utilizada actualmente es de la 7ª edición establecida por el AJCC en el año 2010, que utiliza a su vez la clasificación TNM (57). El sistema AJCC/TNM describe la extensión del tumor primario (T), la ausencia o presencia de afectación de ganglios linfáticos regionales (N), y la ausencia o presencia de metástasis a distancia (M) (tabla 5).

La etapa o estadio en la que se encuentra el tumor, que va desde el “I” hasta el “IV”, viene determinado por la combinación de las categorías T, N y M del paciente, estos estadios también se relacionan con la clasificación de Dukes modificada.

Tabla 5. Clasificación AJCC/TNM, 7ª edición. Año 2010.

TNM	
Tumor primario (T)	<p>TX: El Tumor primario no puede evaluarse</p> <p>T0: No hay indicios de tumor primario</p> <p>Tis: Carcinoma in situ: tumor intraepitelial o invasión de la lámina propia</p> <p>T1: El tumor invade la submucosa</p> <p>T2: El tumor invade la muscularis propia</p> <p>T3: Invasión subserosa o de los tejidos pericólicos o peri rectales no cubiertos por peritoneo, a través de la muscularis propia</p> <p>T4: El tumor invade directamente otros órganos o estructuras (T4a) o perfora el peritoneo visceral o ambos (T4b)</p>
Ganglios Linfáticos (N)	<p>NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse</p> <p>N0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales</p> <p>N1: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales</p> <p>N2: Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales</p>
Metástasis a Distancia (M)	<p>MX: La metástasis a distancia no puede evaluarse</p> <p>M0: No hay metástasis a distancia</p> <p>M1: Metástasis a distancia</p>

2.8 CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL

En la actualidad ya no se discute la importancia del diagnóstico precoz de las neoplasias colorrectales en fase preclínica por su mejor supervivencia. La mejor prueba de que los adenomas son una lesión premaligna proviene del hecho de que la polipectomía endoscópica disminuye la incidencia del CCR (58). El objetivo, por tanto, de las pruebas de cribado es la detección y resección de pólipos adenomatosos,

especialmente los adenomas de mayor tamaño o con mayor grado de displasia (lesiones superiores o iguales a 10 mm, con componente vellosos o con displasia de alto grado) con lo que se disminuye la incidencia de CCR y se obtienen diagnósticos en estadios más precoces (59).

La decisión sobre la aplicación de un programa de cribado, es decir de la detección temprana de una enfermedad como práctica de prevención secundaria, requiere que esta disponga de un conjunto de condiciones:

- La enfermedad es un problema de salud pública.
- La historia natural o el curso clínico están bien establecidos y con un largo periodo de latencia preclínica.
- Existe un adecuado conocimiento de la incidencia y mortalidad según edades.
- El tratamiento es más efectivo cuando se hace la detección precoz que si se aplica cuando ya existe clínica.
- Se dispone de pruebas de cribado válidas y fiables.
- La eficacia del cribado se ha demostrado en un ensayo clínico aleatorizado, mejorando el pronóstico del grupo de cribado.

El CCR cumple con todas las condiciones iniciales, se dispone de un importante conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad que permite proponer una secuencia adenoma-carcinoma, existe un periodo entre la formación del adenoma y su progresión neoplásica de varios años, y se acepta que son muy pocos los tumores que aparecen sin haber estado precedidos de un pólipo (60-62).

2.8.1 PRUEBAS DE CRIBADO FECALES

Hay pruebas basadas en la detección de hemorragias ocasionadas por los pólipos adenomatosos o lesiones cancerosas (detectan sangre no evidente, oculta en las heces) y pruebas basadas en el análisis del ADN fecal, que intenta identificar las alteraciones moleculares presentes en las células de los adenomas y del CCR (63).

Actualmente se dispone de dos tipos de los llamados Test de Sangre Oculta en Heces (TSOH): los químicos (guayaco) o TSOH-Q y los inmunológicos TSOH-I (64).

2.8.1.1 TSOH-Q

Los TSOH-Q están basados en la resina de guayaco y son mayoritariamente cualitativos (65). Los TSOH-Q con periodicidad anual es más eficaz que la bianual (66), determinan un descenso de la mortalidad de un 25% y un 15% respectivamente, en relación con personas no cribadas. Este descenso se basa, por supuesto, en la confirmación colonoscópica a que han de someterse los test positivos, consiguiéndose así la mejora notable del porcentaje de diagnósticos de CCR en las etapas más precoces (52,7% estadios A o B en población cribada versus 58,7% en los controles) y en estadios D (9,3% frente al 16,5% de los controles).

2.8.1.2 TSOH-I

Se trata de un método inmunológico y cuantitativo que tiene como diana la hemoglobina humana, no requiriendo restricciones dietéticas los días previos a la realización de la prueba. En general, el TSOH-I tiene una sensibilidad mayor y es mucho mejor aceptada por la población, aunque tiene menor especificidad que el test del guayaco (62) (67).

Los estudios que han comparado la precisión diagnóstica de los tests bioquímicos e inmunológicos, han demostrado, de forma consistente, que estos últimos son significativamente más sensibles para la detección de CCR y de adenomas avanzados (tabla 6). Sin embargo, se ha observado una gran variabilidad respecto a la sensibilidad detectada en los diferentes estudios, ésta puede ser debida a los diferentes tipos de test utilizados, las características individuales, el umbral de hemoglobina para determinar el resultado positivo, así como al número de muestras realizadas por individuo (68).

2.8.1.3 ANÁLISIS DEL ADN FECAL

Es una prueba no invasiva e inocua. No requiere restricciones dietéticas o medicamentosas ni ningún tipo de preparación, por lo que es bien aceptado. Sin embargo, no se disponen de estudios que evalúen su eficacia, presentando además una peor relación coste-efectividad que limita su aplicabilidad (69).

Tabla 6. Resumen de evidencia científica disponible para las distintas pruebas de cribado.

RECOMENDACIONES	GRADO DE EVIDENCIA CIENTÍFICA
La detección de TSOH-Q es una prueba eficaz que debe ser considerada en el cribado del CCR.	Grado A
En el contexto de un programa de cribado poblacional, debería utilizarse una prueba de detección de TSOH-I cuantitativa, con un punto de corte positivo que garantice un balance óptimo entre sensibilidad y especificidad, teniendo en cuenta la disponibilidad de recursos endoscópicos.	Grado B
En el contexto de un programa de cribado poblacional, debería utilizarse una prueba de detección de TSOH-I, aunque también se podría ofrecer una TSOH-Q.	Grado B
En el contexto de un cribado poblacional de CCR: <ul style="list-style-type: none"> ✓ El TSOH-Q reduce la mortalidad por CCR. ✓ El TSOH-Q anual es más eficaz que el bianual. 	Grado A
En el contexto de un cribado poblacional de CCR la sensibilidad de la TSOH-I cuantitativa es superior a la prueba química para la detección del CCR y adenomas avanzados, pero la especificidad es menor. La prueba inmunológica es superior a la obtenida con la química.	Grado B

2.8.2 PRUEBAS ENDOSCÓPICAS

La sensibilidad de la sigmoidoscopia se estima en un 58-75% para las lesiones pequeñas y un 72-86% para las neoplasias más avanzadas. La variabilidad de cifras se debe, probablemente, a las diferencias en la experiencia y habilidad de los exploradores, unido al riesgo de lesiones proximales al colon no explorado (70).

Cuando con la sigmoidoscopia se detecta un carcinoma o un adenoma mayor de 10 mm es preceptivo efectuar un estudio completo del colon, dada la mayor incidencia de lesiones sincrónicas proximales al trayecto explorado. La actitud ante lesiones de menor tamaño está sujeta a controversia. Sin embargo, ante el hallazgo de un pólipo hiperplásico, las guías de práctica clínica no recomiendan una colonoscopia completa. Así, se estima que después de una sigmoidoscopia se realizan un 5-16% de colonoscopías totales (45, 48, 70).

Los estudios más relevantes estiman que la sigmoidoscopia ejerce un efecto protector durante un período de 9-10 años. Basándose en esto, y de manera conservadora, se establece un intervalo de 5 años entre sigmoidoscopias de cribado. Este intervalo podría ser mayor, según algunos autores, si se garantizase una exploración por encima de 40 cm, realizada por un endoscopista experimentado y con una adecuada preparación intestinal (71, 72).

Se ha demostrado que la sigmoidoscopia detecta más cánceres y adenomas que el test del guayaco. Un ensayo aleatorizado y multicéntrico realizado en el Reino Unido demuestra que la sigmoidoscopia tiene, entre la población diana, una aceptación real del 40%, frente al 70% que acude al TSOH-Q. Se evalúa la eficacia individual del cribado, obteniéndose una tasa de detección de 3,5 cánceres por cada 1.000 sigmoidoscopias (73, 74).

2.8.3 PRUEBAS RADIOLÓGICAS

El enema de bario de doble contraste presenta una sensibilidad y especificidad similares a la sigmoidoscopia flexible, pero para cribado poblacional, no hay ensayos que demuestren su eficacia (75).

Tampoco hay ensayos aleatorizados que demuestren la eficacia como prueba de cribado de la colonoscopia virtual o colonografía por tomografía computarizada (CT), aunque recientes publicaciones le atribuyen una tasa de detección del CCR y de adenomas similar a la obtenida con colonoscopia óptica. Un valor adicional de la colonoscopia virtual es la detección de patología extracolónica significativa en el 4,5-16% de los individuos evaluados (62).

2.8.4 SITUACIÓN DEL CRIBADO EN ESPAÑA

El desarrollo de un programa de cribado de CCR es más coste-efectivo respecto a la no realización del cribado, con independencia de la prueba empleada. Sin embargo, la limitada información disponible sobre su coste hace difícil definir la estrategia más coste-efectiva y el intervalo óptimo de edad para cribar (76).

En ausencia de antecedentes personales o familiares, la edad es la que condiciona el riesgo de CCR. Así, los individuos menores de 50 años sin otros factores personales ni familiares, no se consideran subsidiarios de cribado. Por el contrario, los mayores de 50 años, aunque no presenten otros factores, se consideran población de riesgo medio y son subsidiarias de programa de cribado poblacional.

Los individuos con factores de riesgo personal incluyen aquellos que han presentado en alguna ocasión adenomas o padecen enfermedad inflamatoria intestinal. En la evaluación de los antecedentes familiares, debe valorarse la presencia de adenomas en familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos), de segundo grado (abuelos, tíos y sobrinos) o tercer grado (primos y bisabuelos). Estos individuos con factores de

riesgo personal o familiar se consideran de alto riesgo para el desarrollo de CCR y son tributarios de programas de cribado o vigilancia específicos (figura 13) (43).

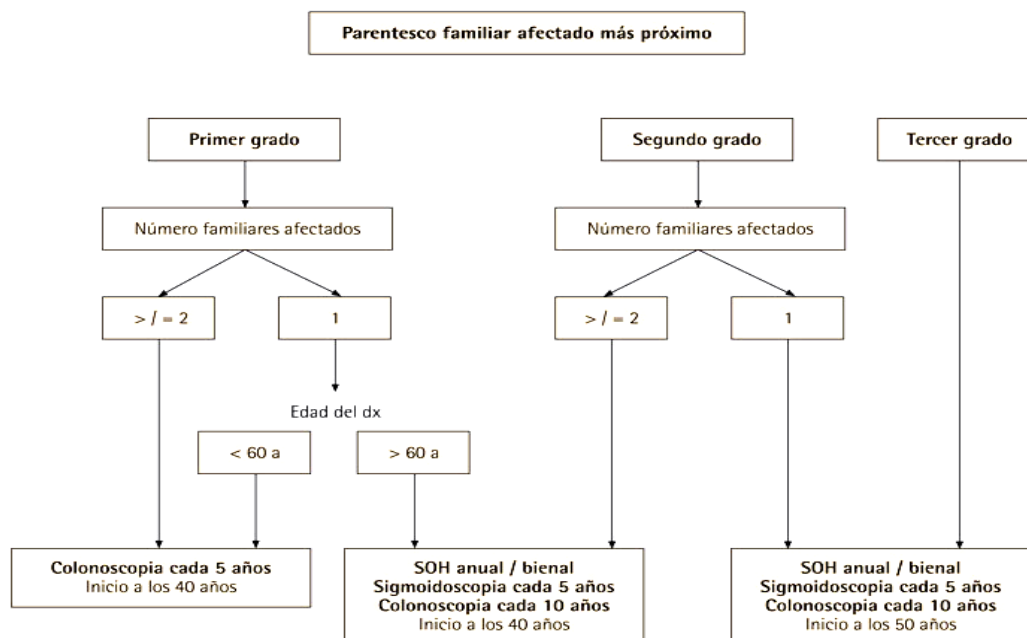


Figura 13. Cribado según el riesgo familiar de CCR.

En España, las últimas reuniones de expertos recomiendan una estrategia poblacional basada en el TSOH-Q con periodicidad bienal en una población diana de 50-69 años. Se propone además, analizar la posibilidad de utilizar el TSOH-I y ampliar la población diana hasta los 74 años (47) (77).

2.9 DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Un correcto diagnóstico ha de basarse en una adecuada anamnesis, exploración y búsqueda de datos que puedan hacer sospechar un CCR. En un 25-30% de los casos, el tumor origina cuadros abdominales urgentes, bien sea de origen obstructivo, inflamatorio o perforación.

En el caso concreto del cáncer de recto, en tumores voluminosos, la rectorragia y el tenesmo son los síntomas más frecuentes. El dolor anal suele ser indicativo de infiltración del esfínter anal o del suelo de la pelvis (79) (tabla 7).

Tabla 7. Criterios de sospecha para el CCR (78).

CRITERIOS DE ALTO RIESGO: IDENTIFICA EL 85-90% DE LOS PACIENTES QUE PRESENTAN UN CCR
✓ Rectorragia con alteración del hábito intestinal, diarrea y/o aumento de la frecuencia defecatoria persistente más de seis semanas. En cualquier edad.
✓ Alteración del hábito intestinal, diarrea y/o aumento de la frecuencia defecatoria, sin rectorragia, persistente más de seis semanas. En personas de más de 60 años.
✓ Rectorragia persistente sin síntomas anales (prurito, disconfort, hemorroides, proctalgia, fisura, prolapso). En personas de más de 60 años.
✓ Masa palpable en fosa ilíaca derecha. En cualquier edad.
✓ Masa palpable en recto. En cualquier edad.
✓ Anemia inexplicada por debajo de 11g/dl de Hb en hombres. En cualquier edad.
✓ Anemia inexplicada por debajo de 10 g/dl de Hb en mujeres postmenopáusicas.
✓ Tacto rectal positivo.

La técnica de elección para el diagnóstico del CCR es la colonoscopia total con sedación, evitando la sedación completa, que aumenta la tasa de complicaciones, con preparación intestinal y con instrumental necesario para la toma de biopsias, resección de pólipos y tatuaje de los sitios de polipectomía. Es muy importante que el endoscopista pueda asegurar que la colonoscopia es completa, con una clara e

indudable visualización de la válvula ileocecal. La tasa ideal de colonoscopias totales es del 90%, con un índice de complicaciones del 0,1% en exploraciones diagnósticas y de un 2% en colonoscopías terapéuticas. La sensibilidad de la colonoscopia para el CCR alcanza el 90-95% (79).

El enema de bario debe ser de doble contraste está indicado en los casos en los que no es posible la colonoscopia completa. Es una técnica barata, con un bajo índice de complicaciones (morbilidad de 1/9.000 exploraciones; mortalidad 1/60.000 exploraciones) y que puede complementar a las colonoscopias incompletas (80).

La CT es un buen método para evaluar a pacientes sintomáticos que requieren una valoración completa del colon. Puede realizarse con insuflación de CO₂, que reduce las molestias del paciente y mejora la distensión del colon, permitiendo una mejor evaluación de sus segmentos(81,82).Es una alternativa para explorar el colon completo ante una endoscopia incompleta permitiendo detectar lesiones superiores a 5 mm (86% de sensibilidad y especificidad para lesiones entre 6-9 mm). La tasa de detección para el CCR es del 96% (83).

La evaluación preoperatoria del CCR, con excepción de los pacientes que requieren cirugía urgente, debe de incluir el diagnóstico de extensión de la enfermedad a distancia, mediante el estudio de marcadores tumorales (CEA y CA 19.9) y un CT toraco-abdomino-pélvico para determinar tanto la extensión local del tumor como la presencia de enfermedad metastásica a distancia.

El diagnóstico de cáncer rectal implica además la realización de una resonancia magnética (RM) pélvica, para conocer la extensión local del tumor y la afectación o no de los ganglios linfáticos regionales. Se requiere además una ecografía endorectal, especialmente en aquellos tumores rectales en los que se contempla la posibilidad de una resección local (84).

La Tomografía de emisión de positrones (PET-TAC) no está indicada actualmente como prueba a realizar de forma rutinaria para el estadiaje del CCR.

2.10 CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

Las formas hereditarias del cáncer colorrectal suponen un 5% de todos los casos CCR. El diagnóstico requiere un elevado grado de sospecha por parte del profesional y supone unas importantes consecuencias, no solo para el paciente sino para los familiares que pueden ser portadores de esta misma condición.

Dentro de las neoplasias malignas comunes, el CCR presenta una de las proporciones de casos familiares más importantes. Se estima que hasta el 30% de los CCR tienen un componente familiar, agregación familiar, mientras que un 5% se hallan asociados a mutaciones de alta penetrancia a nivel germinal, hereditarios (tabla 8). Este es el caso del SL, de la PAF, de la poliposis asociada al MUTYH y las poliposis hamartomatosas (11, 85).

Los CCR con agregación familiar, son tumores desconocidos genéticamente, para los que se identifican agregación familiar pero no se conoce la mutación exacta ni el modelo de herencia. Se piensa que están causados por alteraciones con menos penetrancia o por múltiples loci con efecto sumatorio, pudiéndose tratar en este grupo de CCR tipo X (tabla 8).

Tabla 8. Riesgo familiar de neoplasia colónica.

HISTORIA FAMILIAR	RR	95% IC
Un familiar de primer grado con CCR	2,25	2,00-2,53
✓ Menor de 45 años	3.87	2,40-6,22
✓ Edad entre 45-59 años	2,25	1,85-2,72
✓ Mayor de 59 años	1,82	1,47-2,25
Dos o más familiares de primer grado	4,25	3,01-6,02
✓ Únicamente dos familiares de primer grado	3,76	2,56-5,51
Un familiar de segundo o tercer grado con CCR	1,5	
Dos familiares de segundo grado con CCR	2-3	
Un familiar de primer grado con adenoma	1,99	1,55-2,55

2.10.1 SÍNDROME DE LYNCH. CÁNCER COLORRECTAL NO POLIPÓSICO

A finales del siglo XVIII, Alfred Warthin profesor de patología de la Universidad de Michigan, describió por primera vez una familia que presentaba cáncer de endometrio, gástrico y ovárico. Se postuló un rasgo familiar para el desarrollo de estas neoplasias y se denominó "Familia G". Henry Lynch en 1962, estudió dos familias con CCR en ausencia de pólipos del colon, dándolas a conocer en el American Society of Human Genetics. Esta condición familiar fue denominada "síndrome de cáncer familiar", y se denominó a las familias como "N" y "M", ya que respectivamente provenían de Nebraska y Michigan. Con posterioridad y en honor al Dr. Lynch este tipo de cáncer de colon hereditario se conoció como Síndrome de Lynch. Sin embargo, al término de la década de los ochenta, en Israel e Italia fueron descritas familias con características

similares, por lo que el término “Síndrome de cáncer familiar” fue reemplazado por “cáncer colorrectal no polipósico”. Finalmente es en el año 2000 cuando se identifica la mutación genética del gen MSH2 reparador (86, 87).

Desde el punto de vista clínico el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) tiene expresión de la enfermedad a nivel del colon, desarrollando CCR a edades tempranas, siendo la edad media de inicio los 42 años. Cerca del 70% de las lesiones se ubican proximales al ángulo esplénico y aproximadamente el 35% presenta un CCR sincrónico (desarrollo simultáneo de dos o más tumores separados por intestino grueso normal) o metacrónico (desarrollo de un nuevo tumor 6 meses después de la detección del tumor primario, que no se ubica en la anastomosis quirúrgica). Los adenomas en este grupo de pacientes se desarrollan a temprana edad, son múltiples y tienen un mayor grado de displasia y de componente vellosa al compararlos con la población general (88). Además, se ha observado que la progresión a la malignización es mucho más rápida (85, 89-91).

Histopatológicamente los CCHNP, al compararlos con los esporádicos, presentan con mayor frecuencia las siguientes características: carcinomas pobremente diferenciados, mucinosos, con células en anillo de sello y de carcinomas con infiltración linfocítica peritumoral. Sin embargo, a pesar de presentar estas características ominosas, su pronóstico de supervivencia es mejor al compararlos con los casos esporádicos, ya que tienen una menor predisposición para desarrollar metástasis a distancia (92, 93).

Existen manifestaciones como cánceres extracolónicos (tabla 9), siendo el endometrial el más frecuente (42%). Con una menor frecuencia se ha descrito la asociación con cáncer de ovario, estómago, intestino delgado, hepatobiliar, uréter y pelvis renal. El riesgo acumulado a lo largo de la vida para desarrollar tumores extra colónicos se calcula en un 47% para mujeres y un 27% en varones (94).

Tabla 9. Riesgo acumulado de desarrollo de tumores en familia con mutación comprobada (9, 95).

TIPO DE NEOPLASIA	RR
CCR (hombres)	✓ 28-75%
CCR (mujeres)	✓ 24-52%
Cáncer de endometrio	✓ 27-71
Cáncer de ovario	✓ 3-13%
Cáncer gástrico	✓ 2-13%
Cáncer del tracto urinario	✓ 1-12%
Tumor cerebral	✓ 1-4%
Cáncer de vías biliares	✓ 2%
Cáncer de intestino Delgado	✓ 4-7%

La alteración principal y actualmente aceptada en el desarrollo del SL, consiste en la presencia de una mutación en la línea germinal de un grupo de genes implicados en la estabilidad genómica reparando errores del emparejamiento del ADN: hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2. La mutación en los dos primeros es responsable del 90% de los Lynch genéticamente definidos. Publicaciones recientes demuestran que sólo entre un 30%-50% de pacientes que reúnen criterios clínicos para CCHNP presentan mutaciones en los genes reparadores de ADN, lo que indicaría que existen otros genes no descritos involucrados en la carcinogénesis (96).

Se han identificado diferencias en el riesgo de desarrollar cáncer en relación con la alteración en los diferentes genes afectados en el SL. En el caso de MSH6, el riesgo de CCR puede ser ligeramente inferior y el de endometrio mayor comparándolas con las mutaciones presentes en MLH1 y MSH2. Para PMS2 esto es más significativo, al ser los riesgos sustancialmente menores en comparación con el resto de los genes, con un incremento de riesgo del 15-20% para padecer CCR y un 15% para el cáncer de endometrio (97).

En los pacientes con SL, al no contar con uno o más de los genes reparadores de ADN, se observa una inestabilidad en estas secuencias. Es por esto, que al comparar el ADN de las células tumorales con el de las células normales del mismo individuo, se encontrará una diferencia que se conoce con el nombre de inestabilidad del microsatélite, constituyéndose en un verdadero marcador de inestabilidad genómica, observándose en el 90% de casos CCHNP y en un 15% de los casos esporádicos. Inicia así un ciclo celular anómalo que acumula de forma continua mutaciones en distintos genes a lo largo del genoma, incluyendo genes supresores de tumores, acelerando la progresión de la secuencia adenoma-carcinoma (93).

2.10.1.1 DIAGNÓSTICO

Según las características del SL, se desarrollaron una serie de criterios diagnósticos para el CCHNP, proponiéndose “criterios de Amsterdam” con una serie de modificaciones posteriores conocidas como “criterios de Bethesda” (tablas 10-11) (98).

Tabla 10. Criterios diagnósticos de Amsterdam para el SL.

Ámsterdam I	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tres o más familiares con cáncer colorrectal, uno de los cuales es familiar de primer grado de los otros dos. 2. Al menos dos generaciones afectadas. 3. Uno o más casos de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años. 4. Habiendo descartado la PAF.
Ámsterdam II	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tres o más familiares con un cáncer asociado al CCHNP, uno de los cuales es familiar de primer grado de los otros dos. 2. El cáncer colorrectal aparece al menos en dos generaciones. 3. Uno o más casos de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años. 4. Habiendo descartado la PAF.

Tabla 11. Criterios diagnósticos de Bethesda y Bethesda modificados para el SL.

Bethesda	<ol style="list-style-type: none"> 1. Familias que cumplen los criterios de Ámsterdam. 2. Individuos con dos cánceres asociados al CCHNP, incluyendo CCR sincrónicos y metacrónicos o cánceres extracolónicos asociados al CCHNP. 3. Individuos con CCR y un familiar de primer grado con cáncer colorrectal y/o un cáncer extracolónico asociado al CCHNP y/o un adenoma colorrectal; uno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años y el adenoma antes de los 40. 4. CCR o endometrial diagnosticado antes de los 45 años. 5. CCR derecho con patrón indiferenciado diagnosticado antes de los 45 años. 6. CCR de células en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años. 7. Adenomas diagnosticados antes de los 40 años.
Bethesda modificados	<ol style="list-style-type: none"> 1. CCR diagnosticado antes de los 50 años. 2. Individuos con dos cánceres asociados al CCHNP, incluyendo CCR sincrónicos y metacrónicos o cánceres extracolónicos asociados al SL, independientemente de la edad. 3. CCR con fenotipo de Inestabilidad de Microsatélites alta (presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, carcinoma con diferenciación mucinosa o en anillo de sello, reacción linfocitaria peritumoral tipo Crohn, patrón de crecimiento medular), diagnosticado antes de los 60 años. 4. Individuos con CCR y un familiar de primer grado con CCR y/o un cáncer extracolónico asociado al SL; uno ellos diagnosticado antes de los 50 años. 5. Individuos con CCR y al menos dos familiares de primer o segundo grado con CCR y/o un cáncer extracolónico asociado al SL; independientemente de la edad. 6. CCR de células en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años.

En este sentido, se vienen desarrollando en los últimos años diversos modelos predictivos que ayuden a facilitar el diagnóstico del SL, como son el PREMM 1 y 2, MMRpro y MMRpredict. Estos modelos utilizan la historia familiar y personal para

estimar la probabilidad de que un individuo sea portador de una mutación a nivel de los genes MMR (99, 100).

En más del 90% de los tumores colorrectales y en el 75% de los endometriales de las familias que cumplen los criterios de Ámsterdam se detecta IMS. Sin embargo, esta característica del tumor en el SL no es específica del mismo, ya que no todos los tumores colorrectales con IMS se asocian al SL, sino que algunos son esporádicos. Se ha propuesto un panel de cinco marcadores de los microsatélites (“panel de Bethesda”) para utilizarlos en el análisis de IMS: dos repeticiones de mononucleótidos (BAT25 y BAT26), y tres repeticiones de dinucleótidos (D2S123, D5S346 y D17S250) (101).

Los casos con IMS esporádicos (15% del total de CCR esporádicos) pueden ser debidos a hipermetilación del promotor de MLH1, o mutaciones a nivel del gen BRAF, pudiendo ser diferenciados de aquellos con SL mediante la realización de pruebas dirigidas a evidenciar una u otra circunstancia (102-105)

2.10.1.2 CRIBADO DEL SÍNDROME DE LYNCH

El intervalo de tiempo recomendado en los pacientes con SL entre dos colonoscopias de seguimiento varía en las diferentes guías. No se dispone de estudios comparativos y los expertos recomiendan que el intervalo entre las colonoscopias no supere los dos años (106).

La guía de la asociación de gastroenterología americana (AGA) recomienda realizar la colonoscopia cada 1-2 años, desde los 20-25 años, y anualmente a partir de los 40 años. Se recomienda comenzar el cribado para el cáncer de endometrio en las mujeres de familias con SL a los 30-35 años (107, 108).

2.10.2 SÍNDROMES POLIPÓSICOS COLORRECTALES

Las poliposis colorrectales son un grupo de síndromes caracterizados por aparición de múltiples pólipos en el colon, con riesgo aumentado de padecer CCR y neoplasias extracolónicas. Existen tres tipos de pólipos asociados a estos síndromes que se detallan a continuación (109).

2.10.2.1 POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

La PAF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, causada por mutaciones germinales en el gen APC (*adenomatous polyposis coli*) localizados en el cromosoma 5q21-q22. Se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (arbitrariamente más de 100) tapizando la mucosa rectocólica. Entre un 22%-46% resulta de mutaciones nuevas sin historia familiar asociada (figura 14) (110, 111).

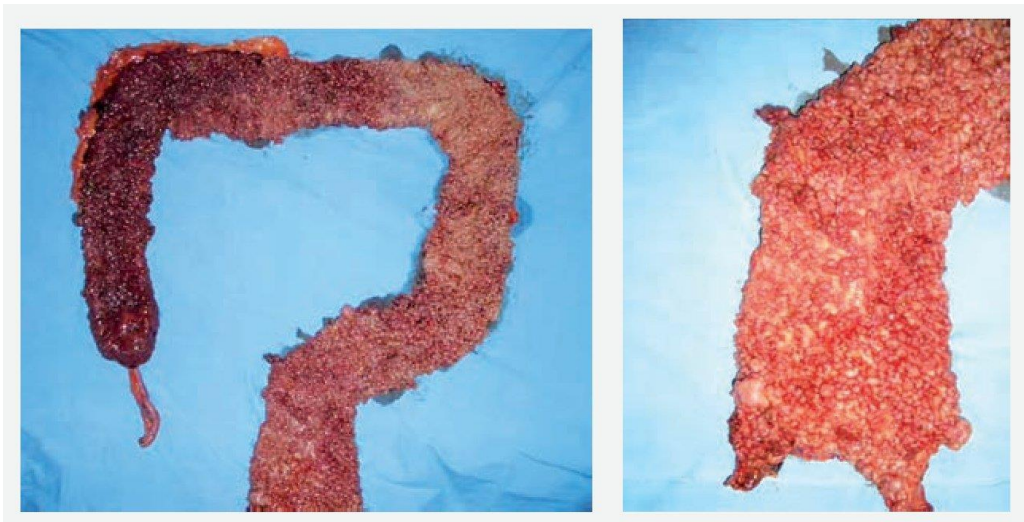


Figura 14. Imagen de pieza quirúrgica afectada por PAF.

El riesgo de formación de adenomas se incrementa con la edad. Alrededor del 15% de los individuos desarrollan pólipos a la edad de 10 años y el 90% a los 30 años. Aunque un pequeño grupo de pacientes no desarrollan pólipos hasta la 6ª-7ª década de la vida, la media de edad de su detección es alrededor de los 15 años (112).

Existe una variante llamada poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA) que presenta un menor número de pólipos (20-100), una localización predominante en el colon derecho y una edad media de desarrollo de CCR unos 10 años más tardía que la PAF clínica (109).

Además de la PAFA se han descrito otras variantes específicas de la PAF (113): el síndrome de Gardner, el síndrome de Turcot y la enfermedad desmoide hereditaria (114).

MANIFESTACIONES EXTRACOLÓNICAS DE LA PAF

Los pacientes con PAF tienen un alto riesgo de desarrollar neoplasias extracolónicas (tabla 12). El cáncer periampular es la causa principal de muerte en pacientes colectomizados por PAF, con una incidencia superior al cáncer rectal. (115-118).

Tabla 12. Manifestaciones extracolónicas y su incidencia en la PAF.

Manifestación	Incidencia (%)
Osteoma	14-93
Quistes epidermoides	50
Tumores desmoides	4-15
Afección gastroduodenal	
Hiperplasia de las glándulas fúndicas	23-56
Pólipos hiperplásicos	8-44
Adenomas gástricos	2-13
Cáncer gástrico	< 1
Adenomas duodenales	24-100
Carcinoma duodenal o periampular	NC
Tumores de intestino delgado	NC
Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina	58-92
Tumores hepatobiliares	< 1
Tumores tiroideos	NC
Tumores del sistema nervioso central	NC

NC: no conocido exactamente, pero superior a la población general.

La estadificación de Spigelman permite valorar la severidad de la enfermedad periampular utilizando una serie de criterios (tabla13) (119-121).

Tabla 13. Clasificación de Spigelman para la afectación periampular.

	1	2	3
Nº Pólipos	1-4	5-20	>20
Tamaño	1-4	5-10	>10
Histología	Tubular	Tubulovelloso	Velloso
Displasia	Leve	Moderada	Severa
Estadio según puntuación: Estadio 0: 0 puntos; estadio I: 1-4 puntos; estadio II 5-6 puntos, estadio III: 7-8 puntos, estadio IV: 9-12 puntos			

2.10.2.2 SÍNDROME DE POLIPOSIS SERRADA

Los pólipos hiperplásicos son tan solo una parte del espectro de los llamados pólipos serrados (PS), que incluyen diferentes subtipos de lesiones con una característica histológica común, la apariencia “en dientes de sierra”, con potencial de transformación a CCR a través de la llamada “vía serrada”. Durante la última década ha habido un cambio en el paradigma que consideraba a los adenomas como los únicos precursores de CCR, y tanto los clínicos como los patólogos están aunando esfuerzos en el diagnóstico y caracterización de estas lesiones (122, 123).

Así, los PS se clasifican en pólipos hiperplásicos (PH), adenoma o pólipo serrado sésil (ASS) y adenoma serrado tradicional (AST). Los PS considerados de riesgo son los que presentan displasia asociada (124).

De acuerdo con la última revisión de la OMS, el SPS se define como (125):

- Presencia de al menos 5 PS proximales al colon sigmoide.

- Cualquier número de PS proximales al colon sigmoide en un individuo con antecedentes familiares de primer grado de SPS.
- Más de 20 PS de cualquier tamaño distribuidos a lo largo de todo el colon.

Aunque arbitraria, esta definición está siendo de gran utilidad para estandarizar el diagnóstico clínico y llevar a cabo estudios de investigación.

Clínicamente, el SPS es una entidad heterogénea. La distribución por sexos es similar y la edad mediana al diagnóstico oscila entre 44-62 años. Típicamente, los PS suelen estar distribuidos por todo el colon, pese a que se ha descrito un fenotipo proximal que se caracteriza por múltiples PS mayores de 1 cm en el colon proximal, y un fenotipo distal que se caracteriza por múltiples PS en el recto-sigma de pequeño tamaño. Los pacientes con SPS presentan con frecuencia adenomas sincrónicos. El riesgo de CCR es desconocido, aunque los estudios de casos retrospectivos sugieren un riesgo aumentado en un 20-50% y no se relaciona con incremento de riesgo de padecer otras neoplasias extracolónicas. Un estudio retrospectivo describió un riesgo acumulado del 7% a los 5 años durante el seguimiento. Este incremento de riesgo de padecer CCR también se presenta en los familiares de primer grado, que se consideran población de riesgo (92, 126, 127,128).

2.10.2.3 POLIPOSIS ASOCIADA AL GEN MYH.

La poliposis asociada al gen MYH (PAM) se trata de una enfermedad autosómica recesiva clínicamente indiferenciable de la PAF, especialmente de la forma atenuada, y que por tanto se caracteriza por numerosos pólipos, con la presencia de CCR al diagnóstico en más del 50% de las ocasiones.

Para el diagnóstico genético, al igual que en la PAF atenuada, si existe historia familiar dominante, se inicia el estudio por la mutación del gen APC y en caso de negatividad se realiza estudio del gen MYH. En caso de existir historia que presuponga rasgo recesivo, el estudio se inicia por el gen MYH (129, 130).

2.10.2.4 NUEVOS SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER COLORRECTAL: POLE Y POLD1

Hay pacientes con características que sugieren un síndrome hereditario, pero en los que no identificamos los genes conocidos de predisposición al CCR. En este sentido se siguen buscando nuevos genes de predisposición de alta penetrancia encontrándose mutaciones germinales patogénicas en dos genes relacionados, POLE Y POLD1, que codifican las polimerasas principales implicadas en la replicación del ADN (131, 132). Se caracteriza por el desarrollo de múltiples adenomas y CCR a edades tempranas, junto con el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en el caso de POLD1 (133).

2.11 CONSEJO GENÉTICO EN PACIENTES AFECTADOS DE CÁNCER HEREDITARIO

La ley de Investigación Biomédica 14/2007 define el consejo genético como aquel “procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genético, sus ventajas, riesgos y, en su caso, asesorar en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis. Tiene lugar tanto antes como después de una prueba o cribado genético” (134). Por su parte, la American Society of Human Genetics define el asesoramiento genético como un proceso de comunicación que trata de los problemas asociados con la aparición, o con el riesgo de aparición, de una enfermedad genética en una familia, en el caso que nos ocupa, del CCR hereditario.

El consejo genético es un proceso de comunicación que puede incluir o no una prueba o test genético, es decir, no debemos confundir consejo genético y diagnóstico genético. Debido a las características de la información genética, su capacidad predictiva y el vínculo que establece entre el individuo y su familia, existe un marco normativo y jurídico que regula todo este proceso. Se tendrán en cuenta los principios de bioética, priorizando el de autonomía, a través de un adecuado proceso de consentimiento informado y el de no maleficencia, sobre el de beneficencia y justicia.

A veces se produce colisión entre estos principios, situaciones que pueden ser prevenidas. No habrá que olvidar el derecho a la intimidad, privacidad y protección de la confidencialidad, así como el derecho del individuo y sus familiares a no ser informados.

Facilitar el consejo genético a individuos con historia familiar de cáncer se ha convertido actualmente en una de las estrategias preventivas más crecientes dentro del campo de la oncología.

Los criterios para la indicación de estos estudios han sido sugeridos por diversas organizaciones, entre ellas la American Society of Clinical Oncology (ASCO), que defiende que un estudio genético sólo debería ofrecerse según los siguientes supuestos (135):

- Individuo con alta probabilidad de ser portador de una mutación, es decir, tiene una agregación familiar o un diagnóstico de cáncer a una edad más precoz de la habitual.
- Se puede garantizar con fiabilidad la interpretación del resultado de la determinación genética.
- Los resultados pueden influir en el diagnóstico y manejo asistencial de la persona y sus familias.

Ninguno de los estudios de susceptibilidad al cáncer disponibles es apropiado para su aplicación a nivel poblacional, y sólo deben ser utilizados en aquellos individuos o familias en los que haya una fuerte sospecha clínica de uno de los síndromes de susceptibilidad bien definidos. En estas circunstancias, la ASCO también recomienda que se lleve a efecto el estudio sólo en aquellos casos en los que la probabilidad de detectar una mutación en un gen de susceptibilidad es superior al 10%.

2.11.1. BENEFICIOS Y LIMITACIONES DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS

El principal objetivo de llevar a cabo la prueba genética es tratar de detectar la mutación responsable de la patología en la familia y poder estudiar a sus miembros, identificando aquellos que son portadores de la mutación familiar y aquellos que no lo son. Los que resulten portadores podrán beneficiarse de las medidas de seguimiento intensivo y de aquellas encaminadas a la reducción del riesgo, mientras que los que resulten no portadores se habrán librado de la carga de ansiedad y miedo a la enfermedad que suele ser común en familias con una elevada carga de tumores.

Respecto a los resultados esperables tras la realización del estudio pueden plantearse diferentes situaciones que conviene transmitir al paciente antes de abordar el mismo. Es frecuente, por ejemplo, que el resultado del estudio sea negativo, es decir, que no se detecte ninguna mutación en la familia o que se detecte una variante de significado clínico incierto. En estos casos persiste la incertidumbre en los miembros de la familia porque sigue sin conocerse la causa de la susceptibilidad incrementada al cáncer, teniendo, de cualquier manera, que recomendar medidas de seguimiento encaminadas a la detección precoz a todos los familiares de riesgo.

Por el contrario, puede ocurrir que detectemos la mutación en el caso índice de la familia, circunstancia que nos permite calcular el riesgo de forma precisa y abordar el estudio de otros familiares. En este caso, debemos plantearnos cómo y cuándo informar del hallazgo al resto de los familiares y cómo planificar el estudio familiar. Habitualmente es el propio caso índice la persona que se encarga de transmitir la información a la familia.

El estudio familiar va a proporcionar resultados en personas sanas, algunas serán portadoras de la alteración familiar y por tanto, tendrán un riesgo elevado de desarrollar cáncer generalmente a una edad temprana.

A la vez, la identificación de los portadores permitirá incorporarlos a protocolos de seguimiento y pautar medidas de reducción del riesgo, actitudes que conllevan una mejora de la detección precoz o una notable reducción del riesgo (136).

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

El CCR de aparición precoz tiene un comportamiento distinto al del adulto mayor. Se caracteriza por su heterogeneidad, no se pudiéndose considerar como una única entidad puesto que están implicadas varias vías de carcinogénesis.

La identificación de la vía de carcinogénesis del CCR precoz permitirá establecer un diagnóstico molecular y genético individualizado, así como diseñar dianas terapéuticas y procurar un consejo genético adecuado con el fin de mejorar el pronóstico del tumor.

3.2 OBJETIVOS

1. Demostrar el comportamiento diferente del CCR en el adulto joven (edad menor o igual a 45 años) y en el adulto mayor (edad mayor o igual a 65 años).
2. Investigar las principales vías de carcinogénesis del CCR en el adulto joven y compararlas con las halladas en el mayor.
3. Distinguir las categorías dentro del CCR en función de las rutas implicadas y la edad y su correlación con los datos clínicos, anatomo-patológicos y familiares.
4. Realizar el análisis de supervivencia total y supervivencia libre de enfermedad de las diferentes categorías resultantes e identificar los posibles factores pronósticos dentro del CCR.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO

El Hospital Universitario Infanta Leonor (HUIL) es un hospital de la Red Pública de la Comunidad de Madrid, perteneciente al Servicio Madrileño de Salud. Se encuentra en funcionamiento desde febrero de 2008 y es considerado un hospital de segundo nivel. Atiende a la población de los distritos de Villa de Vallecas y del Puente de Vallecas, así como a aquellos otros ciudadanos de la Comunidad que lo han elegido en virtud de la Ley de Libre Elección Sanitaria de la Comunidad de Madrid. Tiene asignados 13 centros de salud y una población de 295.939 habitantes, según los datos de la tarjeta sanitaria individual, a fecha de 1 de enero del 2016, con un total de 293 camas hospitalarias (tabla 14).

Tabla 14. Distribución de la población por edad

DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR TRAMOS ETARIOS.				
0-2 AÑOS	3-15 AÑOS	16-64 AÑOS	65-79 AÑOS	>80 AÑOS
8.735	40.598	199.444	29.934	17.228

4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio la constituye 1041 pacientes intervenidos consecutivamente con el diagnóstico de CCR, en el Hospital Universitario Infanta Leonor, durante el periodo comprendido entre el 1 de febrero de 2008 y el 30 de junio de 2015.

4.3 DISEÑO DEL ESTUDIO

Para alcanzar los objetivos de nuestro trabajo diseñamos un estudio de cohortes, retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo de las características clínicas, inmunofenotípicas, moleculares y genéticas del CCR. La muestra de estudio está formada por dos cohortes que se definen a continuación y que cumplen los criterios de inclusión.

4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se establecen como criterios de inclusión del estudio los siguientes:

- Pacientes intervenidos en el periodo comprendido entre el 1 de febrero de 2008 y el 30 junio de 2015, a los que se les realiza la exéresis de un tumor primario colorrectal.
- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de origen colorrectal, en cualquier estadio, obtenido a través del estudio de la pieza quirúrgica.
- Pacientes que han firmado el consentimiento informado para la realización de estudios inmunohistoquímicos y genéticos.

4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se establecen como criterios de exclusión del estudio los siguientes:

- Pacientes diagnosticados de CCR que, tras realizarse los correspondientes estudios genéticos, se diagnostican de síndromes polipósicos.
- Pacientes con pérdida de seguimiento durante el periodo de estudio.
- Pacientes con datos insuficientes.

4.3.3 DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO Y JUSTIFICACIÓN DE ESTOS CRITERIOS

Partiendo de la hipótesis de que el comportamiento de los tumores en pacientes jóvenes es distinto al de los pacientes mayores, se han constituido dos grupos claramente diferenciadas en edad:

- Pacientes jóvenes, de edad igual o menor a 45 años: se ha elegido este criterio de inclusión porque es en este rango de edad donde según la bibliografía se encuentra, la mayoría de las alteraciones genéticas y fenotípicas.
- Pacientes mayores, de edad igual o superior a 65 años. Según la OMS, este es el punto de corte a partir del cual un paciente puede ser considerado mayor.

No se incluyen pacientes entre 45 y 65 años puesto que la literatura apoya que pueden comportarse como síndromes genéticos expresados de manera tardía o atenuada, o más frecuentemente como tumores esporádicos, solapándose de esta manera con ambos grupos. Esto hace que puedan comportarse como un factor de confusión que lleve a conclusiones erráticas.

Se decide excluir del estudio a los pacientes con pérdida en el seguimiento para evitar tener sesgos en la supervivencia.

4.5 MUESTRA DE ESTUDIO Y GRUPOS DE ESTUDIO

La muestra está compuesta por todos los pacientes de la población de estudio con edades menores o iguales a 45 años y mayores o iguales a 65 años, que cumplen los criterios de inclusión y de exclusión.

De la muestra seleccionamos nuestros dos grupos de estudio: grupo A y grupo B.

Se define como grupo A, la formada por todos los pacientes de la muestra con edad igual o menor a 45 años en el momento del diagnóstico.

Se seleccionan los pacientes que constituyen el grupo B de los pacientes de edad igual o mayor a 65 años en el momento del diagnóstico, y siguiendo una secuencia de aleatorización simple con una relación 4:1 con respecto a la grupo A (figura 15).

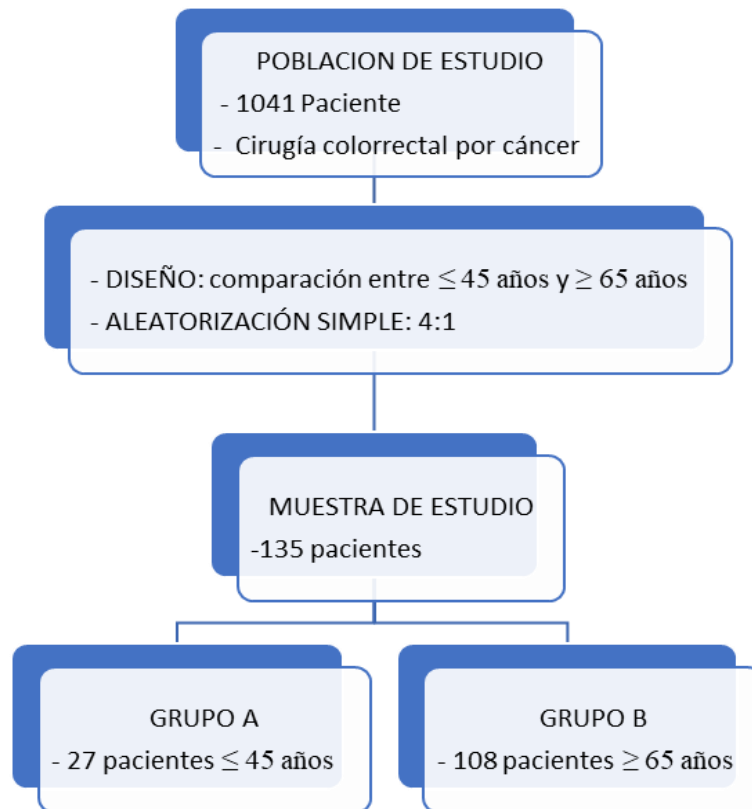


Figura 15. Población, muestra y grupos de estudio.

4.6 OBTENCIÓN Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

4.6.1 METODOLOGÍA

Este estudio se trata de la ampliación de un proyecto de investigación llamado “Caracterización Molecular del CCR en el adulto joven” de dos años de duración,

llevado a cabo en el HUIL y financiado por la Fundación Mutua Madrileña en el año 2014.

El HUIL carece de un Registro de Tumores, aunque sí existe de un Comité Multidisciplinar de Tumores Digestivos que evalúa de manera individual todos los tumores de origen digestivo diagnosticados en el hospital. Por ello, la recuperación de los datos clínicos de todos los pacientes intervenidos de CCR se ha realizado revisando retrospectivamente los partes quirúrgicos programados y urgentes del HUIL, el registro de piezas quirúrgicas perteneciente al Servicio de Anatomía Patológica y las actas del Comité de Tumores.

Tras obtener el listado completo de los números de historia clínica se procedió a realizar un estudio completo de la historia clínica informatizada mediante los programas Selene SP9 y Horus, obteniendo los datos de todas las variables analizadas excepto las descritas como antecedentes personales y familiares.

Se contactó telefónicamente con los pacientes incluidos en el estudio y en caso de fallecimiento, con un familiar de primer grado, realizándose una entrevista estructurada por vía telefónica o presencial en la consulta. Con esta entrevista se lograron los siguientes objetivos (Anexo 1):

- Recoger los antecedentes familiares, relacionados con enfermedades neoplásicas, de al menos tres generaciones.
- Obtener el consentimiento informado para la realización de estudios anatomopatológicos (Anexo 2).

A continuación, se definen todas las variables recogidas para el estudio. Algunas no fueron utilizadas finalmente para el cálculo estadístico, aunque sirvieron de referencia para facilitar la ampliación de la información sobre los pacientes o bien para la creación de otra variable útil.

4.6.2 VARIABLES

4.6.2.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- Sexo. Se consideró el sexo del paciente sometido a la intervención. Variable cualitativa dicotómica: varón / mujer.
- Edad. Se consideró la edad del paciente el día del diagnóstico anatomopatológico. Variable cuantitativa continua, expresada en años. Se han contabilizado los años completos cumplidos.

4.6.2.2 VARIABLES EN RELACIÓN CON ANTECEDENTES FAMILIARES

- Historia familiar de CCR. Existencia de un antecedente relacionado con neoplasia en familiares de primer y segundo grado. Variable cualitativa dicotómica: Sí / No
- Historia familiar de neoplasia no relacionada con SL. Existencia de un antecedente oncológico no relacionado con tumores tipo Lynch en familiares de primer y segundo grado. Variable cualitativa dicotómica: Sí / No
- Historia familiar de neoplasia relacionada con SL. Existencia de un antecedente oncológico relacionado con tumores tipo Lynch en familiares de primer y segundo grado. Variable cualitativa dicotómica: Sí / No (tabla 15).

Tabla 15. Neoplasias relacionadas con SL.

NEOPLASIAS RELACIONADAS CON SL
Cáncer colorrectal.
Cáncer ovárico.
Cáncer gástrico.
Tumores cerebrales.
Cáncer del tracto biliar.
Cáncer del tracto urinario.
Cáncer endometrial.
Cáncer de Intestino delgado.

4.6.2.3 VARIABLES EN RELACIÓN CON LA CIRUGÍA

- Tipo de cirugía. Variable cualitativa dicotómica: urgente / electiva.
- Intención quirúrgica. Variable cualitativa dicotómica: curativa / paliativa
 - Cirugía curativa: aquella en la que se consigue una resección macroscópica completa (R0) y una linfadenectomía con más de 12 ganglios descritos en la pieza quirúrgica. Existe una excepción, que son las resecciones endoanales, en las que al tratarse de pólipos con carcinoma *in situ*, no es necesario una linfadenectomía, considerándose curativa la resección de todas las capas de la pared con márgenes libres de tumor.
 - Cirugía paliativa: aquella en la que no se consigue una resección completa del tumor (R1) y/o la linfadenectomía es de menos de 12 ganglios.

- Técnica quirúrgica. Variable cualitativa nominal:

- Hemicolectomía derecha.

En el cáncer de ciego y colon ascendente, el tratamiento quirúrgico consiste en la hemicolectomía derecha, con ligadura de los vasos ileocólicos y cólicos derechos.

En el cáncer del ángulo hepático o colon transversal proximal, la hemicolectomía derecha se debe ampliar con ligadura del pedículo de los vasos cólicos medios.

- Hemicolectomía izquierda.

En los tumores de colon descendente, la resección incluye el colon transversal distal y el colon descendente y sigmoide, hasta el promontorio sacro, con ligadura central de la arteria mesentérica inferior (AMI) y anastomosis colorrectal.

- Sigmoidectomía.

En tumores localizados en el colon sigmoide, se realiza la ligadura de la AMI, sin existir evidencia de que sea oncológicamente necesario ligar la arteria cólica izquierda.

- Colectomía subtotal.

Se realiza en tumores situados en el colon transversal distal o en el ángulo esplénico, incluyendo la ligadura de la arteria cólica izquierda, con anastomosis íleoanal.

- Técnicas quirúrgicas con escisión total del mesorrecto (ETM).

Se define la ETM como la resección meticulosa del mesorrecto con la fascia visceral íntegra, bajo control visual y con preservación de los nervios que se dirigen a las estructuras de la pelvis. Si se va a realizar una operación conservadora de esfínteres la disección prosigue hasta el

punto en el que se va a seccionar el mesorrecto. Si la escisión es total la disección debe proseguir hasta el suelo de la pelvis o el espacio interesfinteriano.

Bajo ETM se han incluido las siguientes intervenciones en nuestro estudio:

- ✓ Resección anterior alta (RAA). En los cánceres situados en la porción más alta del recto, se realiza una exéresis tumoral con una sección del recto 5 cm por debajo del tumor, siempre respetando la fascia rectal justo a la altura de la zona de sección.
- ✓ Resección anterior baja (RAB). Tumores localizados hasta dos centímetros por encima de la línea dentada, se realiza ETM con sección rectal completa y anastomosis primaria.
- ✓ Intervención de Hartmann. Se utiliza para tumores rectales, en los que por diversas causas se desestima realizar anastomosis primaria, realizando colostomía terminal, también se realizará la técnica de ETM con márgenes distales adecuados. La intervención de Hartmann, aunque menos frecuente, también se puede realizar en tumores de sigma, en cuyo caso no será necesario la ETM.
- ✓ Amputación abdomino perineal. Se trata de la intervención que realiza disección rectal hasta el borde superior del cóccix en la cara posterior, lateralmente debajo de los nervios autonómicos y, en la cara anterior por debajo de las vesículas seminales en el hombre o del cuello del útero en la mujer.

- Resección endoanal:

Esta técnica consiste en la resección de la pared completa del recto por vía anal con un margen de seguridad de un centímetro alrededor del tumor. Debe considerarse como una biopsia de pared completa, de

forma que, si el estudio anatomopatológico indica que es un tumor infiltrante, se debe proceder a una intervención radical.

4.6.2.4 VARIABLES EN RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

- Tratamiento radioterápico neoadyuvante. Se define como el tratamiento administrado previo a la cirugía. Se ha administrado tratamiento radioterápico estandarizado para los casos de carcinomas rectales localmente avanzados al diagnóstico (adenopatías o afectación mesorrectal). Variable cualitativa dicotómica: Si/No.
- Tratamiento adyuvante quimio o radioterápico. Se define como el tratamiento tras el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica, quimioterapia y/o radioterapia. Variable cualitativa dicotómica: Si/No.

4.6.2.5 VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

El estudio histopatológico fue llevado a cabo por los facultativos especialistas del Servicio de Anatomía Patológica del HUIL.

Metodología.

1. Recepción de la muestra: en formol si se trata de localización colónica, o en fresco si el tumor se localiza en el recto.
2. Análisis macroscópico de la pieza: descripción detallada de las características macroscópicas.
3. Inclusión del tejido en parafina, realizandose cortes a 3µm con el micrótopo, incubándose después a 60° durante una hora.
4. Se desparafina con xilol, durante dos minutos, dos veces. Posteriormente se hidrata la muestra en dos fases con etanol. La primera con etanol absoluto y la segunda con etanol al 95%.

5. Lavado abundante con agua destilada y posterior tinción con hematoxilina de Carazzi.
6. Nuevo lavado abundante y posterior tinción con eosina.
7. Se añade etanol al 70% para eliminar restos de eosina y posteriormente, de manera sucesiva, se deshidrata con etanol al 96% (30 segundos), etanol absoluto (dos minutos) y Xilol (dos minutos, dos veces)
8. Finalmente se monta el cubre con Eukitt o DPX.

Variables anatomopatológicas

- Localización del tumor colorrectal. Indica la localización anatómica. Variable cualitativa nominal:
 - Derecha o proximal. El tumor está localizado entre el ciego y el ángulo esplénico.
 - Izquierda o distal: El tumor está localizado entre el colon descendente y el sigma.
 - Recto o unión recto-sigmoidea.
- Grado histológico de diferenciación. Variable cualitativa nominal.
 - Bien diferenciado. Son tumores de bajo grado, constituidos por más del 95% de estructuras glandulares, la mayoría de estas (más del 75%) con contornos lisos y regulares.
 - Moderadamente diferenciado. Son tumores de bajo grado, con un componente glandular entre el 50% y el 95%.
 - Pobremente diferenciado. Son tumores de alto grado, caracterizados por tener menos del 50% del componente glandular.

- Tumor mucosecretor. Se define como tumor mucosecretor o mucinoso, el que presenta más del 50% del tumor constituido por contenido mucoso extracelular. Variable cualitativa dicotómica: Si/No.
- Estadio de Astler-Coller modificado. Variable cualitativa definida en la tabla 5.
- Clasificación TNM. Variable cualitativa definida en la tabla 4.
- Número de ganglios linfáticos. Identificados en la muestra remitida. Variable cuantitativa discontinua (números enteros).
- Presencia de otros CCR. Se recoge el antecedente personal de otros CCR, diferenciando este evento en dos momentos cronológicos:
 - Sincrónico. Se define como tumor sincrónico la presencia de dos o más CCR al diagnóstico, considerándose tumor principal el de estadio más avanzado. Variable cualitativa dicotómica: Si/No.
 - Metacrónico. Se define como la aparición de un CCR primario de nueva aparición, en localización distinta a la anastomosis previa, con un periodo de diferencia diagnóstica igual o mayor a seis meses. Variable cualitativa dicotómica: Si/No.
- Presencia de pólipos colónicos en la colonoscopia diagnóstica del CCR y/o en la pieza quirúrgica. Variable dicotómica nominal: Si/No.
- Presencia de pólipos colónicos en colonoscopias postquirúrgicas. Variable dicotómica nominal. Si/No.
- Tipo histológico de pólipos en colon: Se diferencian los siguientes tipos de pólipos.
 - Adenoma tubular.
 - Adenoma veloso.
 - Adenoma túbulo-veloso.

- Hamartoma.
 - Pólipo serrado.
 - Pólipo hiperplásico.
 - Pólipo inflamatorio.
- Número de pólipos encontrados. Variable cuantitativa discontinua, medida en números enteros.

TÉCNICAS DE INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ)

Metodología

Los pasos seguidos para la realización de las técnicas de inmunohistoquímica fueron:

1. Se buscan los bloques de parafina a estudiar y se colocan en una placa a temperatura de -9° C y se etiquetan los portaobjetos especiales para IHQ (MLH-1, MSH-2, MSH-6 y PMS-2)
2. Una vez frío el bloque de parafina, se hacen cortes con el microtomo de 3 - 4 micras y se recoge una muestra de tejido para cada portaobjeto.
3. Se calientan a 60° C durante 1 hora y pasado este tiempo se hace el procedimiento de inmunotinción, según el sistema de tinción de Autostainer Plus Link automatizado de Dako.
4. Ciclo de Pre calentamiento a 65° .
5. Se introduce en un Pt link, con un Buffer a pH alto donde se va a producir la desparafinización y la ruptura de los enlaces de formol que impiden la reacción antígeno-anticuerpo posterior (95° C durante 20 min).
6. Ciclo de enfriamiento hasta que vuelva a alcanzar la temperatura de pre calentamiento a 65° C. Es en este momento cuando se podrán extraer los casos que se pasan a un Buffer de lavado al 20% diluido en agua destilada a

temperatura ambiente durante 5-10 minutos. Posteriormente se colocan los portaobjetos en un rak del Autostainer Dako, donde se procederá a la lectura de las técnicas solicitadas (figura 16).



Figura 16. Proceso esquemático en Autostainer Dako

7. Inmunotinción mediante el siguiente protocolo:

7.1 Incubación en peroxidasa durante 5 minutos y posterior lavado abundante en Buffer.

7.2 Aplicación del anticuerpo necesario para conseguir que el anticuerpo primario o específico se una en un primer paso con el antígeno presente en la sección del tejido (tabla 16).

Tabla 16. Tiempos según anticuerpo.

ANTICUERPOS	
MSH-6	20 minutos
MSH-2	20 minutos
MLH-1	20 minutos
PMS-2	30 minutos.

7.3 Lavado abundante en buffer e incubación durante 20 minutos. Visualización con el sistema Envisión (Dako) del complejo formado por el anticuerpo primario y secundario, marcado con un trazador enzimático obtenido de un animal diferente al primario y específico para el animal y la clase de inmunoglobulina a estudiar (tabla 17).

Tabla 17. Anticuerpos utilizados en sistema Envisión.

ANTICUERPOS UTILIZADOS		
MARCADOR	CLON	PROVEEDOR
MLH1	ES05	Dako
MSH2	FE11	Dako
MSH6	EP49	Dako
PMS2	EP51	Dako

7.4 Lavado abundante en buffer y posterior tinción de la unión antígeno-anticuerpo con un cromógeno, la Diaminobenciclina, durante 10 minutos.

7.5 Lavado abundante en buffer y posteriormente en agua destilada.

7.6 Contratinción con Hematoxilina durante 5 minutos y, tras un último lavado abundante con buffer y agua destilada, extraemos del

Autostainer y se procede a deshidratar y montar, para su posterior visualización al microscopio óptico (figura 17).

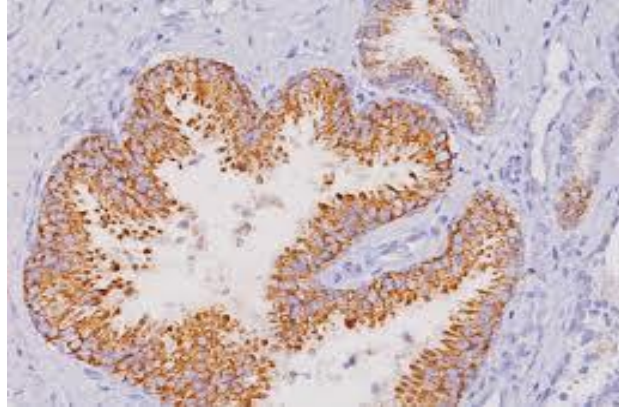


Figura 17. Imagen tras preparación de muestra de Inmunohistoquímica del CCR.

8. Interpretación de la inmunorreacción y sus controles. Se llevó a cabo bajo microscopio óptico tipo Nikon eclipse e400, a 10, 20 y 40 aumentos. Para su valoración siempre se dispone de controles internos positivos (estroma, linfocitos), necesarios para poder determinar que la ausencia de la expresión en un tumor no es debido a un problema de la técnica. Se consideró como positiva la reacción del anticuerpo primario (MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2) cuando se encontró positividad nuclear en el tejido de control interno: linfocitos, células estromales fibroblásticas o criptas colónicas normales sin displasia o cambios adenomatosos. Así mismo, en el caso de la positividad en las criptas colónicas, la tinción debe ser fuertemente positiva en la base de las criptas normales y tenues en la región apical. Se consideró pérdida de expresión cuando no se observó inmunotinción en el tejido analizado (figura 18).



Figura 18. Pasos generales de la técnica IHQ.

Variables

- IMS. Se define como la ausencia de expresión de alguna de las proteínas Mlh1, Msh2, Msh6 o PMS2. Variable dicotómica: Sí/No.
- Expresión de MLH 1. Se define como presencia o ausencia de expresión de la proteína Mlh1. Variable dicotómica: Sí/No.
- Expresión de MSH 2. Se define como presencia o ausencia de expresión de la proteína Msh2. Variable dicotómica: Sí/No.
- Expresión de MSH 6. Se define como presencia o ausencia de expresión de la proteína Msh6. Variable dicotómica: Sí/No.
- Expresión de PMS 2. Se define como presencia o ausencia de expresión de la proteína PMS 2. Variable dicotómica: Sí/No.

4.6.2.6 DETECCIÓN DE LA MUTACIÓN SOMÁTICA DEL GEN BRAF

Metodología

Se ha realizado la detección de la presencia de la mutación V600E (1799 T>A) en las muestras en las que se objetivó pérdida de expresión de MLH1, para poder identificar correctamente los casos de síndrome de Lynch (figura 19). Este estudio se ha realizado en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario 12 de Octubre, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), a tiempo real con el método Cobas 4800(206) R.

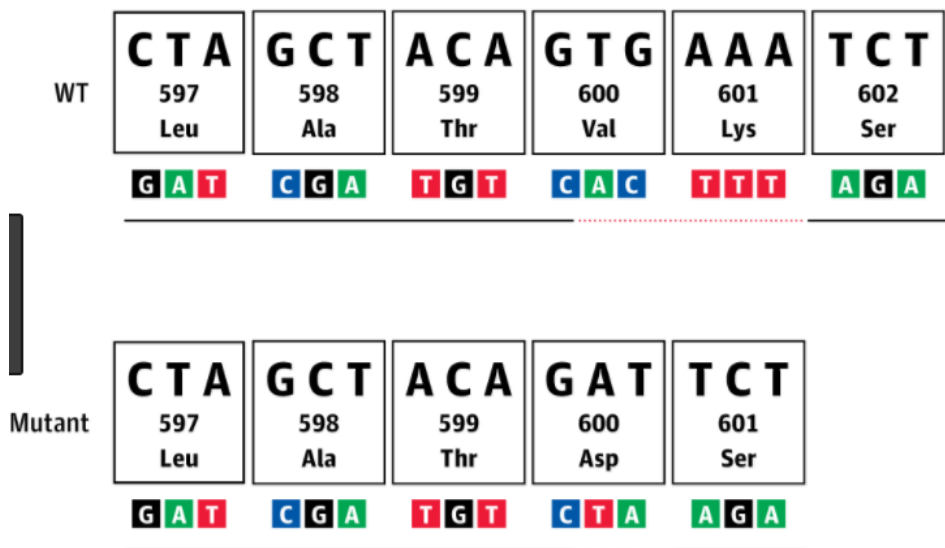


Figura 19: Mutación V600E del gen BRAF

El proceso, de una duración aproximada de 8 horas consiste en:

1. Preparación de la muestra para obtener ADN del material fijado en formol e incluido en parafina, extrayéndose el ADN mediante el equipo de cobas de preparación de ADN (Roche Molecular Systems, Branchburg. NJ, USA). Posteriormente se desparafina una sección y se somete a lisis mediante una proteinasa K.

2. Ciclo de calentamiento a alta temperatura para posterior purificación mediante centrifugación y dilución en solución acuosa, para determinar por duplicado, del ADN mediante el espectrofotómetro Nanodrop ND-1000 o ND-2000 UV-vis (Thermo Fisher Scientific, Wilmington DE).
3. Amplificación mediante PCR y la detección del ADN diana usando dos cebadores complementarios y dos sondas de oligonucleótidos marcados con diferentes colores fluorescentes. Una sonda está diseñada para detectar la secuencia salvaje (WT) del BRAF V600 (GTG) y otra sonda detecta la secuencia de mutación (GAG) del BRAF. Se proporcionan dos controles externos dirigidos uno el BRAF WT y otro control mutante V600E.
4. Se generan los resultados automáticamente en un informe, según un algoritmo de software de interpretación del c4800, pudiendo además determinarse el valor umbral de cada muestra. Se describen como: mutación detectada, mutación no detectada y error (en la extracción de la muestra).

Variables

- Mutación de BRAF. Variable dicotómica nominal: Si / No.

4.6.2.7 VARIABLES DE RESULTADO

- Persistencia de enfermedad. Definida como ausencia de resección completa de todo el volumen tumoral. Variable dicotómica nominal: Si/No.
- Recidiva. Definida como la reaparición del CCR tras un periodo de 6 meses de ausencia de enfermedad dentro del período de estudio. Variable dicotómica nominal: Si/No.

- Tipo de recidiva. Variable cualitativa dicotómica: Locorregional / A distancia o metástasis, definidas como:
 - Locorregional: la enfermedad aparece en la misma zona donde estaba localizado el tumor de origen.
 - A distancia o metástasis: la enfermedad aparece en un órgano distinto al tumor de origen.
- Cirugía de rescate. Definida cuando el paciente ha sido sometido a una cirugía con intención de reseca la recidiva tumoral. Variable dicotómica nominal: Si/No.
- Éxito causado por CCR. Variable dicotómica nominal: Si/No.
- Éxito perioperatorio. Se trata del éxito que se produce en los primeros 30 días tras la cirugía. Variable dicotómica nominal: Si/No.
- Supervivencia libre de enfermedad (SLE). Se define como el tiempo transcurrido, en meses completos, desde la fecha de la cirugía hasta la aparición de una recaída o metástasis después de una remisión completa, o hasta el fallecimiento como consecuencia del cáncer. La SLE se consideró cero en aquellos casos en que el individuo no consiguió nunca la remisión completa de la enfermedad. Variable cuantitativa discontinua.
- Supervivencia total (ST). se define como el tiempo pasado, en meses completos, desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o hasta la última revisión. Variable cuantitativa discontinua.

4.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio ha sido presentado y aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Gregorio Marañón, del que dependen todos los trabajos de investigación de Hospital Universitario Infanta Leonor (Anexo 3).

En la reunión del 24 de febrero de 2014, acta nº 03 / 2014, se aceptó el proyecto de investigación y se validó el consentimiento informado que se entrega y firma cada paciente, asegurando de dicha manera que todos los pacientes han recibido información amplia y detallada.

En este trabajo se respetaron los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki (adoptada por la Asamblea Médica Mundial en Helsinki, 1964 y enmendada anualmente por la misma organización).

Toda la información obtenida quedó sujeta al mismo nivel de confidencialidad que la contenida en la historia clínica (Ley 41/2002, Ley 15/1999, RD. 994/99) (137, 138).

4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con los programas estadísticos SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows versión 17.0 y el programa RStudio versión 3.2.

Variables cuantitativas. Las variables cuantitativas con distribución normal se han expresado con la media y la desviación estándar, añadiendo el rango cuando se creyó conveniente. Las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se han expresado mediante la mediana y el rango intercuartil (p75-p25), añadiendo la media y desviación estándar cuando se quiso especificar más la distribución de la variable.

Para el análisis de las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se utilizaron la prueba de la t de Student y ANOVA. En los estudios de variables cuantitativas se utilizaron pruebas paramétricas cuando el número de sujetos para cada categoría fue mayor de 25. Para las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se emplearon la prueba U de Mann-Whitney y la de Kruskal-Wallis.

Variables cualitativas. Las categorías de cada variable son expresadas en números absolutos (nº de casos) y en frecuencias relativas (porcentaje).

Para las variables cualitativas se utilizó el test de chi cuadrado (χ^2), aplicándose el test exacto de Fisher cuando el número de sujetos analizados era menor de 5 para varias de las categorías.

Para las variables cualitativas nominales, si el valor de p resultó significativo se realizaron correcciones múltiples según Bonferroni.

En todos los casos, el nivel de confianza fue del 95%, considerándose que existía significación estadística cuando $p < 0,05$.

Las supervivencias actuariales se calcularon por el método de Kaplan-Meier y la comparación de estas entre grupos se realizó aplicando el test de Log-Rank. En todos los casos el nivel de confianza fue del 95%, considerándose que existía significación estadística cuando $p < 0.05$.

Se diseñó un **análisis de las variables de confusión**, con objetivo de estudiar los riesgos relativos de las variables y entender mejor la relación entre la aparición del evento (éxito o recidiva) y la exposición a los distintos factores.

Para ello, se utilizó la técnica de regresión de riesgos proporcionales de Cox, siendo la variable considerada, como dependiente “muerte” y “recidiva tumoral” y las variables de agrupación “grupo de edad” e “IHQ”, obteniéndose en cada caso una estimación “risk ratio” (razón de riesgo o HR en la salida informática) asociada a cada factor y su significación. Los risk ratio asociados se calcularon para cada uno y se presentaron junto con sus intervalos de confianza al 95%.

Se completó el estudio estadístico con un **análisis multivariante** de regresión de Cox en base a la supervivencia y a la supervivencia libre de enfermedad (SLE), en el que se incluyeron las variables estadísticamente significativas del análisis univariante, así como aquellas que se consideraron clínicamente relevantes. La magnitud del efecto fue medida mediante el Hazard ratio, aportando su intervalo de confianza al 95%, y considerándose estadísticamente significativo cuando se obtenía un valor de $p < 0,05$

V. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE GRUPOS DE ESTUDIO

En el HUIL se intervinieron 1041 pacientes con el diagnóstico de CCR durante el periodo comprendido entre el 1 de febrero de 2008 y el 30 de junio de 2015. La muestra de estudio está compuesta por 135 pacientes con una incidencia de adultos jóvenes del 2,59%.

5.1.1 VARIABLES EDAD Y SEXO

El grupo A se compuso por 27 pacientes con edad igual o inferior a 45 años, y el grupo B por 108 pacientes con edad mayor o igual a 65 años. La edad media al diagnóstico del grupo A fue de $38,85 \pm 7,75$ años, teniendo 21 años el paciente más joven diagnosticado. El grupo B presentó una edad media de $76,44 \pm 5,34$ años, con una edad máxima de 88 años (Tabla 18).

Tabla 18. Edad de los pacientes del estudio.

	GRUPO A (N=27)	GRUPO B (N=108)
Edad media	$38,85 \pm 7,75$ (r: 21-45)	$76,44 \pm 5,34$ (r: 65-88)

En ambos grupos predominaron los varones, pero sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,93$) (Tabla 19).

Tabla 19. Sexo de los pacientes de estudio.

SEXO	GRUPO A (N=27)	GRUPO B (N=108)	P
Varón	17 (63%)	69 (63,9%)	0,930
Mujer	10 (37%)	39 (36,1%)	

5.1.2 ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES

Entre los pacientes de la muestra, un 22,2% presentaron antecedentes familiares oncológicos, 28,9% de los pacientes jóvenes y 21,3% de los pacientes mayores.

De los pacientes de la muestra, 18,5% tuvieron antecedentes familiares de CCR, 14,8% de los pacientes jóvenes y 19,4% de los pacientes mayores. El antecedente familiar oncológico se relacionó con el SL en un 15,5% de la muestra, el 22,2% del grupo de los jóvenes y un 13,9% de los mayores.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables mencionadas en este apartado (tabla 20).

Tabla 20. Resumen de los datos en relación con antecedentes familiares (AF).

	GRUPO A (N=27)	GRUPO B (N=108)	P
AF oncológicos			0,651
Si	7 (28,9%)	23 (21,3%)	
No	20 (74,1%)	85 (78,7%)	
AF de CCR			0,580
Si	4 (14,8%)	21 (19,4%)	
No	23 (85,2%)	87 (80,6%)	
AF de neoplasia no SL			1,005
Si	2 (7,4%)	8 (7,4%)	
No	25 (92,6%)	100 (92,6%)	
AF de neoplasia relacionada con SL			0,285
Si	6 (22,2%)	15 (13,9%)	
No	21 (77,8%)	93 (86,1%)	

Tabla 21. Tipo de antecedente familiar oncológico (AF).

	GRUPO A (N=27)	GRUPO B (N=108)
Otro CCR	1 paciente un único AF. 2 pacientes con múltiples AF	12 pacientes con un único AF. 2 pacientes con múltiples AF.
Ca gástrico	1 paciente con múltiples AF.	4 pacientes con un único AF. 1 paciente con múltiples AF.
Hepatocarcinoma		1 paciente un único AF.
Territorio ORL		1 paciente con múltiples AF.
Ca vesical		1 paciente un único AF.
Ca páncreas		1 paciente un único AF.
Ca Renal		1 paciente un único AF.
Ca ovario	1 paciente un único AF.	
Ca mama	1 paciente un único AF.	2 pacientes un único AF.
Ca próstata	1 paciente con múltiples AF.	
Ca pulmón		1 paciente un único AF.
Sistema nervioso		1 paciente un único AF.
Agregación SL	5 pacientes con AF relacionados con SL.	19 pacientes con AF relacionados con SL.
Antecedentes oncológicos	7 pacientes con AF oncológicos de cualquier tipo.	23 pacientes con AF oncológicos de cualquier tipo.

Los pacientes jóvenes no presentaron antecedentes personales oncológicos. El tipo de antecedente personal oncológico en los pacientes mayores se detalla en la figura 20.

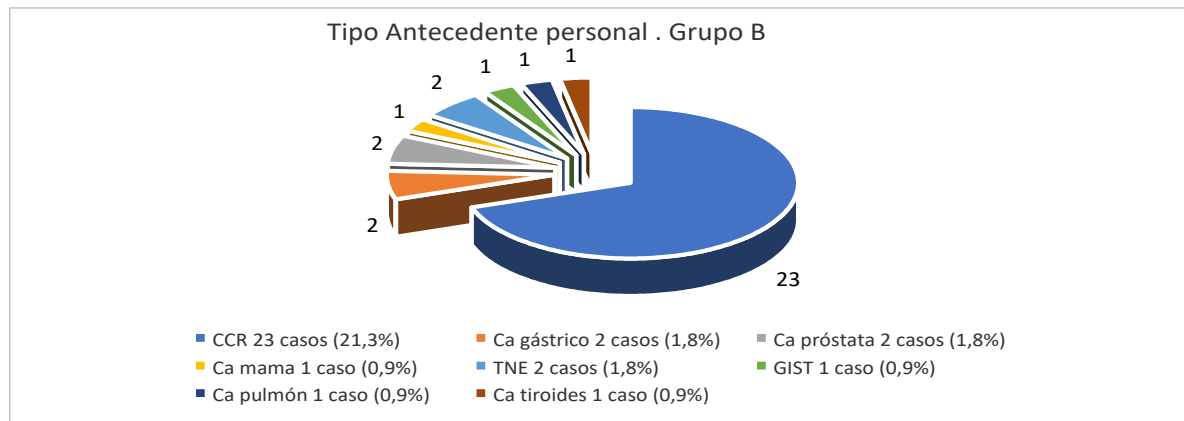


Figura 20. Tipo de antecedente personal del grupo B.

5.1.3 VARIABLES RELACIONADAS CON LA CIRUGÍA

La mayoría de los pacientes de la muestra se intervinieron de forma electiva (85,2%) y con intención curativa (92,6%).

La intención quirúrgica fue curativa en todos los pacientes jóvenes excepto en uno que presentó carcinomatosis al diagnóstico con imposibilidad de realizar una resección R0 (96,3%). En los mayores, el 91,7% de las intervenciones fueron con intención curativa, con un total de 9 casos en los que la cirugía fue paliativa debido a la presencia de carcinomatosis difusa o de metástasis múltiples no resecables.

La RAB y la sigmoidectomía fueron las técnicas más frecuentemente realizadas en el grupo A, ambas en un 29,4%. En el grupo B, la hemicolectomía derecha fue la técnica más realizada (43,5%). Esta diferencia está cercana a la significación estadística ($p=0,052$) (tabla 22).

Tabla 22. Resultados de las variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico.

	GRUPO A (N=27)	GRUPO B (N=108)	P
Tipo de cirugía			0,226
Urgente	6 (22,2%)	14 (13,0%)	
Electiva	21 (77,8%)	94 (87,0%)	
Técnica Quirúrgica			0,052
Hemicolectomía derecha	5 (18,5%)	47 (43,5%)	
Hemicolectomía izquierda	3 (11,1%)	8 (7,4%)	
Sigmoidectomía	8 (29,6%)	21 (19,4%)	
Colectomía subtotal	0 (0%)	6 (5,6%)	
RAA	0 (0%)	3 (2,8%)	
RAB	8 (29,6%)	17 (15,17%)	
Intervención de Hartmann	0 (0%)	1 (0,9%)	
Resección endoanal	1 (3,7%)	0 (0%)	
AAP	2 (7,4%)	5 (4,6%)	
Intención quirúrgica			0,411
Curativa	26 (96,3%)	99 (91,7%)	
Paliativa	1 (3,7%)	9 (8,3%)	

5.1.4 VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

La mayoría de los pacientes de la muestra y de ambos grupos no recibieron neoadyuvancia, sin existir diferencias estadísticamente significativas ($p=0,100$).

De los pacientes del grupo A, el 81,5% recibieron tratamiento adyuvante, frente al 41,7% de los pacientes del grupo B, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (tabla 23).

Tabla 23. Tratamiento con quimioterapia y radioterapia.

	GRUPO A (N=27)	GRUPO B (N=108)	P
Radioterapia neoadyuvante			0,100
Si	4 (14,8%)	6 (5,6%)	
No	23 (85,2%)	102 (94,4%)	
Quimioterapia y/o radioterapia adyuvante			0,001
Si	22 (81,5%)	45 (41,7%)	
No	5 (18,5%)	63 (58,3%)	

5.1.5 VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS

La localización más frecuente de la muestra fue recto-sigmoidea (41,1%). Predominaron los tumores bien diferenciados en la muestra (45,9%) y en el grupo A (55,6%), siendo los tumores moderadamente diferenciados los más frecuentes en el grupo B (45,4%).

Han presentado componente mucosecretor un 17,8% de los pacientes de la muestra, 7,4% en el grupo A y 20,4% en el grupo B. Las células en anillo de sello sólo se han evidenciado en un paciente de toda la muestra, correspondiente al grupo A.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$) en la localización tumoral, siendo la localización recto-sigmoidea la más frecuente en el grupo A (66,7%) y la localización derecha la más frecuente en el grupo B (48,1%) (tabla 24).

Tabla 24. Localización tumoral.

	GRUPO A (N=27)	GRUPO B (N=108)	P
Localización del tumor			0,001
Derecha	5 (18,5%)	52 (48,1%)	
Izquierda	4 (14,8%)	9 (8,3%)	
Recto y/o unión recto-sigmoidea	18 (66,7%)	47 (43,5%)	

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el grado de diferenciación ($p=0,494$) ni en el componente mucosecretor ($p=0,115$) (tabla 25).

Tabla 25. Grado histológico de diferenciación.

	GRUPO A (N=27)	GRUPO B (N=108)	P
Grado de diferenciación histológica			0,494
Bien diferenciado	15 (55,6 %)	47 (43,5 %)	
Moderadamente diferenciado	9 (33,3 %)	49 (45,4 %)	
Pobrementemente diferenciado	3 (11,1 %)	12 (11,1 %)	
Tumor mucosecretor	2 (7,4 %)	22 (20,4 %)	0,115

La mayoría de los tumores se diagnosticaron en estadio T3, no habiendo diferencias significativas entre los grupos (grupo A= 44,4% y grupo B= 53,7%). En los pacientes jóvenes predominó la ausencia de afectación ganglionar. La enfermedad metastásica solo apareció en un 17,8 % de la muestra.

Se han recogido los resultados de la estadificación del CCR según la clasificación TNM. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos

ni en el grado de invasión tumoral (T), ni afectación ganglionar (N), ni en la presencia de metástasis (M) (tabla 26).

Tabla 26. Clasificación TNM

	GRUPO A (N=27)	GRUPO B (N=108)	P
Tamaño tumoral (T)			0,410
T1	3 (11,1%)	19 (17,6%)	
T2	6 (22,2%)	13 (12,0%)	
T3	12 (44,4%)	58 (53,7%)	
T4	6 (22,2%)	18 (16,7%)	
Afectación ganglionar (N)			0,300
N -	17 (63,0%)	56 (51,9%)	
N+	10 (37,0%)	52 (48,1%)	
Metástasis a distancia (M)			0,910
M0	22 (81,5%)	89 (82,4%)	
M1	5 (18,5%)	19 (17,6%)	

Según la clasificación de Astler Coller, el estadio B1 fue el más frecuente en el grupo A (33,3%) y el B2 en el grupo B, sin demostrarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,802$) (tabla 27).

Tabla 27. Clasificación de Astler Coller.

VARIABLE	GRUPO A (N=27)	GRUPO B (N=108)	P
Estadio tumoral astler coller			0,802
A	6 (22,2%)	25 (23,1%)	
B1	9 (33,3%)	28 (25,9%)	
B2	6 (22,2%)	33 (30,6%)	
C1	6 (22,2%)	22 (20,4%)	

No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presentación de CCR sincrónico y metacrónico (tabla 28).

Tabla 28. CCR sincrónico y metacrónico.

	GRUPO A (N=27)	GRUPO B (N=108)	P
CCR sincrónico			0,100
Si	1 (3,7%)	13 (12,0%)	
No	26 (96,3%)	95 (88,0%)	
CCR metacrónico			0,174
Si	0 (0%)	7 (6,5%)	
No	27 (100%)	101 (93,5%)	

Entre los pacientes de la muestra el 47,7% presentaron pólipos en las colonoscopias previas al diagnóstico o en la pieza quirúrgica. Este evento ha sido más frecuente en los pacientes mayores (52,8%) que en los jóvenes (25,9%), mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,012$) (tabla 29).

El número medio de pólipos en la muestra fue de $2,53 \pm 4,59$ (r: 0-30), en los jóvenes fue de $0,58 \pm 1,13$ (r: 0-4) y en los mayores de $3 \pm 4,97$ (r: 0-30) ($p=0,16$).

El adenoma tubular fue el tipo de pólipo más frecuente en la muestra y en los pacientes mayores. Sin embargo, entre los pacientes jóvenes el tipo de pólipo que más se encontró fue el hiperplásico, sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 29. Resultados relacionados con la asociación de pólipos colónicos.

	GRUPO A (N=27)	GRUPO B (N=108)	P
Pólipos colónicos en la colonoscopia diagnóstica del CCR y/o pieza quirúrgica.	7 (25,9%)	57 (52,8%)	0,012
Pólipos en colonoscopia postquirúrgica.	5 (18,5%)	30 (27,8%)	0,326

Al realizar los estudios de IHQ, se encontró que el 14,1% de los pacientes de la muestra presentan IMS, un 18,5% de los pacientes jóvenes fueron IMS y un 12,9% de pacientes mayores, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (tabla 30).

Tabla 30. Resumen de los datos en relación con las vías de carcinogénesis

	GRUPO A (N=27)	GRUPO B (N=108)	P
Inestabilidad Microsatélites			0,367
Si	5 (18,5%)	14 (13,0%)	
No	22 (81,5%)	94 (87,0%)	

Dentro de los tumores inestables, la mutación más frecuente fue en MLH-1. La IMS por ausencia de expresión de la proteína MLH-1 fue mayor en el grupo A (18,5%) respecto al grupo B (13%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P=0,008$).

En ningún paciente se detectó la ausencia de expresión de la proteína ligada al gen MSH-2, y la mutación de MSH-6 únicamente se obtuvo en un paciente del grupo B. Todas las alteraciones ligadas a PMS2 en ambos grupos se encontraron asociadas a ausencia de la expresión de MLH1. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la falta de expresión de MSH2, MSH6 ni PMS 2.

Analizando los criterios de Ámsterdam II, los pacientes jóvenes cumplieron los criterios en 2 casos (7,4%), en los cuales hubo falta de expresión de los genes reparadores de bases nitrogenadas y presencia de BRAF nativo en ambos. Los mayores cumplieron únicamente en un caso los criterios de Ámsterdam, presentando expresión IHQ de las cuatro proteínas reparadoras estudiadas (tabla 31).

Tabla 31. Resultados del análisis de la IHQ para genes proteínas reparadoras del ADN.

	GRUPO A (N=27)	GRUPO B (N=108)	P
MLH1			0,008
Presencia	22 (81,5%)	94 (87,0%)	
Ausencia	5 (18,5%)	14 (13,0%)	
MSH2			
Presencia	27 (100%)	108 (100%)	
Ausencia	0 (0%)	0 (0%)	
MSH6			
Presencia	27 (100%)	107 (99,1%)	
Ausencia	0 (0%)	1 (0,9%)	
PMS2			0,937
Presencia	26 (96,3%)	97 (89,8%)	
Ausencia	1 (3,7%)	11 (10,2%)	
MUTACIÓN BRAF	0 (0%)	2 (1,9%)	

5.1.6 VARIABLES DE RESULTADO

El tiempo medio de seguimiento para ambos grupos fue de $39,4 \pm 25,5$ meses (r: 0-96). No existió pérdida de seguimiento en la muestra por tratarse de un criterio de exclusión.

Se produjo recidiva tumoral en un 22,2% de los pacientes: 18,5% en los pacientes jóvenes y 23,1% en los pacientes mayores, siendo similar el número de recidivas a nivel loco-regional y a distancia (figura 21).

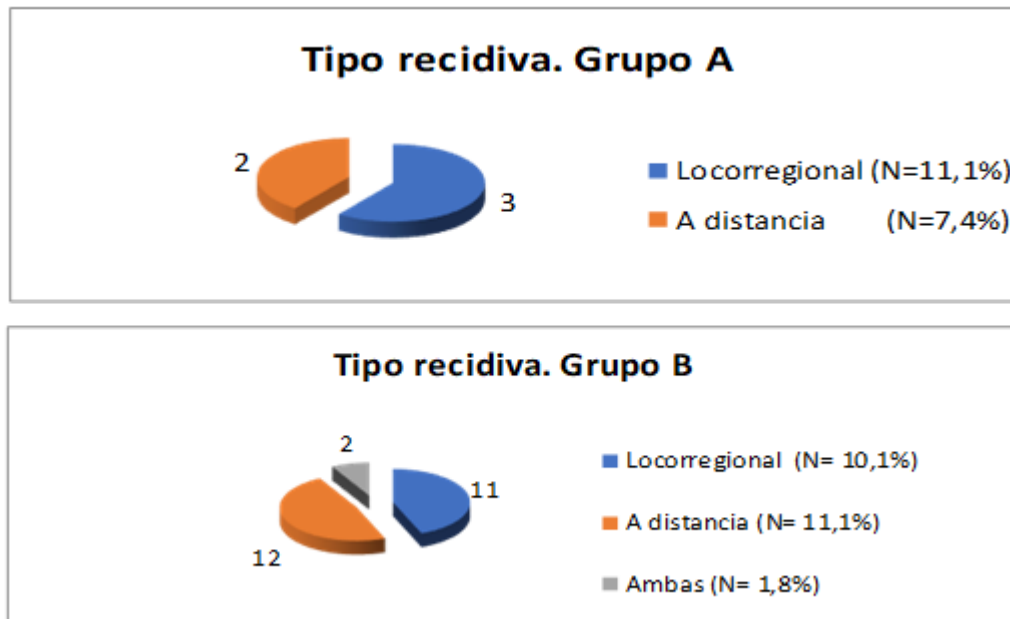


Figura 21. Tipos de recidiva por grupos.

En el grupo A, de las 5 recidivas que hubo (18,5%), 4 (14,8%) recibieron cirugía de rescate: 3 (11,1%) exenteraciones pélvicas y 1 (3,7%) cirugía de metástasis hepáticas y pulmonares. La única recidiva que no recibió rescate quirúrgico se debió a la presencia de múltiples metástasis pulmonares bilaterales.

En el grupo B, hubo un total de 25 recidivas (23,1%), de las cuales 12 (11,1%) recibieron rescate quirúrgico, consiguiéndose en todas las cirugías resecciones R0, excepto en una paciente con recidiva en la anastomosis e infiltración vascular.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la persistencia de enfermedad, ni en la existencia ni tipo de recidiva, ni en la realización de cirugía de rescate.

El éxito se produjo en el 31,1 % de los pacientes de la muestra: 18,5% en el grupo A y 34,3% en el grupo B. En un 4,4% de pacientes, todos ellos pertenecientes al grupo B, el éxito ocurrió en el periodo perioperatorio.

El CCR fue la causa de la muerte en un 25,9% de los pacientes. Los pacientes jóvenes tuvieron una menor mortalidad por CCR (5,6%) que los mayores (36,3%) con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,01$) (tabla 32).

Tabla 32. Variables resultado

VARIABLES RESULTADO	GRUPO A (N=27)	GRUPO B (N=108)	P
Persistencia tumoral			0,831
Si	6 (22,2%)	22 (20,4%)	
No	21 (77,8%)	86 (79,6%)	
Recidiva tumoral			0,580
Si	5 (18,5%)	25 (23,4%)	
No	22 (81,5%)	82 (76,6%)	
Tipo de recidiva			0,463
Locorregional	4 (66,7%)	11 (40,7%)	
Metástasis	2 (33,3%)	14 (51,9%)	
Ambas	0 (0%)	2 (7,4%)	
Cirugía de rescate			0,960
Si	4 (18,5)	12 (11%)	
No	1 (57,1%)	13 (12,1%)	
Exitus por CCR			0,010
Si	1 (5,6%)	33 (36,3%)	
No	17 (94,4%)	58 (63,7%)	
Exitus peroperatorio			0,212
Si	0 (0%)	6 (5,6%)	
No	27 (100%)	102 (94,4%)	

5.2 ESTUDIO COMPARATIVO DE LA VIA SUPRESORA. TUMORES ESTABLES (EMS) E INESTABLES (IMS)

Con el objetivo de valorar la importancia o el valor que tiene la IMS en el diferente comportamiento del CCR en el adulto joven y en los mayores, se subdividieron nuestros dos grupos en función del estudio IHQ, resultando 4 grupos:

- Jóvenes y EMS.
- Jóvenes e IMS.
- Mayores y EMS.
- Mayores e IMS.

Siguiendo el mismo esquema previo, se realizó un análisis comparativo entre estos cuatro grupos.

5.2.1 VARIABLES EDAD Y SEXO

No se demostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la variable sexo entre los cuatro grupos (Tabla 34).

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la edad media, siendo ocho años menor la edad media en los pacientes IMS que los EMS dentro del grupo de los pacientes jóvenes ($p=0.030$) (Tabla 33).

Tabla 33. Sexo en función de la IHQ.

	GRUPO A		GRUPO B		P
	EMS (N=22)	IMS (N=5)	EMS (N=94)	IMS (N=14)	
Varones	13 (59,1%)	4 (80%)	64 (68,1%)	5 (35,7%)	0,091
Mujeres	9 (40,9%)	1 (20%)	30 (31,9%)	9 (64,3%)	

Tabla 34. Edad media en función de la IHQ.

GRUPO A		GRUPO B		P
EMS	IMS	EMS	IMS	
Edad (años)	Edad (años)	Edad (años)	Edad (años)	
40,23 ± 6,54	32,8 ± 10,47	76,01 ± 5,35	79,29±4,41	0,030
(r: 21-45)	(r: 23-44)	(r: 65-88)	(r: 69-85)	

5.2.2 ANTECEDENTES FAMILIARES ONCOLÓGICOS

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los antecedentes familiares oncológicos. En cuanto a los antecedentes familiares tipo SL, son más frecuentes en los pacientes jóvenes e IMS, resultado cercano a la significación estadística (p=0,06) (tabla 35).

Tabla 35. Antecedentes familiares (AF) oncológicos.

	GRUPO A		GRUPO B		P
	EMS (N=22)	IMS (N=5)	EMS (N=94)	IMS (N=14)	
AF					0,100
No	18 (81,8%)	2(40%)	72 (76,6%)	13 (92,9%)	
Si	4 (18,2%)	3 (60%)	22 (23,4%)	1 (7,1%)	
AF tipo SL					0,064
No	19 (86,4%)	2 (40%)	76 (80,8%)	13 (92,9%)	
Si	3 (13,6%)	3 (60%)	18 (19,2%)	1 (7,1%)	

5.2.3 VARIABLES RELACIONADAS CON LA CIRUGÍA

En las variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos (tabla 36).

Tabla 36. Resumen de los datos en relación con la cirugía.

	GRUPO A		GRUPO B		P
	EMS (N=22)	IMS (N=5)	EMS (N=94)	IMS (N=14)	
Tipo de cirugía.					0,231
Urgente	6 (27,3%)	0 (0%)	13 (13,9%)	1 (7,1%)	
Electiva	16 (72,7%)	5 (100%)	81 (86,2%)	13 (92,9%)	
Técnica quirúrgica.					0,920
Hemicolectomía derecha	2 (9,1%)	3 (60%)	37 (39,4%)	10 (71,4%)	
Hemicolectomía izquierda	3 (13,6%)	0 (0%)	8 (72,7%)	0 (0%)	
Sigmoidectomía	7 (31,8%)	1 (20%)	17(18,1%)	4 (28,6%)	
Colectomía subtotal	0 (0%)	0 (0%)	6 (6,4%)	0 (0%)	
RAA	0 (0%)	0 (0%)	3 (3,2%)	0 (0%)	
RAB	7 (31,8%)	1 (20%)	17 (18,1%)	0 (0%)	
Hartmann	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,1%)	0 (0%)	
Resección endoanal	1 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
AAP	2 (9,1%)	0 (0%)	5 (5,3%)	0 (0%)	
Intención quirúrgica					0,494
Curativa	21 (95,5%)	5 (100%)	85 (90,4%)	14 (100%)	
Paliativa	1 (4,5%)	0 (0%)	9 (9,6%)	0 (0%)	

5.2.4 VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Respecto al tratamiento neoadyuvante recibido, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, sí que se evidenció que los pacientes jóvenes y EMS recibieron más tratamiento adyuvante, y esa distribución fue significativa ($p=0,001$) (tabla 37).

Tabla 37. Resultados en relación con el tratamiento oncológico.

	GRUPO A		GRUPO B		P
	EMS (N=22)	IMS (N=5)	EMS (N=94)	IMS (N=14)	
Radioterapia neoadyuvante					0,390
Si	3 (13,6%)	1 (20%)	5 (5,3%)	1 (7,1%)	
No	13 (86,4%)	4 (80%)	89 (94,7%)	13 (92,9%)	
Quimioterapia adyuvante					0,001
Si	18 (81,8%)	4 (80%)	42 (44,7%)	3 (21,4%)	
No	4 (18,2%)	1 (20%)	52 (55,3%)	11 (78,6%)	

5.2.5 VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS

La localización tumoral fue más frecuente en el lado derecho en los pacientes mayores e IMS, y en el recto o URS en los pacientes jóvenes y EMS, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

El grado de diferenciación histológica tumoral más frecuente fue, bien diferenciado en los pacientes jóvenes y EMS, y pobremente diferenciado en los IMS y jóvenes, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,043$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el componente mucosecretor (tabla 38).

Tabla 38. Resumen de los datos anatomopatológicos.

	GRUPO A		GRUPO B		P
	EMS (N=22)	IMS (N=5)	EMS (N=94)	IMS (N=14)	
Localización tumoral					0,001
Derecha	2 (9,2%)	3 (60%)	40 (42,5%)	12 (85,7%)	
Izquierda	4 (18,2%)	0 (0%)	9 (9,6%)	0 (0%)	
Recto / URS	16 (72,7%)	2 (40%)	45 (47,9%)	2 (14,3%)	
Grado histológico de diferenciación					0,043
Bien diferenciado	14 (63,6%)	1 (20%)	43 (45,7%)	4 (28,6%)	
Moderadamente diferenciado	7 (31,8%)	2 (40%)	43 (45,7%)	6 (42,9%)	
Pobremente diferenciado	1 (4,5%)	2 (40%)	8 (8,5%)	4 (28,6%)	
Tumor mucosecretor					0,125
Sí	1 (4,5%)	1 (20%)	17 (18,1%)	9 (64,3%)	
No	21 (95,5%)	4 (80%)	77 (81,9%)	5 (35,7%)	

No existen diferencias estadísticamente significativas en la estadificación T, N y M entre los grupos de estudio (tabla 39).

Tabla 39. Estadificación según clasificación TNM

	GRUPO A		GRUPO B		P
	EMS (N=22)	IMS (N=5)	EMS (N=94)	IMS (N=14)	
Tamaño tumoral (T)					0,899
T1	3 (13,6%)	0 (0%)	16 (17,1%)	3 (21,4%)	
T2	5 (22,7%)	1 (20%)	12 (12,8%)	1 (7,1%)	
T3	9 (40,9%)	3 (60%)	50 (53,2%)	8 (57,1%)	
T4	5 (22,7%)	1 (20%)	16 (17,1%)	2 (14,3%)	
Afectación ganglionar (N)					0,581
N-	13 (59,1%)	4 (80%)	48 (51,1%)	8 (57,1%)	
N+	9 (40,9%)	1 (20%)	46 (48,9%)	6 (42,9%)	
Metástasis a distancia (M)					0,332
M0	18 (81,8%)	4 (80%)	75 (79,8%)	14 (100%)	
M1	4 (18,2%)	1 (20%)	19 (20,2%)	0 (0%)	

No se encontraron diferencias significativas en la presencia de tumores sincrónicos y/o metacrónicos (tabla 40).

Tabla 40. Tumores sincrónicos o metacrónicos

	GRUPO A		GRUPO B		P
	EMS (N=22)	IMS (N=5)	EMS (N=94)	IMS (N=14)	
Presencia de tumores sincrónicos	1 (4,5)	0 (0%)	15 (15,9%)	1 (7,1%)	0,344
Diagnóstico tumores metacrónicos	0 (0%)	0 (0%)	6 (6,4%)	1 (7,14%)	0,601

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al diagnóstico de pólipos en la colonoscopia postquirúrgica. Sin embargo, sí es más frecuente la presencia de pólipos colónicos en la colonoscopia diagnóstica o en la pieza quirúrgica en los pacientes EMS del grupo B, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,018$) (tabla 41).

Tabla 41. Relación con pólipos.

	GRUPO A		GRUPO B		P
	EMS (N=22)	IMS (N=5)	EMS (N=94)	IMS (N=14)	
Pólipos colónicos en la colonoscopia diagnóstica del CCR y/o pieza quirúrgica.	6 (27,3%)	1 (20%)	53 (56,4%)	4 (28,6%)	0,018
Pólipos en colonoscopia postquirúrgica.	5 (22,7%)	0 (0%)	27 (28,7%)	3 (21,4%)	0,494

5.2.6 VARIABLES DE RESULTADO

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas al analizar los resultados comparativos de recidiva, cirugía de rescate y éxitus en relación con el CCR y perioperatorio entre los grupos de la muestra (tabla 42).

Tabla 42. Variables resultado e IHQ.

	GRUPO A		GRUPO B		P
	EMS (N=22)	IMS (N=5)	EMS (N=94)	IMS (N=14)	
Persistencia					0,185
Si	3 (13,6%)	1 (20%)	0 (0%)	22 (23,4%)	
No	19 (86,4%)	4 (80%)	14 (100%)	72 (76,6%)	
Recidiva de CCR					0,901
Si	4 (18,2%)	1 (20%)	21 (22,4%)	4 (28,6%)	
No	18 (81,8%)	4 (80%)	73 (77,6%)	10 (71,4%)	
Tipo de recidiva					0,743
Locorregional	2 (14,3%)	1 (7,1%)	8 (38,1%)	3 (21,4%)	
A distancia	2 (14,3%)	0 (0%)	11 (52,4%)	1 (7,1%)	
Ambas	0 (0%)	0 (0%)	2 (9,5%)	0 (0%)	
Cirugía de rescate					0,941
Si	5 (22,7%)	1 (20%)	2 (14,3%)	18 (19,1%)	
No	17 (77,2%)	4 (80%)	12 (85,7%)	76 (80,8%)	
Éxito relacionado con CCR					0,081
Si	3 (13,7%)	0 (0%)	2 (14,3%)	31 (32,9%)	
No	19 (86,4%)	5 (100%)	12 (85,7%)	73 (67,1%)	
Éxito perioperatorio					0,434
Si	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (6,4%)	
No	22 (100%)	5 (100%)	14 (100%)	88 (93,6%)	

5.3 SUPERVIVENCIA ACTUARIAL DE LA MUESTRA Y LOS GRUPOS DE ESTUDIO

La supervivencia actuarial, según Kaplan-Meier, de los pacientes de la muestra a 1, 3, 5 y 7 años fue de 91,1%, 81,6%, 75,4% y 66,9%, respectivamente (figura 22).

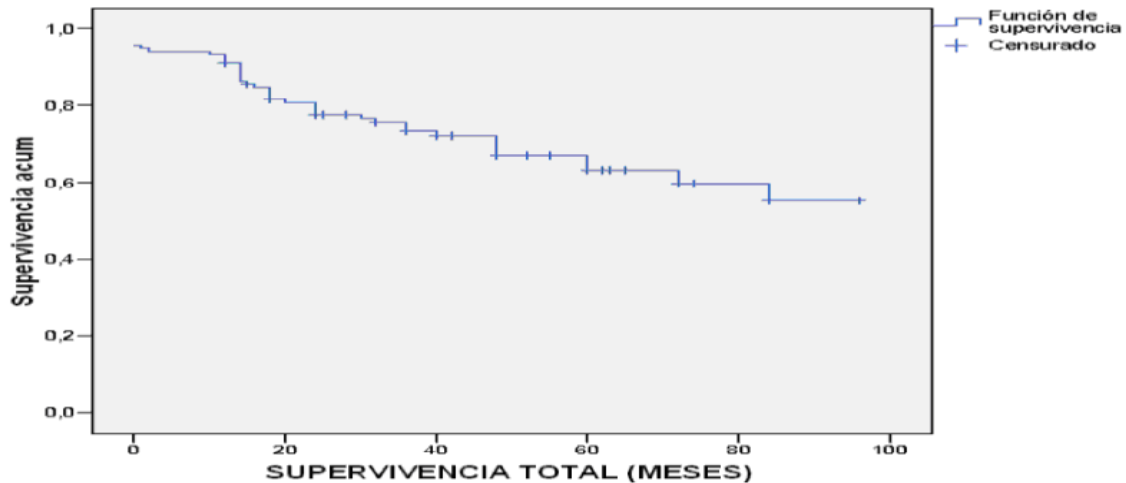


Figura 22. Curva de supervivencia actuarial de la muestra.

La supervivencia actuarial en los pacientes jóvenes a 1, 3, 5 y 7 años fue de 100%, 92,3%, 92,3% y 92,3 %, mientras que los pacientes mayores, han obtenido unas supervivencias a 1, 3, 5 y 7 años de 88,9%, 76,9%, 68,5% y 53,9%, respectivamente (figura 23).

Mediante el test de Long-rank se ha comprobado que existen diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de los grupos, siendo la supervivencia en los pacientes jóvenes mayor que en los pacientes mayores ($p=0,003$).

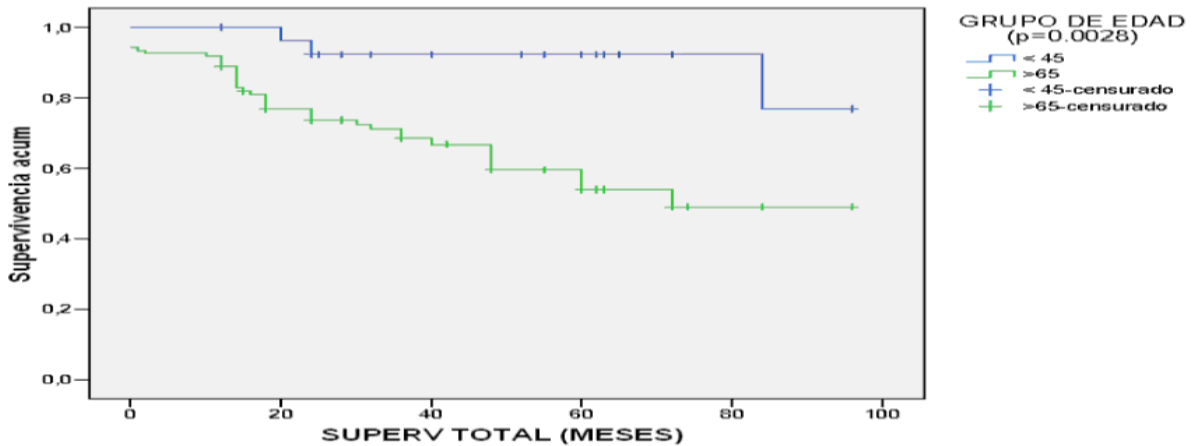


Figura 23. Supervivencia actuarial por grupos de edad.

5.4 SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA VÍA DE CARCINOGENÉISIS (TUMORES ESTABLES Y TUMORES INESTABLES)

A continuación, se han detallado los datos de supervivencia a 1, 3, 5 y 7 años en cada grupo estudiado:

En el estudio comparativo se ha obtenido una $p=0,020$, pero puesto que entre los jóvenes e IMS, no se obtiene el evento estudiado, es decir, no se produce ningún éxito, no se puede concluir que estos resultados hayan sido estadísticamente significativos (figura 24).

- Jóvenes y EMS: 100%, 90,7%, 90,7% y 67,9%.
- Jóvenes e IMS: no se produce ningún éxito durante el periodo de seguimiento.
- Mayores y EMS: 89,9%, 66,4%, 50,3% y 48%.
- Mayores e IMS: 92,3%, 74%, 55,5% y 60,5%.

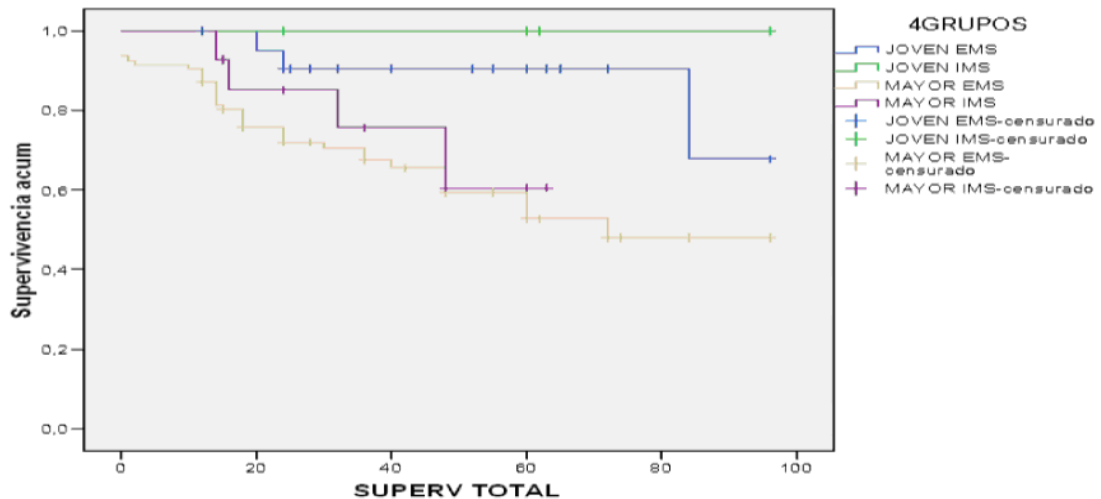


Figura 24. Supervivencia estratificada por grupos e IHQ.

5.5 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE)

Para realizar el análisis de supervivencia libre de enfermedad, se han excluido a los pacientes con persistencia de enfermedad tras la intervención quirúrgica, es decir, aquellos pacientes en los que no se obtuvo una resección completa de la enfermedad.

La figura 25 muestra la curva de Kaplan-Meier de la totalidad de la muestra. La SLE a 1, 3, 5 y 7 años fue de 94%, 76%, 60 %, y 60%, respectivamente.

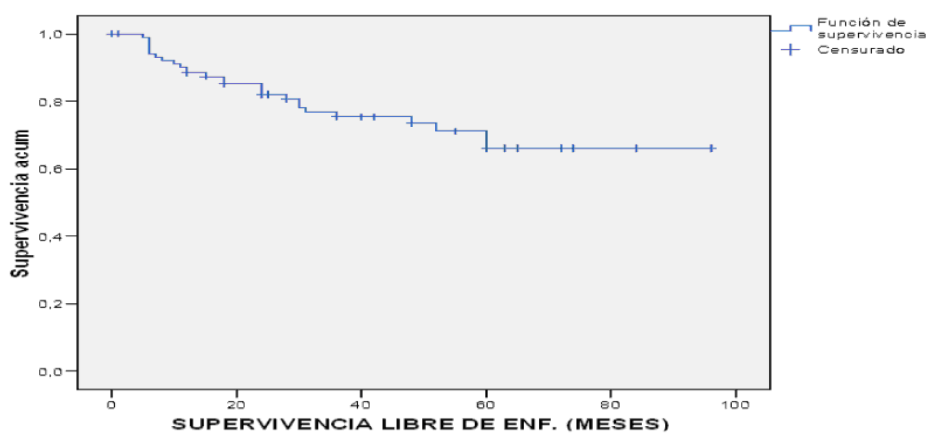


Figura 25. SLE de la muestra.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos al analizar la SLE por grupos a 1, 3, 5 y 7 años:

En los pacientes jóvenes, la SLE ha sido de 95 %, 91,3%, 72% y 72%.

En las pacientes mayores la SLE que se ha encontrado ha sido de 93%, 71%, 57% y 57%.

Si bien a largo plazo la SLE de los pacientes del grupo A ha sido mayor que la de los pacientes del grupo B, no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. ($p=0,166$) (figura 26).

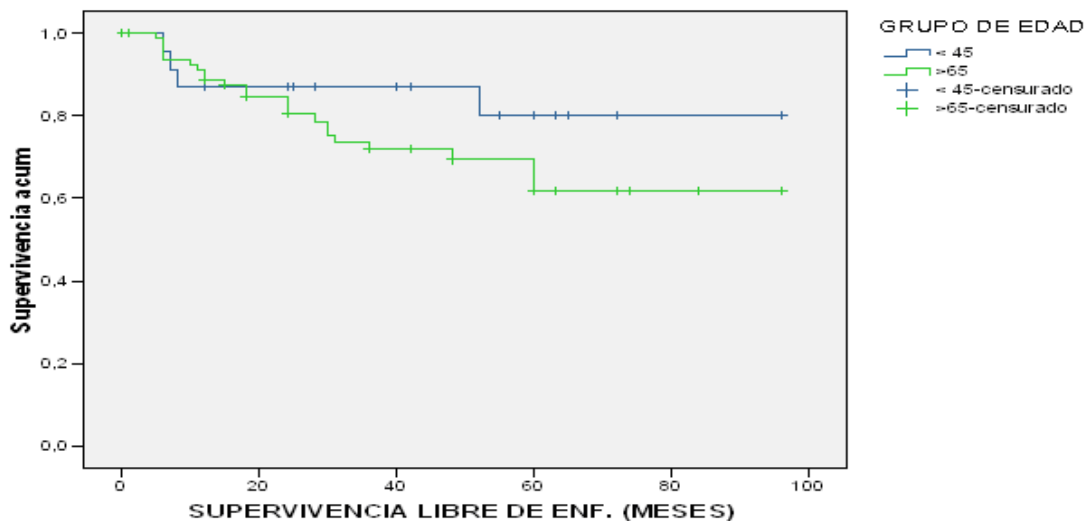


Figura 26. SLE por grupos.

5.6 SLE EN FUNCIÓN DE LA VÍA DE CARCINOGENÉISIS (TUMORES ESTABLES E INESTABLES)

A continuación, se han detallado los datos de supervivencia a 1, 3, 5 y 7 años en cada grupo estudiado:

- Jóvenes y EMS: 90%, 90%, 81% y 81%.
- Jóvenes e IMS: 75%, 75%, 75%, 75%.

- Mayores y EMS: 90%, 83%, 60% y 60%.
- Mayores e IMS: 86%, 70%, 70 % y 70 %.

Los valores no han resultado estadísticamente significativos ($p=0,535$) (figura 27).

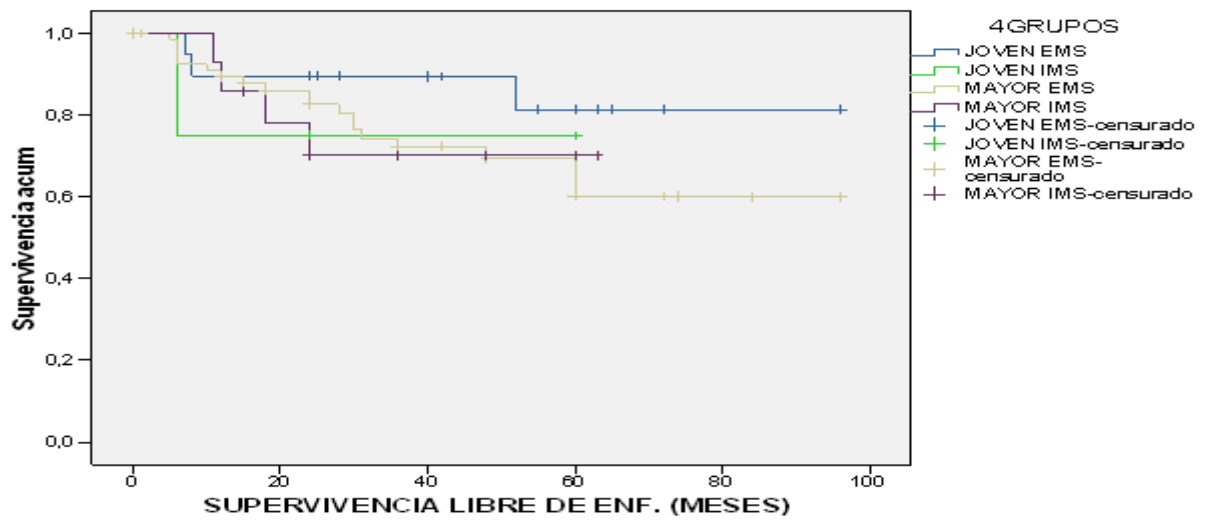


Figura 27. SLE estratificada por grupos y por IHQ

5.7 ANÁLISIS UNIVARIANTE POR GRUPOS SEGÚN LA SUPERVIVENCIA

Se realizó un análisis univariante según un modelo de regresión logística, introduciendo las variables que presentaron significación estadística en el análisis comparativo previo y otras variables que sin haber llegado a obtener significación estadística se consideraron relevantes clínicamente, con el fin de discriminar resultados significativos en la supervivencia.

En este análisis se obtuvo que fueron factores protectores en la supervivencia:

- Sexo femenino.
- Haber recibido neoadyuvancia.
- Presencia de pólipos postquirúrgicos.
- Historia familiar de tumores relacionados con SL.

Las siguientes variables se comportaron como factores de riesgo para desencadenar el éxitus:

- Intención quirúrgica paliativa.
- Realización de cirugía urgente.
- Estadio tumoral avanzado: AC 4
- Estadio T4
- Afectación linfática al diagnóstico.
- Afectación metastásica al diagnóstico.
- Presencia de neoplasia sincrónica al diagnóstico.
- Persistencia de enfermedad.

Las cifras de probabilidad, la Hazard Ratio así como el IC al 95% de cada una de estas variables están descritas a continuación (tabla 43).

Tabla 43: Análisis univariante de las variables del estudio en función de la supervivencia global.

	HAZARD RATIO	(IC al 95%)	P
Sexo femenino	0,43	(0,20-0,91)	0,020
Neoadyuvancia	0,35	(0,047-2,56)	0,031
Pólipos postquirúrgicos.	0,16	(0,056-0,45)	0,001
AF relacionados con SL.	0,37	(0,13-1,03)	0,050
Clasificación Astler-Coller			
AC 4	4,16	(2,95-22,14)	0,001
Tamaño tumoral (T)			
T4	5,70	(1,83-17,75)	0,003
Afectación ganglionar (N)	3,56	(1,80-7,04)	0,001
Número de ganglios			
1	4,09	(1,70-9,79)	0,002
2	3,76	(1,17-12,00)	0,025
4	4,77	(2,17-10,48)	0,000
Metástasis a distancia (M)	7,16	(3,65-14,04)	0,000
Cirugía paliativa	12,61	(4,84-32,87)	0,000
Persistencia de enfermedad	8,48	(4,31-16,68)	0,001
Cirugía urgente	3,07	(1,56-6,05)	0,001

5.8 ANÁLISIS UNIVARIANTE POR GRUPOS EN FUNCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE)

De la misma manera anterior se realizó un análisis univariante según un modelo de regresión logística introduciendo las variables que presentaron significación estadística en el análisis comparativo previo y otras variables que sin haber llegado a obtener significación estadística se consideraron relevantes clínicamente, con el fin de discriminar resultados significativos en la SLE.

En este análisis se obtuvieron los siguientes factores protectores para desencadenar la recidiva de la enfermedad:

- Sexo femenino.
- Presencia de pólipos postquirúrgicos.

Las siguientes variables se comportaron como factores de riesgo para desencadenar recidiva de la enfermedad:.

- Realización de cirugía de manera urgente.
- Estadio tumoral avanzado: AC 3 y AC 4.
- Estadio T3 y T4.
- Afectación linfática al diagnóstico.

Las cifras de probabilidad, la Hazard Ratio, así como el IC al 95% de cada una de estas variables están descritas a continuación (tabla 44).

Tabla 44. Análisis univariante por grupos de la SLE.

	HAZARD RATIO	IC	P
Sexo femenino	0,38	0,16-0,95	0,039
Pólipos postquirúrgicos	0,30	(0,11-0,79)	0,014
Clasificación de Astler-Coller			
AC 3	5,73	(1,65-19,93)	0,006
AC 4	7,03	(1,68-29,31)	0,007
Estadio tumoral (T)			
T3	7,68	(1,02-57,90)	0,048
T4	18,91	(2,28-156,2)	0,006
Afectación ganglionar (N)	3,80	(1,75-8,27)	0,001
Número de ganglios afectados			
1	5,48	(2,05-14,63)	0,001
4	6,47	(2,56-16,32)	0,000

5.9 ANÁLISIS UNIVARIANTE POR GRUPOS E INMUNOHISTOQUÍMICA EN FUNCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA

Se realizó un análisis univariante según un modelo de regresión logística introduciendo las variables que presentaron significación estadística en el análisis comparativo previo y otras variables que sin haber llegado a obtener significación estadística se consideraron relevantes clínicamente.

En este análisis se obtuvo que fueron factores protectores en la supervivencia:

- Sexo femenino.
- Haber recibido neoadyuvancia.
- Presencia de pólipos postquirúrgicos.

Las siguientes variables se comportaron como factores riesgo para desencadenar el éxitus:

- Intención quirúrgica paliativa.
- Realización de cirugía urgente.
- Estadio tumoral avanzado: AC 4.
- Estadio T4.
- Afectación linfática al diagnóstico.
- Afectación metastásica al diagnóstico.
- Presencia de neoplasia sincrónica al diagnóstico.
- Persistencia de enfermedad.

Las cifras de probabilidad, la Hazard Ratio así como el IC al 95% de cada una de estas variables están descritas a continuación (tabla 45).

Tabla 45. Análisis univariante por cohortes e IHQ

	HAZARD RATIO	IC	P
Sexo femenino	0,42	(0,19-0,92)	0,030
Pólipos postquirúrgicos	0,15	(0,05-0,42)	0,000
Tratamiento neoadyuvante	0,35	(0,05-2,56)	0,032
Cirugía urgente	2,93	(1,47-5,82)	0,002
Clasificación de Astler-Coller			
AC 4	8,22	(3,01-22,53)	0,001
Estadio tumoral (T)			
T4	5,88	(1,88-18,34)	0,002
Afectación ganglionar (N)	3,53	(1,79-6,99)	0,001
Número de ganglios			
1	4,09	(1,70-9,79)	0,002
2	3,76	(1,17-12,00)	0,025
4	4,77	(2,17-10,48)	0,000
Metástasis a distancia (M)	7,39	(3,68-14,85)	0,000
Cirugía paliativa	12,06	(4,61-31,58)	0,000
Persistencia de enfermedad	10,02	(4,85-20,70)	0,000

5.10 ANÁLISIS UNIVARIANTE POR GRUPOS E INMUNOHISTOQUÍMICA EN FUNCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Se realizó un análisis univariante según un modelo de regresión logística introduciendo las variables que presentaron significación estadística en el análisis comparativo previo y otras variables que, sin haber llegado a obtener significación estadística, se consideraron relevantes clínicamente, con el fin de discriminar resultados significativos en la supervivencia libre de enfermedad.

En este análisis se obtuvo que fueron factores protectores en la supervivencia:

- Sexo femenino.
- Presencia de pólipos postquirúrgicos.

Las siguientes variables se comportaron como factores de riesgo para desencadenar una recidiva de la enfermedad

- Realización de cirugía urgente.
- Estadio tumoral avanzado: AC 3 y AC 4.
- Estadio T3 y T4.
- Afectación linfática al diagnóstico.

Las cifras de probabilidad, la Hazard Ratio así como el IC al 95% de cada una de estas variables están descritas a continuación (tabla 46).

Tabla 46. Análisis univariante por edad e IHQ de la SLE.

	HAZARD RATIO	IC	P
Sexo femenino	0,31	(0,11-0,85)	0,024
Pólipos postquirúrgicos	0,30	(0,11-0,79)	0,014
Clasificación de Astler-Coller			
AC 3	5,72	(1,65-19,93)	0,006
AC 4	7,08	(1,69-29,61)	0,007
Estadio tumoral (T)			
T4	19,03	(2,29-157,74)	0,006
Número de ganglios afectados			
1	5,73	(2,10-15,57)	0,001
4	6,71	(2,61-17,23)	0,000
Cirugía rescate	9,17	(4,07-20,65)	0,000

5.11 ANALISIS MULTIVARIANTE EN FUNCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA

Se introdujeron en un modelo de regresión logística aquellas variables que mostraron tener influencia significativa o tendencia a la significación en la supervivencia del análisis univariante presentado, se realizó el análisis multivariante agrupando los factores de riesgo y factores protectores de la supervivencia en aquellas variables dependientes de la edad y la IHQ.

Las variables que influyeron en la supervivencia tras el análisis multivariante fueron:

- Variables que se comportaron como factores protectores en la supervivencia:
 - Sexo femenino.
 - Presencia de pólipos postquirúrgicos.
- Variables que se comportaron como factores de riesgo en la supervivencia:
 - Presencia de metástasis al diagnóstico.
 - Intención quirúrgica paliativa.
 - Afectación ganglionar al diagnóstico.

Las cifras de probabilidad, la Hazard Ratio, así como el IC al 95% de cada una de estas variables están descritas a continuación (Tabla 47).

Tabla 47. Análisis multivariante en función de la supervivencia.

	HAZARD RATIO	IC	P
Sexo femenino	0,26	(0,12-0,60)	0,001
Pólipos postquirúrgicos	0,18	(0,06-0,53)	0,002
Presencia de metástasis a distancia (M)	2,32	(1,06-5,07)	0,034
Intención quirúrgica paliativa	6,49	(2,24-18,82)	0,001
Afectación ganglionar (N)	2,68	(1,25-5,75)	0,011

5.12 ANALISIS MULTIVARIANTE EN FUNCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Se introdujeron en un modelo de regresión logística aquellas variables que mostraron influencia significativa o tendencia a la significación en la supervivencia libre de enfermedad en el análisis univariante presentado, se realizó el análisis multivariante agrupando los factores de riesgo y factores protectores de la SLE en aquellas variables dependientes de la edad y la IHQ.

Las variables que influyeron en la SLE tras el análisis multivariante fueron:

- Variables que se comportaron como protectoras para desencadenar recidiva de la enfermedad:
 - Sexo femenino.
 - Presencia de pólipos postquirúrgicos.
- Variables que se comportaron como factores de riesgo para desencadenar recidiva de la enfermedad:
 - Cirugía de rescate.
 - Afectación ganglionar al diagnóstico.

Las cifras de probabilidad, la Hazard Ratio, así como el IC al 95% de cada una de estas variables están descritas a continuación (tabla 48).

Tabla 48. Análisis multivariante en función de la SLE.

	HAZARD RATIO	IC	P
Sexo femenino	0,37	(0,15-0,93)	0,034
Afectación ganglionar (N)	3,41	(1,49-7,77)	0,004
Pólipos postquirúrgicos	0,23	(0,08-0,62)	0,004
Cirugía de rescate	7,28	(3,28-16,15)	0,000

5.13 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA INESTABILIDAD DE LOS MICROSATÉLITES COMO FACTOR DE CONFUSIÓN

Debido a que existió un grupo formado por pacientes jóvenes y con IMS, entre los cuales no se presentó ningún éxito durante el periodo de seguimiento, se ha realizado un modelo de análisis multivariante con el objetivo de valorar la posibilidad de que la variable IMS se comportase como factor de confusión, demostrándose que es una variable independiente que no influye en la supervivencia y que no está interrelacionada con ninguna característica o covariables del modelo.

Las cifras de probabilidad, la Hazard Ratio así como el IC al 95% de cada una de estas variables están descritas a continuación (tabla 49).

Tabla 49. Análisis multivariante en función de IMS.

	HAZARD RATIO	IC	P
Sexo femenino	0,25	(0,11-0,56)	0,001
Pólipos postquirúrgicos	0,18	(0,06-0,53)	0,002
Metástasis a distancia (M)	2,34	(1,07-5,11)	0,032
Intención quirúrgica paliativa	6,76	(2,35-19,43)	0,000
Afectación ganglionar (N)	2,74	(1,25-5,75)	0,009

VI. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El CCR es uno de los tumores más frecuentes en humanos, diagnosticándose con mayor frecuencia entre los 60 y los 70 años, siendo de aparición precoz en el 2-8% de todos los CCR (139). Según los datos publicados, esta incidencia en jóvenes está aumentando en los últimos registros, con un incremento del 1,5 % por año en Estados Unidos, aumentando de esta manera la mortalidad por esta causa en este grupo de pacientes jóvenes (140). Estos datos son similares a los encontrados en nuestra muestra, en la que un 2,6% de los pacientes intervenidos son adultos jóvenes (141-143).

La **edad** de corte para definir al adulto joven es arbitraria, sin existir evidencia científica en la literatura de cuál debe ser ésta. Hay autores que consideran los 30 años como edad de corte, mientras que otros usan los 40, 45 y 50 años (144-146).

En este estudio, hemos considerado la edad de 45 años como punto de corte para los pacientes jóvenes (grupo A) ya que en la mayoría de los estudios se asume que es la edad hasta la cual un evento tumoral va a tener más posibilidades de tener una etiología genética-hereditaria y, por tanto, va a caracterizar una entidad diferente a la del CCR en el resto de la población.

Para definir los pacientes mayores de nuestro estudio (grupo B), se ha tenido en cuenta la definición de persona mayor de la OMS, aleatorizando a pacientes de la muestra a partir de los 65 años. En estos pacientes el fenotipo tumoral viene marcado por mutaciones adquiridas y su vía carcinogénica cabe esperar que sea distinta a la de los adultos jóvenes (147).

El impacto de la edad en la evolución del CCR es controvertido, evidenciando muchos estudios que el CCR del adulto joven es heterogéneo, ya que se comporta y caracteriza de manera diferente debido a alteraciones moleculares (148-150).

De esta manera, Perea et al (151) defienden que el CCR en los adultos jóvenes se caracteriza por bajo grado de diferenciación, mayor presencia de células en anillo de

sello, la producción de moco, desarrollo de pólipos en seguimiento y presencia de más tumores sincrónicos y metacrónicos.

Esta misma hipótesis, se refrendó en el año 2016 en la primera reunión de consenso de expertos que tuvo lugar en Estados Unidos, donde se concluyó que las neoplasias desarrolladas en adultos jóvenes pueden diferenciarse de pacientes mayores en la localización, proximal o distal, el grado de diferenciación y el estadio más avanzado al diagnóstico (152).

En el presente trabajo se han analizado las posibles diferencias de comportamiento del CCR en el adulto joven y las posibles asociaciones entre determinados parámetros clínicos y morfológicos con alteraciones moleculares como la IMS, que pudieran tener valor como marcadores del comportamiento tumoral. De esta manera, será posible desarrollar terapias dirigidas con un manejo individualizado (141, 153).

En el paciente joven la presencia de IMS se asocia con la aparición del CCR a edad más temprana, relacionándose con un mayor componente hereditario (154). Nuestro estudio obtiene resultados similares, con una edad media en el momento del diagnóstico en el paciente joven e IMS 8 años menor que en los jóvenes EMS ($p=0,051$). Esta diferencia de edad no se evidencia en el grupo de pacientes mayores, apoyando la hipótesis del componente genético en el paciente joven.

Según los últimos datos demográficos, el CCR predomina ligeramente en los varones, con tendencia a igualarse en ambos sexos. Si hablamos del adulto joven, en las series publicadas en nuestro medio se sigue manteniendo mayor predominio en varones, que se agrupan en torno al 60% de los casos (151). Otras series europeas, como la serie holandesa de Kets et al (155), presentan 127 pacientes menores de 50 años en la que el 55 % son varones.

Analizando nuestros resultados, tanto en la muestra (63.7%), como en los adultos jóvenes (63%) se evidencia un predominio de varones. De esta manera, podemos concluir que, en cuanto al sexo, la serie presentada es homogénea y de similares

características a las series españolas y europeas publicadas, existiendo mayor incidencia en varones.

En estudios realizados en jóvenes, se relaciona el sexo y la IMS comunicándose el primero un 60% de IMS en varones y el segundo un 54% de IMS en varones (155-156). En nuestra muestra, la mayoría de los pacientes con IMS son mujeres (66%) pero, al analizar por grupos de edad, dentro del grupo de los pacientes jóvenes, el 80 % de los pacientes con IMS son varones, mientras que, en el grupo de los mayores la IMS se encuentran con mayor frecuencia en las mujeres (64,3%).

Un importante factor de riesgo para desarrollar CCR son los **antecedentes familiares**, que indican la posibilidad de padecer un síndrome hereditario o por lo menos una agregación familiar debida a mutaciones genéticas conocidas o no. Se calcula que el riesgo de padecer un CCR en la población general es de un 4-8 %. Sin embargo, al poseer un antecedente familiar de primer grado el riesgo aumenta hasta el doble y, si son dos familiares afectados y uno de ellos es menor de 40 años en el momento del diagnóstico, el riesgo es 5 veces mayor. Finalmente, cuando la enfermedad es hereditaria, el riesgo puede alcanzar el 50% (157).

La serie estadounidense más larga de pacientes con CCR en menores de 35 años, encuentra mayor número de antecedentes familiares en este subgrupo que en la población general. En el 35 % de los casos se diagnostica un síndrome genético si bien, en una elevada proporción de ellos, no existía historia familiar oncológica, concluyendo la necesidad de proporcionar consejo genético a estos pacientes, independientemente de los antecedentes familiares (158).

Otros estudios, como el estudio multicéntrico realizado en una población colombiana, comunica una mayor incidencia de antecedentes familiares oncológicos en pacientes jóvenes (17,4 %) que en pacientes mayores (10,6%). Sin embargo, al realizar los estudios genéticos, sólo en una pequeña parte de los jóvenes con CCR se identifica la mutación genética causal (159, 160). Por tanto, deben existir otros mecanismos patogénicos implicados que se deben investigar (161).

Factores ambientales y de baja penetrancia genética explican los resultados hallados en estudios basados en gemelos de Dinamarca, Finlandia y Suecia, en los que la carga genética hereditaria del CCR supone un 30% (162-164).

En el estudio coreano realizado por Lee et al (165), en pacientes jóvenes demuestran no sólo un incremento de la existencia de antecedentes familiares oncológicos en estos pacientes (21%) sino que también está aumentado el antecedente familiar de CCR (15%)

En nuestro estudio, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, posiblemente por el discreto tamaño muestral, la proporción de antecedentes familiares oncológicos, únicos o múltiples, es mayor en los pacientes jóvenes (29,6%) que en los mayores (23,3%). En el caso de los antecedentes familiares de CCR, el porcentaje hallado en los pacientes jóvenes (14,8%), es similar al presentado por Lee et al (165), si bien, llama la atención, aun sin alcanzar significación estadística, que es más frecuente en los pacientes mayores (19,4%). Una posible explicación a esta discrepancia podría ser el desconocimiento de los antecedentes familiares de segundo orden que tienen los pacientes jóvenes en la entrevista realizada.

La relación entre los antecedentes familiares oncológicos y las vías de carcinogénesis del CCR ha sido estudiada por muchos autores. Así, Kets et al (155), tras analizar una serie de 209 pacientes menores de 50 años con CCR, concluyen que la mayoría de los pacientes muestran EMS, y que en ellos no existe mayor número de antecedentes familiares oncológicos, sin encontrar evidencia en ellos de una predisposición genética o síndrome hereditario, al contrario de lo que se había sugerido en otras publicaciones previas (166-168).

En el caso de los pacientes con IMS, existe mayor evidencia de su relación con la mayor prevalencia de antecedentes familiares y de síndrome genético asociado. Un ejemplo, es el estudio multicéntrico de revisión publicado en 2014, donde se analizaron los antecedentes de primer grado de 4.284 pacientes con diagnóstico de CCR y en el que

se concluye que los pacientes con IMS tenían mayor proporción de antecedentes familiares de primer grado, sin influir en el pronóstico (169).

En nuestro estudio también encontramos una mayor prevalencia de antecedentes familiares oncológicos entre los pacientes jóvenes que en los adultos, sin demostrarse diferencias estadísticamente significativas. Cuando se estudian los antecedentes familiares en función de la vía de carcinogénesis, los pacientes jóvenes con EMS tienen menor número de antecedentes familiares oncológicos que los jóvenes IMS, sin alcanzar significación estadística. Esta tendencia no se observa en los pacientes mayores, donde el número de antecedentes familiares oncológicos es similar en EMS y en IMS. Por tanto, nuestros resultados muestran una tendencia similar a la encontrada en la literatura con respecto a los antecedentes familiares en los pacientes jóvenes con IMS, que probablemente sería significativa si el tamaño muestral fuese mayor.

Un tercio de todos los CCR se diagnostican por el ámbito de urgencias, y de éstos un 70-80 % necesitan **cirugía urgente** (170). Se describe que los CCR que se diagnostican complicados y requieren cirugía de urgencia, cuando se comparan con neoplasias no complicadas e intervenidas de manera electiva, presentan un estadio más avanzado, con mayor frecuencia de metástasis a distancia, mayor morbi-mortalidad postoperatoria y con una supervivencia a largo plazo menor (171-173).

En nuestra serie, un 14,8 % de los pacientes son intervenidos de forma urgente, con un mayor porcentaje en los pacientes jóvenes (22,2%) que en los mayores (13%), sin diferencias estadísticamente significativas. El debut urgente más frecuente en pacientes jóvenes se puede explicar según la hipótesis que argumenta que los jóvenes son diagnosticados con más frecuencia en estadios tardíos y con diseminación linfática la mayoría de las veces, debido a la ausencia de programa de cribado y la baja sospecha diagnóstica en este grupo de pacientes (174, 175).

Resultados similares se encuentran en series más recientemente publicadas de pacientes jóvenes con diagnóstico de CCR, donde es mucho más frecuente el debut en estadios III y IV que en los pacientes mayores, con diferencias estadísticamente significativas (176, 177).

En nuestro estudio, existe una tendencia no significativa, dentro de los pacientes jóvenes a presentar un tamaño tumoral mayor y sin embargo, una afectación linfática menor (174).

Con respecto al tratamiento **oncológico adyuvante**, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos. Un 81,5% de los pacientes jóvenes reciben adyuvancia frente al 41,7 % de los pacientes mayores ($P < 0,001$).

La menor adyuvancia recibida por los pacientes mayores se puede explicar por la mayor comorbilidad presentada por éstos. Aunque clásicamente se ha tenido la edad de 70-75 años como factor limitante para recibir tratamiento adyuvante, los últimos estudios hacen referencia a la mayor importancia del Performance Status, pasando la edad a ser una contraindicación relativa. Cada vez es más frecuente la indicación de quimioterapia en pacientes de edad muy avanzada, aunque sigue siendo menor que en los jóvenes (178, 179).

Si se analiza el tratamiento oncológico recibido por los pacientes en función de la vía carcinogénica se concluye que los pacientes EMS y jóvenes reciben más frecuentemente tratamiento adyuvante ($P < 0,001$). Esto se puede explicar por la mayor afectación ganglionar al diagnóstico en pacientes EMS, siendo una indicación fundamental para recibir adyuvancia. Estos resultados difieren con los publicados en series antiguas que demostraban que los pacientes con IMS son diagnosticados en un estadio más avanzado (154), pero son iguales a los obtenidos en otras series recientes en las que los pacientes jóvenes y EMS son diagnosticados en estadios más avanzados y, por tanto, reciben adyuvancia con mayor frecuencia (165).

Otro aspecto ampliamente debatido en la literatura es la relación entre la **localización tumoral** y el comportamiento clinicopatológico y biológico de la enfermedad.

Como ya hemos mencionado previamente, son numerosos los estudios que relacionan la localización con la edad del paciente. Los pacientes jóvenes presentan con mayor frecuencia tumores de localización izquierda. Destacamos una serie de 100 pacientes menores de 50 años, donde un 40% presentaban localización rectal (165). Según los

datos del registro americano de cáncer, un 32% de tumores tienen localización rectal en pacientes entre 35 y 39 años, proporción que va en descenso con la edad hasta llegar a un 18% de casos en esta misma localización detectados en pacientes mayores de 85 años. En el lado opuesto se encuentra el cáncer de localización cecal, diagnosticado únicamente en un 9,3% de los pacientes de 35 a 39 años, con aumento paulatino hasta el 23% en mayores de 85 años (180, 181).

En los pacientes jóvenes, la localización del CCR en el colon derecho se diagnostica con mayor frecuencia en los pacientes con antecedentes familiares relacionados con SL, en estadios tempranos y con mejor pronóstico (182).

La localización tumoral se ha relacionado también con las vías de carcinogénesis. Así, se refiere que la localización izquierda del CCR aparece con mayor frecuencia en pacientes con EMS y sin antecedentes personales (183). Por otra parte, en el año 2015, se publicaron las conclusiones obtenidas en la Reunión de Consenso Internacional, en la que se clasifican el CCR en 5 tipos en función de su caracterización molecular, aceptándose un subtipo de IMS en el que la localización derecha es más frecuente (184).

En nuestros resultados observamos, que el grupo de pacientes menores de 45 años tienen con más frecuencia una localización rectal o en la URS, seguida de colon derecho, con significación estadística ($p=0,001$). En el grupo de pacientes mayores de 65 años, encontramos más frecuente la localización derecha seguida de la rectal. Por lo tanto, la distribución del tumor en nuestra muestra es similar a la de las series mencionadas previamente, observando un aumento de cáncer rectal en los pacientes jóvenes, situación que se invierte en el grupo de pacientes mayores.

Los resultados obtenidos al analizar la localización, según la IHQ, alcanzan significación estadística y son similares a los referidos en la literatura existente, observando que, en los pacientes mayores e IMS predomina la localización derecha, mientras que en los jóvenes y EMS predomina la localización rectal.

Relacionado con la localización y como consecuencia de la misma, las **técnicas quirúrgicas** más frecuentemente utilizadas en los pacientes jóvenes en nuestra serie han sido la resección anterior de recto y en los mayores la hemicolectomía derecha ($p=0,052$). Llama la atención que en los pacientes jóvenes existen un número mayor de amputaciones y exenteraciones pélvicas, indicadas para conseguir una resección R0, dado su diagnóstico en estadios más avanzados, y su comportamiento más agresivo, como describen Pilozzi et al (175, 185).

Otra de las variables anatomopatológicas que se ha relacionado con la edad, las vías de carcinogénesis y el distinto comportamiento de los CCR, es el **grado de diferenciación tumoral**.

Diversos estudios relacionan a los pacientes jóvenes con una mayor frecuencia de tumores con un bajo grado de diferenciación (170), sin encontrar diferencias al estratificar entre EMS e IMS (155, 186).

Estos resultados son contrarios a los obtenidos por otros autores que solamente encuentran en los pacientes jóvenes un mayor porcentaje de tumores con bajo grado de diferenciación cuando se subdividen en función de su vía de carcinogénesis. Sólo en el subgrupo de los pacientes jóvenes e IMS se evidencia una mayor frecuencia de tumores poco diferenciados (187), hecho similar al encontrado en nuestro estudio.

En nuestra experiencia, la mayoría de los pacientes jóvenes tienen tumores bien diferenciados (55,6%), frente a los pobremente diferenciados (11,1%), sin diferencias estadísticamente significativas al compararlos con los pacientes mayores, en los que la mayoría tienen tumores moderadamente diferenciados (45,8%). Sin embargo, cuando la comparación se realiza según la vía de carcinogénesis, sí se observa con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,043$) que la mayoría de los pacientes jóvenes y EMS han tenido tumores con alto grado de diferenciación y, los pacientes jóvenes e IMS tumores con bajo grado de diferenciación. Por tanto, en los pacientes jóvenes la vía de carcinogénesis va a determinar el grado de diferenciación tumoral, asociándose la IMS con un bajo grado de diferenciación tumoral tal y como se demuestra en la literatura. Este hecho no se puede comprobar en los pacientes

mayores, donde la IMS obtiene un mayor número de tumores moderadamente diferenciados.

Otra característica histológica estudiada es la presencia del **cáncer sincrónico o metacrónico**, tratándose de un evento de baja frecuencia, relacionado con factores ambientales y genéticos y siendo en ocasiones expresión de diversas formas familiares.

La incidencia general de los tumores sincrónicos de CCR se calcula entre un 1,1 y un 7 % (188), en los pacientes jóvenes un 7%, y los tumores metacrónicos del 1,5% al 9% (189).

La incidencia de tumores sincrónicos (10%) en este trabajo de investigación, es ligeramente superior a la descrita en la literatura (189). Los tumores metacrónicos se han encontrado en un 5%, dentro del intervalo de incidencia descrito en la literatura, aunque dichos hallazgos no son estadísticamente significativos. A la hora de interpretar los resultados hay que tener en cuenta el intervalo de tiempo considerado para definir un tumor metacrónico.

Siguiendo con los resultados anatomopatológicos, es importante valorar el tipo de **pólipos** y su comportamiento en función de la edad y la IMS. La presencia de pólipos se asocia a la aparición de CCR, y éstos aumentan su incidencia con el incremento de la edad. Si bien, en el paciente joven se ha demostrado que el CCR no sigue la secuencia clásica de adenoma-carcinoma, sí se ha evidenciado que los pacientes jóvenes con diagnóstico de CCR desarrollan pólipos con más frecuencia, y que éstos suelen aparecer a una edad más temprana, tienen mayor tamaño y características histopatológicas asociadas a un alto riesgo de degeneración. En el caso del paciente mayor, el CCR es fiel a la secuencia adenoma-carcinoma y si degeneran lo hacen en un periodo mayor de tiempo (151).

Los estudios publicados refieren una mayor frecuencia de pólipos en los pacientes con EMS frente a los IMS (190).

Nuestros resultados son similares a lo publicado, encontrándose una presencia de pólipos prequirúrgicos mucho menor en los jóvenes (25,9%) que en los mayores

(52,8%), ($p=0,012$). Cuando se ha realizado la comparación en función de la EMS y la IMS se obtiene que los pólipos en la colonoscopia diagnóstica o en la pieza quirúrgica predominan en los pacientes mayores y EMS ($p=0,018$).

En los últimos años, los estudios se centran en analizar la mutación sobre los genes reparadores de ADN como causa del desarrollo del CCR, fundamentalmente mediante **IHQ**. Tanto la realización de IHQ como la PCR para localizar IMS muestran concordancia con elevada sensibilidad y especificidad en dicha detección, siendo ambos métodos aceptados, y demostrando su coste-efectividad en diversos trabajos (191-193).

Aproximadamente un 15% de los CCR presentan una alteración en la expresión de los genes de reparación de bases nitrogenadas. Estas alteraciones en la expresión las podemos encontrar en dos posibles escenarios: en el contexto de un SL (supone un 3-4 % de los CCR con IMS), y en el contexto de una inactivación de los MMR por una inactivación esporádica somática o por cambios epigenéticos (194). Estos pacientes no Lynch, pero con IMS, tienen características clinicopatológicas y respuesta al tratamiento diferenciales, lo que justifica un análisis de estas proteínas de manera sistemática ante un diagnóstico de CCR.

Cuando se realiza un análisis de la IMS según la edad de aparición del CCR, se obtiene que en pacientes jóvenes con diagnóstico de CCR, cuanto menor es la edad de corte más incidencia de IMS existe. Así, si la edad de corte la situamos en 40 años la incidencia se sitúa en torno a un 30 % y, cuando esa misma edad de corte la situamos en 50 años, la incidencia de IMS tiende a igualarse con la de la población general, que se calcula alrededor del 15% (176). En nuestro estudio, la incidencia de IMS en la muestra es del 14,18%, y del 15,5% en el grupo de los pacientes jóvenes, similar a lo publicado en la mayoría de las series.

Los resultados referidos en la literatura con respecto a la proteína afecta en la IHQ en el paciente joven son bastante heterogéneas. Ejemplo de ello son los estudios de Osorio et al (195), que comunican un 40% de ausencia de expresión para MLH1, 40% para MSH2 y 20% para MSH6. Niessen et al (196) reportan que en el 32% de las ocasiones la ausencia de expresión se encuentra en MLH1, el 36% en MSH2 y el 32%

en MSH6 (195, 196). Sin embargo, otras series refieren un 37,5% de las mutaciones en MLH1 y el 62% en MSH2 (151).

Podemos ver que estos resultados son algo dispares, pero en todos ellos existe una proporción importante de ausencia de MSH2, hecho que no se produce en nuestra muestra, ya que todos nuestros pacientes jóvenes presentan IMS por ausencia de expresión de MLH1, asociando en dos casos ausencia de expresión de PMS2, sin alteración de la expresión de MSH2 ni MSH6. Esto probablemente sea debido al tamaño muestral de los pacientes jóvenes del estudio.

Este mismo evento ocurre en los pacientes mayores en los que la IMS se debe a ausencia de expresión de MLH1, asociando en 1 caso ausencia de expresión de MSH6 y en 11 casos ausencia de expresión de PMS2. En este grupo existen 2 pacientes en los que la ausencia de expresión de MLH1 se debe a hipermetilación del gen promotor, comprobado por la presencia de la mutación V600 del gen BRAF que analizaremos más adelante.

Finalmente, la prevalencia de las mutaciones en la línea germinal de PMS2 ha sido reportada entre el 2% y el 8,7% de los casos, siendo más frecuente en pacientes mayores. En una serie de 500 CCR menores de 70 años, se presenta un 1,4% de mutaciones comprobadas con test genético de PMS2 sin asociar otra mutación en MMR (197). Nuestros resultados son superponibles, encontrándose ausencia de expresión de PMS2 únicamente en un paciente menor de 45 años, y aumentando la incidencia de esta mutación hasta el 10% hallado en los pacientes mayores de 65 años.

Los casos de IMS por pérdida de expresión únicamente de MLH1, pueden ser debidos a la hipermetilación del gen promotor (hMLH1) producida por mutación del gen BRAF. Se ha establecido que la mutación activante en el oncogén **BRAF** (V600E) provoca la activación constitutiva de la vía EGFR y, en consecuencia, una ineficiente respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales. Esta es la característica inmunofenotípica de la tercera vía carcinogénica o de fenotipo Metilador (198). Las mutaciones en el gen BRAF están adquiriendo gran relevancia, detectándose aproximadamente en un 10% de los CCR (199). Son pocos los estudios existentes de la mutación BRAF y la mayoría

asocian esta mutación a características clínicas como localización derecha, edad más avanzada y sexo femenino, estando siempre asociados a estadios más avanzados y con metástasis peritoneales y linfáticas múltiples, siendo esto reflejo de la distinta vía de carcinogénesis producida por los cambios epigenéticos (200).

Hemos realizado estudio de BRAF en aquellos pacientes con IMS por ausencia de expresión únicamente de MLH1. Este hecho se ha producido únicamente en cuatro pacientes menores de 45 años, detectándose en todos ellos, BRAF nativo o no mutado y en dos pacientes mujeres, mayores de 65 años, ambos con mutación V600 de BRAF.

Ambos tumores con esta mutación presentaron estadio T3N0M0 al diagnóstico, sin detectarse recidiva en más de 60 meses de seguimiento, siendo de localización derecha y con componente mucinoso y pobremente diferenciado. Por tanto, al igual que en las experiencias referidas en la literatura, el fenotipo metilador en nuestros pacientes muestra predominio en mujeres mayores de localización derecha y con peores grados histológicos. Sin embargo, no se ha relacionado con metástasis a distancia ni con peor pronóstico.

En la base de datos correspondiente al periodo 2005-2007 del registro europeo de resultados epidemiológicos, se publica una **supervivencia** (SV) global de CCR a 5 años del 57% (201). En este estudio, la supervivencia global a los 5 años es del 75,4%. Esta diferencia puede deberse a que solo se incluyen pacientes intervenidos, excluyéndose pacientes con CCR en estadios avanzados no subsidiarios de tratamiento quirúrgico.

Si se analiza el impacto de la edad en la SV, encontramos resultados dispares en la literatura, siendo un posible factor de confusión la elevada heterogeneidad de la edad de los grupos de estudio. Por una parte, existen estudios en los que los pacientes jóvenes tienen una menor SV (76, 202, 203), argumentando entre otras causas el diagnóstico en estadios más avanzados de los pacientes jóvenes (174, 204).

Kim et al (205), comparan supervivencias en pacientes jóvenes respecto a mayores, obteniendo que los pacientes jóvenes significativamente se diagnostican en estadios más avanzados. Al analizar la SV estratificada por estadios, obtiene que en estadios

tardíos (III y IV) no existen diferencias en cuanto a SV y a LA supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre los jóvenes y los mayores. Sin embargo, al comparar estadios tempranos (I y II) obtienen una menor SLE en pacientes jóvenes que en mayores, habiendo recibido ambos grupos cirugía curativa. En este mismo sentido, Wang et al (206), realizan un estudio basándose en los datos del SEER (en el periodo comprendido entre 1988 y 2011) comparando la supervivencia de pacientes jóvenes y mayores obteniendo que, los pacientes jóvenes tienen histologías desfavorables y mayor afectación linfática al diagnóstico. Sin embargo, a pesar de estos factores de mal pronóstico, obtienen una mayor supervivencia en pacientes jóvenes que en adultos, debido a una menor comorbilidad, un menor número de complicaciones, linfadenectomías más amplias y una mejor tolerancia al tratamiento adyuvante, comportándose la edad como un factor de riesgo para la supervivencia en el análisis multivariante. O'Connel et al (207), publican otro estudio basándose en los datos del SEER, en el que demuestran que los pacientes jóvenes tienen la misma supervivencia que los pacientes mayores.

En nuestra serie obtenemos una mayor SV, con significación estadística ($p=0,003$), y un número menor de recidivas y por tanto una mayor SLE, sin significación estadística, en los pacientes jóvenes. Estos resultados pueden deberse al mayor tratamiento adyuvante y la menor afectación linfática de los jóvenes respecto a los pacientes mayores, factores ambos significativos en nuestro análisis multivariante. Por tanto, aunque los pacientes jóvenes tengan histologías más desfavorables, el diagnóstico no se realiza en estadios más avanzados que en los pacientes mayores, lo que hace que, con una mayor frecuencia de tratamiento adyuvante, las supervivencias sean mayores en los jóvenes.

Con respecto a la importancia de la IHQ en la SV y el la SLE, también existe controversia en la literatura. Existe múltiples artículos que defienden que los CCR en IMS tienen menos afectación linfática y a distancia y, por ende, una mayor supervivencia (204, 208, 209). Se ha referido que los tumores con IMS tienen menor número de recidivas que los EMS, y una mayor supervivencia cuando en ambos se

realizan cirugías con intención curativa (210, 211). En esta misma línea, se defiende que los tumores IMS tienen una mayor SLE con una mayor SV al compararlos con los EMS (212).

Lynch et al (211), no encuentran diferencias entre tumores EMS e IMS ni en mayores ni en jóvenes, en términos de supervivencia ni de SLE. De igual forma que Kim et al (213), defienden que la IMS no se asocia ni con la SV ni con la SLE en los CCR diagnosticados en estadios tempranos.

En nuestro estudio, obtenemos una mayor supervivencia en el grupo de pacientes jóvenes e IMS, mientras que la supervivencia más baja se encuentra en el grupo de mayores y EMS ($p=0,020$). Estos resultados aislados se deben analizar con cautela ya que, en el grupo de mayor supervivencia (jóvenes e IMS), no hay ningún éxito durante el periodo de seguimiento, posiblemente por un tamaño muestral insuficiente que no permite obtener conclusiones al respecto. Por ello, realizamos un análisis de la IMS como posible factor de confusión, obteniendo que en nuestro estudio la IMS no afecta en la supervivencia.

En cuanto a las recidivas, la mayor SLE obtenida es la del grupo de jóvenes y EMS, y la menor SLE la del grupo de mayores y EMS, pero sin significación estadística. Por tanto, al igual que en la mayoría de los estudios descritos en la literatura, el mayor índice de recidivas y, por tanto, la menor SLE se obtiene en los pacientes de mayor edad con EMS.

La literatura médica está repleta de estudios que intentan investigar acerca de los factores clínicos, patológicos y moleculares que afectan al pronóstico del CCR, intentando demostrar cuales se comportan de manera independiente respecto a la SV y la SLE.

La clasificación TNM ha demostrado ser el instrumento más efectivo para valorar el pronóstico del CCR, siendo el tamaño tumoral y la existencia de metástasis elementos fundamentales que condicionan la supervivencia en todos los estudios publicados. Nuestros resultados también han demostrado que el tamaño tumoral y la existencia de

metástasis a distancia suponen un factor de riesgo independiente en la SV y la SLE, en los análisis univariante y multivariante.

La afectación ganglionar, como factor independiente al estadio tumoral, ha sido también ampliamente estudiado (213-216). Berger et al (217), demuestran que la afectación linfática es el factor pronóstico más relevante para la SV y la SLE en todos los pacientes cuyas linfadenectomías quirúrgicas son mayores de 15 ganglios linfáticos, observándose una caída drástica de la supervivencia en los pacientes con afectación N1 y N2. Por otra parte, se acepta que el riesgo de afectación ganglionar aumenta con el tamaño tumoral (218, 219).

En nuestro trabajo, se ha realizado tanto un **análisis univariante** de los resultados obtenidos por grupos de edad y en función de la IHQ, como un **análisis multivariante**, demostrándose en ambos que la afectación ganglionar es un factor de riesgo independiente tanto para la SV como para la SLE.

Otras variables que han demostrado condicionar la supervivencia en múltiples estudios, son el grado de diferenciación tumoral y los tipos histológicos mucinosos y de células en anillo de sello (220-223). Los resultados de nuestra serie no permiten demostrar que se comporten como factor independiente en la supervivencia, posiblemente por su baja frecuencia en la población de estudio.

La cirugía urgente se comporta como otro factor de riesgo en la supervivencia de CCR, confirmándose en diversos estudios que los CCR que requieren cirugía urgente tienen una mortalidad temprana mayor, siendo más frecuente la localización izquierda y una mayor afectación linfática y metastásica a distancia (224). Mc Ardle et al (173, 225), concluyen que para resecciones curativas los CCR intervenidos de manera urgente tienen una mayor mortalidad que los intervenidos de manera electiva.

En el análisis univariante en función de los grupos de edad, la cirugía urgente es un factor de riesgo independiente para la SV sin llegar a obtener un resultado estadísticamente significativo en el análisis multivariante.

Por otra parte, se postula que los CCR sincrónicos tienen un mecanismo carcinogénico diferente a los CCR solitarios, motivo por el cual presentan un comportamiento diferente a los tumores solitarios en múltiples aspectos (226). Si bien, al estudiar la SV de este tipo de tumores ésta es similar a la del resto de los CCR (227-230). En nuestro análisis univariante en función de la edad, obtenemos que el diagnóstico de un CCR sincrónico se asocia a un factor de riesgo en la supervivencia de forma significativa. Este resultado puede explicarse porque en nuestra población este evento ha sido muy infrecuente y se ha asociado siempre a otros factores de mal pronóstico como edad avanzada y el sexo varón.

Otra de las variables que han demostrado ser un factor de riesgo en nuestro análisis multivariante ha sido la edad mayor a 65 años, demostrándose que, en los pacientes mayores, la mayor comorbilidad y afectación linfática, asociada con una menor adyuvancia, hacen que el CCR tenga menor supervivencia.

Por otra parte, se describen diversos factores protectores en la SV y la SLE. Uno de ellos es el sexo femenino, que en diversas publicaciones muestra asociación con una mayor frecuencia de IMS y con diagnósticos más tempranos (221, 231, 232), relacionando también el mejor pronóstico con un papel protector de los estrógenos. Nuestros resultados son similares a los de la literatura, comportándose el sexo femenino como factor protector tanto en la SV como en la SLE en los análisis univariante y multivariante realizados.

La historia familiar de otro tipo de neoplasia se relaciona con un componente genético, asociado en ocasiones con peor supervivencia (233). Giuseppe et al (234), realizan un estudio de factores de riesgo en pacientes con debut de enfermedad metastásica, relacionándose únicamente el antecedente familiar de primer orden como factor de riesgo. En nuestro análisis univariante realizado por edad y por IHQ, la historia familiar de SL se ha comportado como factor protector, pudiéndose explicar esta discrepancia con la literatura por la mayor frecuencia de antecedentes familiares en el grupo de pacientes jóvenes e IMS, que tienen mejor pronóstico, sin demostrarse esta variable como factor independiente en el análisis multivariante.

La presencia de pólipos postquirúrgicos se comporta como factor protector en nuestro estudio, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, posiblemente debido a que los pacientes que desarrollan pólipos durante el seguimiento se realizan colonoscopias más asiduamente que los que no los desarrollan y, por tanto, el seguimiento es más estrecho. No hemos encontrado referencias en la bibliografía de estudios que puedan apoyar o no a este hallazgo, por lo que debería ser tenido en cuenta para futuros estudios.

En este trabajo, uno de los objetivos principales ha sido estudiar el valor de la IMS en el pronóstico y evolución del CCR. La IMS no se ha mostrado como un factor independiente en la SV ni en la SLE en ninguno de los grupos. Sin embargo, sí se ha visto una relación entre la IMS y una menor afectación ganglionar y, por tanto, una mayor supervivencia en los pacientes IMS estudiados, resultados similares a los encontrados en la literatura publicada (205, 235).

Nuestro trabajo se trata de un estudio retrospectivo, con un tamaño muestral discreto dentro del grupo de los pacientes jóvenes, y un presupuesto cerrado en el momento de su inicio, siendo éstos factores limitantes durante su diseño y desarrollo y por tanto en la consecución de los objetivos marcados. Pese a estas limitaciones, abre un camino a esta línea de investigación para poder plantear proyectos futuros que permitan ampliar el conocimiento.

VII. CONCLUSIONES

De lo anteriormente expuesto se infieren las siguientes **conclusiones**:

1. El cáncer colorrectal en el adulto joven presenta distinto comportamiento que en el paciente mayor, con una mayor localización izquierda, asociándose con menor frecuencia pólipos y recibiendo tratamiento adyuvante más agresivo. Los pacientes jóvenes tienen una mayor supervivencia.
2. La inestabilidad cromosómica es la vía de carcinogénesis más frecuente en jóvenes y mayores. Los pacientes jóvenes presentan inestabilidad de microsatélites con mayor frecuencia. El fenotipo mutador se ha detectado únicamente en pacientes mayores de 65 años.
3. Los pacientes jóvenes con inestabilidad de microsatélites presentan una edad media menor y tumores pobremente diferenciados. Los pacientes jóvenes con estabilidad en los microsatélites presentan una localización recto-sigmoidea y reciben tratamiento adyuvante más agresivo. Los pacientes mayores y estables en los microsatélites asocian con mayor frecuencia de pólipos y los mayores e inestables tienen mayor predilección por la localización derecha y el sexo femenino.
4. La presencia de pólipos postquirúrgicos y el sexo femenino y constituyen factores protectores de la supervivencia total y de la supervivencia libre de enfermedad.
5. La intención quirúrgica paliativa, la presencia de metástasis al diagnóstico y La presencia de adenopatías patológicas al diagnóstico son los únicos factores de riesgo independientes para la supervivencia total y la supervivencia libre de enfermedad.
6. La inestabilidad de microsatélites se trata de una variable independiente, que no influye en la supervivencia y que no se comporta como un factor de confusión.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Urioste Azcorra M, Bando Casado HC. Planteamientos básicos del cáncer hereditario: Principales síndromes. Madrid 2011. Editorial ADEMÁS. ISBN:978-84-937689-6-6.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España en el año 2015. Disponible online en: http://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/NdP_Dia_Mundial_2016.pdf.
3. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2017. Disponible online en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017>.
4. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de defunciones según la causa de muerte en el año 2014. Disponible online en: <http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.html=EstadisticaC&cid=1254736176780&menu=enlaces&idp=1254735573175>.
5. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes 1 369. *Oncogene*. 2004; 23 :6445-70.
6. Fletcher O, Houlston RS. Architecture of inherited susceptibility to common cancer. *NatRevCancer*. 2010; 10:353-61.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer 2 371. *Cell*. 2000; 100:57-70.
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation 1 372. *Cell*. 2011; 144:646-74.
9. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, et al. Molecular pathways in colorectal cancer 443. *JGastroenterolHepatol*. 2012; 27:1423-31.
10. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA*. 1996; 276::1575-9.
11. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology*. 2003; 124:1574-94.
12. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001; 411:366-74.
13. Lodish HF. *Molecular cell biology* 22. 2000; 4th ed.

14. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990; 61 :759-67.
15. Lin YM, Furukawa Y, Tsunoda T, et al. Molecular diagnosis of colorectal tumors by expression profiles of 50 genes expressed differentially in adenomas and carcinomas. *Oncogene*. 2002; 21:4120-8.
16. Notterman DA, Alon U, Sierk AJ, et al. Transcriptional gene expression profiles of colorectal adenoma, adenocarcinoma, and normal tissue examined by oligonucleotide arrays. *Cancer Res*. 2001; 61:3124-30.
17. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, et al. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2012; 5:19-27.
18. Komori T, Takemasa I, Yamasaki M, et al. Gene expression of colorectal cancer: preoperative genetic diagnosis using endoscopic biopsies. *IntJOncol*. 2008; 32:367-75.
19. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361:2449-60.
20. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature*. 1997; 386:623-7.
21. Yamamoto H, Sawai H, Perucho M. Frameshift somatic mutations in gastrointestinal cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Cancer Res*. 1997; 57:4420-6.
22. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*. 1993; 260:816-9.
23. Issa JP. CpG island methylator phenotype in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4 :988-93.
24. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, et al. Genetic alterations in colorectal cancer. *GastrointestCancer Res*. 2012; 5:19-27.
25. Veigl ML, Kasturi L, Olechnowicz J, et al. Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95:8698-702.
26. Goel A, Arnold CN, Niedzwiecki D, et al. Characterization of sporadic colon cancer by patterns of genomic instability. *Cancer Res*. 2003; 63:1608-14.

27. Gatalica Z, Torlakovic E. Pathology of the hereditary colorectal carcinoma. *FamCancer*. 2008; 7:15-26.
28. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA*. 1996; 276:1575-9.
29. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *IntJCancer*. 2015; 136:E359-E86.
30. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61:69-90.
31. Lopez-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, et al. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *AnnOncol*. 2010; 21 Suppl 3:iii76-iii82.
32. De AR, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE 5 a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15:23-34.
33. Bezerra-de-Souza DL, Bernal MM, Gómez FJ, et al. Predictions and estimations of colorectal cancer mortality, prevalence and incidence in Aragon, Spain, for the period 1998-2022. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012; 104:518-23.
34. Pinol V, Andreu M, Castells A, et al. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *EurJGastroenterolHepatol*. 2004; 16:39-45.
35. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 41. *IntJCancer*. 2010; 127:2893-917.
36. Instituto Nacional de estadística, INEBASE, 2015. Defunciones según causa de muerte en el año 2015. Disponible online en : <http://www.ine.es/jaxi/menú.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p417&file=inebase&L=0>. Accesed04725,2015).
37. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015; 137:2060-71.

38. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl 3: 14-20.
39. Ribes J, Navarro M, Clèries R, et al. Colorectal cancer mortality in Spain: trends and projections for 1985-2019. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 21:92-100.
40. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ*. 2000; 321:805-8.
41. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010; 375:1030-47.
42. Martínez ME, Marshall JR, Giovannucci E. Diet and cancer prevention: the roles of observation and experimentation. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8:694-703.
43. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*. 2015; 148:1244-60.
44. Cheng J, Chen Y, Wang X, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *Eur J Cancer Prev*. 2015; 24:6-15.
45. Tantamango YM, Knutsen SF, Beeson L, et al. Association between dietary fiber and incident cases of colon polyps: the adventist health study. *Gastrointest Cancer Res*. 2011; 4:161-7.
46. Asano TK, McLeod RS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and Aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 2:CD004079.
47. Philip H. Gordon, Santhat Nivatvongs. Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. 3rd Ed. 2007.
48. Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, et al. Clinical practice guideline. Prevention of colorectal cancer. 2009 update. *Asociacion Espanola de Gastroenterologia*. *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 32:717-58.
49. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, et al. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7:1272-8.

50. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 1990; 98:371-9.
51. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985; 89:328-36.
52. Ruiz-Tovar J, Jimenez-Miramón J, Valle A, et al. Endoscopic resection as unique treatment for early colorectal cancer. *RevEspEnfermDig*. 2010; 102:435-41.
53. Lynch JP, Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002; 16:775-810.
54. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *DisColon Rectum*. 1995; 38:1286-95.
55. CE Dukes. *Br Med J*. 1977; 1:588.
56. Dukes C. The Classification of cancer of the rectum. *Journal of Pathology and Bacteriology*. 1932; :323-32.
57. American Joint Committee on cancer (AJCC). Cancer staging system. 7th edition. Disponible online en: <https://cancerstaging.org>.
58. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, et al. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study. *ScandJGastroenterol*. 1999; 34:414-20.
59. Grau J, Serradesanferm A, Polbach S, et al. Colorectal cancer screening programs in the population at average risk in the European Union and Spain. *GastroenterolHepatol*. 2010; 33: 111-8.
60. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer JClin*. 2003; 53:27-43.
61. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *AnnInternMed*. 2002; 137:132-41.
62. Calcerrada Diaz, Santos N. Análisis coste - efectividad del cribado del cáncer colorrectal en población general. Primera parte: revisión sistemática sobre su

- eficacia y seguridad. Madrid: Agencia Lain Entralgo. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Disponible online en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Contentdisposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3D2006%2806.An%3%A1lisis+costeefectividad+cribado+c%3%A1ncer.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1220368047621&ssbinary=true>.
63. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996; 348 :1472-7.
 64. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer 7 430. *N Engl J Med*. 2000; 343:1603-7.
 65. Minozzi S, Armaroli P, Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Principles of evidence assessment and methods for reaching recommendations 3 420. *Endoscopy*. 2012; 44:E9-14.
 66. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:1541-9.
 67. Smith A, Young GP, Cole SR, et al. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer*. 2006; 107:2152-9.
 68. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99:1462-70.
 69. Díaz Tasende J, Marín Gabriel JC. Colorectal cancer screening with fecal occult blood testing. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100:315-9.
 70. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008; 149:638-58.
 71. Levin TR, Jamieson L, Burley DA, et al. Organized colorectal cancer screening in integrated health care systems. *Epidemiol Rev*. 2011; 33:101-10.

72. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366(8):697-706.
73. Imperiale TF, Kahi CJ, Stuart JS, et al. Risk factors for advanced sporadic colorectal neoplasia in persons younger than age. *Cancer Detect Prev*. 2008; 32:33-8.
74. Imperiale TF, Kahi CJ, Stuart JS, et al. Risk factors for advanced sporadic colorectal neoplasia in persons younger than age 50. *Cancer Detect Prev*. 2008; 32:33-8.
75. Grau J, Serradesanferm A, Polbach S, et al. Colorectal cancer screening programs in the population at average risk in the European Union and Spain. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33:111-8.
76. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002; 137:132-41.
77. Quintero E. Chemical or immunological tests for the detection of fecal occult blood in colorectal cancer screening?. *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 32:565-76.
78. Hamilton W, Round A, Sharp D, et al. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2005; 93:399-405.
79. Codina A, Farres R. Estadificación preoperatoria del cáncer colorrectal. *CirEsp*. 2003; 73:179.
80. Abstracts of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Annual Meeting 2007, Glasgow, United Kingdom. *Colorectal Dis*. 2007; 9 Suppl 1:1-104.
81. Gluecker TM, Johnson CD, Harmsen WS, et al. Colorectal cancer screening with CT colonography, colonoscopy, and double-contrast barium enema examination: prospective assessment of patient perceptions and preferences. *Radiology*. 2003; 227:378-84.
82. Burling D, Halligan S, Taylor S, et al. Polyp measurement using CT colonography: agreement with colonoscopy and effect of viewing conditions on interobserver and intraobserver agreement. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186:1597-604.
83. Fernández A, Pastor A, Pérez-Segura P et al. Cribado del cáncer de colon en España ¿Es coste- eficaz? Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon en España. Madrid, 2011. Disponible online

en: <https://www.aecc.es/Comunicacion/publicaciones/Documents/Informe%20Coste%20Efectividad.pdf>.

84. Armendáriz-Rubio P, de Miguel Velasco M, Ortiz Hurtado H. Comparison of colostomies and ileostomies as diverting stomas after low anterior resection. *Cir Esp*. 2007; 81:115-20.
85. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138:2044-58.
86. Scott Warthin A. Classics in oncology. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. *CA Cancer J Clin*. 1985; 35:348-59.
87. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, et al. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *ArchInternMed*. 1966; 117:206-12.
88. American Cancer Society. Causes, risk factor, and prevention. Disponible online en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8605.00.pdf>.
89. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *GastroenterolClinNorth Am*. 2008; 37:1-24.
90. Kastrinos F, Steyerberg EW, Balmana J, et al. Comparison of the clinical prediction model PREMM (1,2,6) and molecular testing for the systematic identification of Lynch syndrome in colorectal cancer. *Gut*. 2013; 62:272-9.
91. Vasen HF. Review article: The Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) . *AlimentPharmacolTher*. 2007; 26:113-26.
92. Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut*. 2010; 59:1094-100.
93. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *NEnglJMed*. 2000; 342:69-77.
94. Lynch HT, Watson P, Smyrk TC, et al. Colon cancer genetics. *Cancer*. 1992;70(5 Suppl):1300-12.
95. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*. 1993; 104:1535-49.

96. Perucho M. Cancer of the microsatellite mutator phenotyp. *BiolChem.* 1996; 377:675-84.
97. Plaschke J, Engel C, Kruger S, et al. Lower incidence of colorectal cancer and later age of disease onset in 27 families with pathogenic MSH6 germline mutations compared with families with MLH1 or MSH2 mutations: the German Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Consortium. *JClinOncol.* 2004; 22:4486-94.
98. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *JNatlCancer Inst.* 1997; 89:1758-62.
99. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2000; 118:829-34.
100. Syngal S, Fox EA, Li C, et al. Interpretation of genetic test results for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for clinical predisposition testing. *JAMA.* 1999; 282:247-53.
101. Balmana J, Castells A, Cervantes A. Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. *AnnOncol.* 2010; 21: v78-v81.
102. Muller W, Burgart LJ, Krause-Paulus R, et al. The reliability of immunohistochemistry as a prescreening method for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)--results of an international collaborative study. *FamCancer.* 2001; 1:87-92.
103. Muller A, Giuffre G, Edmonston TB, et al. Challenges and pitfalls in HNPCC screening by microsatellite analysis and immunohistochemistry. *JMolDiagn.* 2004; 6:308-15.
104. Salahshor S, Koelble K, Rubio C, et al. Microsatellite Instability and hMLH1 and hMSH2 expression analysis in familial and sporadic colorectal cancer. *Lab Invest.* 2001; 81:535-41.
105. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *NEnglJMed.* 1998; 338:1481-7.

106. Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *JMedGenet*. 2005; 42:491-6.
107. Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, et al. Committee CG. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology*. 2015; 149:777-82; quiz 16-7.
108. Lynch HT, Lynch J. Genetics, natural history, surveillance, management, and gene mapping in the Lynch syndrome 5 418. *PatholBiol(Paris)*. 1995;43:151-8.
109. Lynch HT, Smyrk T, McGinn, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP 8 128. *Cancer*. 1995;76:2427-33.
110. Laurent S, Franchimont D, Coppens JP, et al. Familial adenomatous polyposis: clinical presentation, detection and surveillance 2 399. *Acta GastroenterolBelg*. 2011; 74:415-20.
111. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes 446. *NEnglJMed*. 1994; 331:1694-702.
112. Petersen GM. Genetic testing and counseling in familial adenomatous polyposis 15 129. *Oncology* 1996; 10 : 89-94.113.
113. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *NEnglJMed*. 1995; 332:839-47.
114. Macrae F, du SD, Nasioulas S. Familial adenomatous polyposis. *BestPractResClinGastroenterol*. 2009; 23:197-207.
115. 2nd Joint Meeting of the Leeds Castle Polyposis Group and International Collaborative Group for Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. Melbourne and Lorne, Australia, 1-6 March 1999. Abstracts. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 14: A43-105.
116. Debinski HS, Spigelman AD, Hatfield A, et al. Upper intestinal surveillance in familial adenomatous polyposis. *EurJCancer*. 1995; 31:1149-53.
117. Spigelman AD, Talbot IC, Penna C, et al. Evidence for adenoma-carcinoma sequence in the duodenum of patients with familial adenomatous polyposis. The

- Leeds Castle Polyposis Group (Upper Gastrointestinal Committee). *JClinPathol*. 1994; 47:709-10.
118. Toyooka M, Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, et al. Somatic mutations of the adenomatous polyposis coli gene in gastroduodenal tumors from patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Res*. 1995; 55:3165-70.
119. Gallagher MC, Phillips RK, Bulow S. Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in Familial Adenomatous Polyposis. *FamCancer*. 2006; 5:263-73.
120. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1989; 2:783-5.
121. Saurin JC, Pioche M, Rivory J. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis patients: medical objectives and technical requirements. *Endosc Int Open*. 2015; 3: E456-7.
122. Carballal S, Moreira L, Balaguer F. Serrated polyps and serrated polyposis syndrome. *CirEsp*. 2013; 91:141-8.
123. O'Brien MJ. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *GastroenterolClinNorth Am*. 2007;36: 947-68.
124. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *AmJGastroenterol*. 2012; 107:1315-29.
125. Carballal S, Moreira L, Balaguer F. [Serrated polyps and serrated polyposis syndrome]. *Cir Esp*. 2013;91:141-8.
126. Ferrandez A, Samowitz W, DiSario JA, et al. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: case series and literature review. *AmJGastroenterol*. 2004; 99:2012-8.
127. Guarinos C, Sanchez-Fortun C, Rodriguez-Soler M, et al. Clinical subtypes and molecular characteristics of serrated polyposis syndrome. *ClinGastroenterolHepatol*. 2013; 11:705-11.
128. Biswas S, Ellis AJ, Guy R, et al. High prevalence of hyperplastic polyposis syndrome (serrated polyposis) in the NHS bowel cancer screening programme. *Gut*. 2013; 62:475.

129. Balaguer F, Castellvi-Bel S, Castells A, et al. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. *ClinGastroenterolHepatol*. 2007; 5:379-87.
130. Jones S, Emmerson P, Maynard J, et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C-->T:A mutations. *HumMolGenet*. 2002; 11:2961-7.
131. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *NatGenet*. 2013; 45:136-44.
132. Tomlinson I. A new Mendelian colorectal cancer predisposition syndrome caused by germline mutations in the proofreading domains of DNA polymerases epsilon and delta 350. p. S-161-S-2
133. Valle L, Hernandez-Illan E, Bellido F, et al. New insights into POLE and POLD1 germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis. *HumMolGenet*. 2014; 23:3506-12.
134. BOE número 159, de 4 de julio de 2007 por el que se regula la investigación biomédica. Disponible online en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-12945>
135. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *JClinOncol*. 2003; 21:2397-406.
136. Andreu M, Balil A, Balmaña J et al. Oncoguía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. Versión breve para la práctica clínica. Barcelona: Agencia de evaluación de tecnología y ciencias médicas. Cataluña Salud. 2006
137. Real Decreto 124/2007, de 2 de febrero, por el que se regula el Registro nacional de instrucciones previas y el correspondiente fichero automatizado de datos de carácter personal. BOE núm. 40 de 15 de Febrero de 2007.
138. Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal. BOE núm. 151, de 25 de junio de 1999.
139. Stigliano V, Sanchez-Mete L, Martayan A, et al. Early-onset colorectal cancer: a sporadic or inherited disease? *World J Gastroenterol*. 2014; 20:12420-30.

140. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127:2893-917.
141. Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18:1695-8.
142. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Colorectal Cancer Mortality Rates in Adults Aged 20 to 54 Years in the United States, 1970-2014. *JAMA*. 2017; 318:572-4.
143. Fynlae A Macrae. UptoDate. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factor and protectivefactor. Disponible online en: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors>.
144. Al-Barrak J, Gill S. Presentation and outcomes of patients aged 30 years and younger with colorectal cancer: a 20-year retrospective review. *Med Oncol*. 2011; 28:1058-61.
145. Fazeli MS, Adel MG, Lebaschi AH. Colorectal carcinoma: a retrospective, descriptive study of age, gender, subsite, stage, and differentiation in Iran from 1995 to 2001 as observed in Tehran University. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50:990-5.
146. Campos FG. Colorectal cancer in young adults: A difficult challenge. *World J Gastroenterol*. 2017; 23:5041-4.
147. Ziogas A, Anton-Culver H. Validation of family history data in cancer family registries. *Am J Prev Med*. 2003; 24:190-8.
148. Zahir MN, Azhar EM, Rafiq S, et al. Clinical features and outcome of sporadic colorectal carcinoma in young patients: a cross-sectional analysis from a developing country. *ISRN Oncol*. 2014; 2014:461570.
149. Ballester V, Rashtak S, Boardman L. Clinical and molecular features of young-onset colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2016; 22:1736-44.
150. Silla IO, Rueda D, Rodríguez Y, et al. Early-onset colorectal cancer: a separate subset of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:17288-96.
151. Perea J, Alvaro E, Rodríguez Y, et al. Approach to early-onset colorectal cancer: clinicopathological, familial, molecular and immunohistochemical characteristics. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:3697-703.

152. Chiang JM, Chen MC, Changchien CR, et al. Favorable influence of age on tumor characteristics of sporadic colorectal adenocarcinoma: patients 30 years of age or younger may be a distinct patient group. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46:904-10.
153. Ogino S, Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn*. 2008; 10:13-27.
154. Liang JT, Huang KC, Cheng AL, et al. Clinicopathological and molecular biological features of colorectal cancer in patients less than 40 years of age. *Br J Surg*. 2003; 90:205-14.
155. Kets CM, van Krieken JH, van Erp PE, et al. Is early-onset microsatellite and chromosomally stable colorectal cancer a hallmark of a genetic susceptibility syndrome? *Int J Cancer*. 2008; 122:796-801.
156. Samadder NJ, Vierkant RA, Tillmans LS, et al. Associations between colorectal cancer molecular markers and pathways with clinicopathologic features in older women. *Gastroenterology*. 2013; 145:348-56.
157. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*. 2005; 23:276-92.
158. Mork ME, You YN, Ying J, et al. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in Adolescents and Young Adults With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:3544-9.
159. Alonso-Espinaco V, Giráldez MD, Trujillo C, et al. Novel MLH1 duplication identified in Colombian families with Lynch syndrome. *Genet Med*. 2011;13:155-60.
160. Vélez A, Gaitan MH, Marquez JR, et al. Two novel LKB1 mutations in Colombian Peutz-Jeghers syndrome patients. *Clin Genet*. 2009;75:304-6.
161. Bohorquez M, Sahasrabudhe R, Criollo A, et al. Clinical manifestations of colorectal cancer patients from a large multicenter study in Colombia. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95:4883.
162. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348:919-32.
163. Grover S, Stoffel EM, Bussone L, et al. Physician assessment of family cancer history and referral for genetic evaluation in colorectal cancer patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2:813-9.

164. Pérez Segura P, Balaguer F. Need for coordinated, multidisciplinary care in the Spanish population at elevated risk of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol.* 2012; 35:129-33.
165. Lee J, Kim IH, Kim JS, et al. Different clinical characteristics in sporadic young-age onset colorectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e4840.
166. Chan TL, Curtis LC, Leung SY, et al. Early-onset colorectal cancer with stable microsatellite DNA and near-diploid chromosomes. *Oncogene.* 2001;20:4871-6.
167. Abdel-Rahman WM, Ollikainen M, Kariola R, et al. Comprehensive characterization of HNPCC-related colorectal cancers reveals striking molecular features in families with no germline mismatch repair gene mutations. *Oncogene.* 2005;24:1542-51.
168. Overbeek LI, Kets CM, Hebeda KM, et al. Patients with an unexplained microsatellite instable tumour have a low risk of familial cancer. *Br J Cancer.* 2007;96:1605-12.
169. Phipps AI, Ahnen DJ, Campbell PT, et al. Family history of colorectal cancer is not associated with colorectal cancer survival regardless of microsatellite instability status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23:1700-4.
170. Kreisler E, Biondo S, Martí-Ragué J. Surgery in complicated colorectal cancer. *Cir Esp.* 2006; 80:9-15.
171. Alvarez JA, Baldonado RF, Bear IG, et al. Presentation, treatment, and multivariate analysis of risk factors for obstructive and perforative colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 2005; 190:376-82.
172. Chang DT, Pai RK, Rybicki LA, et al. Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Mod Pathol.* 2012; 25:1128-39.
173. Biondo S, Kreisler E, Millan M, et al. Long-term results of emergency surgery for colon cancer compared with elective surgery. *Cir Esp.* 2007; 82:89-98.
174. You YN, Xing Y, Feig BW, et al. Young-onset colorectal cancer: is it time to pay attention? *Arch Intern Med.* 2012; 172:287-9.
175. Pillozzi E, Lorenzon L, Lo Baido S, et al. Left-sided early onset colorectal carcinomas: A sporadic neoplasm with aggressive behavior. *Am J Surg.* 2017; 214:421-7.

176. Khan SA, Morris M, Idrees K, et al. Colorectal cancer in the very young: a comparative study of tumor markers, pathology and survival in early onset and adult onset patients. *J Pediatr Surg.* 2016; 51:1812-7.
177. Liang J, Kalady MF, Church J. Young age of onset colorectal cancers. *Int J Colorectal Dis.* 2015; 30:1653-7.
178. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med.* 2001; 345:1091-7.
179. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2015; 20:207-39.
180. Schellerer VS, Hohenberger W, Croner RS. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am Coll Surg.* 2012; 214:377-8.
181. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, et al. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am Coll Surg.* 2011; 213:352-61.
182. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer.* 2002; 101:403-8.
183. Perea J, Cano JM, Rueda D, et al. Classifying early-onset colorectal cancer according to tumor location: new potential subcategories to explore. *Am J Cancer Res.* 2015; 5:2308-13.
184. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015; 21:1350-6.
185. Carballo L, Enríquez-Navascués JM, Saralegui Y, et al. Total pelvic exenteration for the treatment of advanced primary or recurrent pelvic neoplasia. *Cir Esp.* 2015; 93:174-80.
186. Perez-Villamil B, Romera-Lopez A, Hernandez-Prieto S, et al. Colon cancer molecular subtypes identified by expression profiling and associated to stroma, mucinous type and different clinical behavior. *BMC Cancer.* 2012; 12:260.
187. Perea J, Rueda D, Canal A, et al. Age at onset should be a major criterion for subclassification of colorectal cancer. *J Mol Diagn.* 2014; 16:116-26.

188. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol.* 2011;35:442-7.
189. Pajares JA, Perea J. Multiple primary colorectal cancer: Individual or familial predisposition? *World J Gastrointest Oncol.* 2015; 7:434-44.
190. Caro LE, Correa L, Canseco S, et al. Detection of polyps, adenomas, advanced adenomas and adenocarcinomas in patients between 45 and 49 years. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2014;44:223-8.
191. Zhang X, Li J. Era of universal testing of microsatellite instability in colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2013; 5:12-9.
192. Piñol V, Castells A, Andreu M, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA.* 2005; 293:1986-94.
193. Setaffy L, Langner C. Microsatellite instability in colorectal cancer: clinicopathological significance. *Pol J Pathol.* 2015; 66:203-18.
194. Nowak JA, Hornick JL. Molecular Evaluation of Colorectal Adenocarcinoma: Current Practice and Emerging Concepts. *Surg Pathol Clin.* 2016;9:427-39.
195. Niessen RC, Berends MJ, Wu Y, et al. Identification of mismatch repair gene mutations in young patients with colorectal cancer and in patients with multiple tumours associated with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut.* 2006; 55:1781-8.
196. Perea J, Alvaro E, Rodríguez Y, et al. Approach to early-onset colorectal cancer: clinicopathological, familial, molecular and immunohistochemical characteristics. *World J Gastroenterol.* 2010;16:3697-703.
197. Sugano K, Nakajima T, Sekine S, et al. Germline PMS2 mutation screened by mismatch repair protein immunohistochemistry of colorectal cancer in Japan. *Cancer Sci.* 2016; 107:1677-86.
198. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut.* 2009; 58:90-6.

199. Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011; 117:4623-32.
200. Kim JH, Bae JM, Cho NY, et al. Distinct features between MLH1-methylated and unmethylated colorectal carcinomas with the CpG island methylator phenotype: implications in the serrated neoplasia pathway. *Oncotarget*. 2016; 7:14095-111.
201. Holleccek B, Rossi S, Domenic A, Innos K, Minicozzi P, Francisci S, et al. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007 - Results from the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51:2158-68.
202. Lieu CH, Renfro LA, de Gramont A, et al. Association of age with survival in patients with metastatic colorectal cancer: analysis from the ARCAD Clinical Trials Program. *J Clin Oncol*. 2014;32:2975-84.
203. Cusack JC, Giacco GG, Cleary K, et al. Survival factors in 186 patients younger than 40 years old with colorectal adenocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 1996;183:105-12.
204. Li P, Xiao ZT, Braciak TA, et al. Impact of age and mismatch repair status on survival in colorectal cancer. *Cancer Med*. 2017; 6:975-81.
205. Kim TJ, Kim ER, Hong SN et al. Long-Term Outcome and Prognostic Factors of Sporadic Colorectal Cancer in Young Patients: A Large Institutional-Based Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3641.
206. Wang R, Wang MJ, Ping J. Clinicopathological Features and Survival Outcomes of Colorectal Cancer in Young Versus Elderly: A Population-Based Cohort Study of SEER 9 Registries Data (1988-2011). *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1402.
207. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, et al. Do young colon cancer patients have worse outcomes? *World J Surg*. 2004;28:558-62.
208. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138:2073-87.
209. Mohan HM, Ryan E, Balasubramanian I, et al. Microsatellite instability is associated with reduced disease specific survival in stage III colon cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42:1680-6.
210. Tougeron D, Sickersen G, Mouillet G, et al. Predictors of disease-free survival in colorectal cancer with microsatellite instability: An AGEO multicentre study. *Eur J Cancer*. 2015;51:925-34.

211. Lynch HT, Lanspa SJ, Snyder CL, et al. Microsatellite instability, disease-free survival and role of tumour infiltrating lymphocytes (Invited editorial on 'Predictors of disease-free survival in colorectal cancer with microsatellite instability: An AGEO multicenter study'). *Eur J Cancer*. 2015;51:922-4.
212. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:863-75.
213. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:213-8.
214. Sigurdson ER. Lymph node dissection: is it diagnostic or therapeutic? *J Clin Oncol*. 2003;21:965-7.
215. Huh JW, Kim YJ, Kim HR. Ratio of metastatic to resected lymph nodes as a prognostic factor in node-positive colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2640-6.
216. Peschard F, Frédérique P, Benoist S, et al. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann Surg*. 2008;248:1067-73.
217. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2005;23:8706-12.
218. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:200-6.
219. Marzouk O, Schofield J. Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2011;3:2767-810.
220. Nitsche U, Friess H, Agha A, et al. Prognosis of mucinous and signet-ring cell colorectal cancer in a population-based cohort. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142:2357-66.
221. Zhao M, Liu H, Tang Y, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors for patients with colorectal cancer who are 75 years and older. *Oncotarget*. 2017;8:80002-11.
222. Tan Y, Fu J, Li X, et al. A minor (<50%) signet-ring cell component associated with poor prognosis in colorectal cancer patients: a 26-year retrospective study in China. *PLoS One*. 2015;10:0121944.

223. Debusne H, Ceelen W. Mucinous differentiation in colorectal cancer: molecular, histological and clinical aspects. *Acta Chir Belg.* 2013;113:385-90.
224. Anderson JH, Hole D, McArdle CS. Elective versus emergency surgery for patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 1992;79:706-9.
225. McArdle CS, Hole DJ. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *Br J Surg.* 2004;91:605-9.
226. Lam AK, Chan SS, Leung M. Synchronous colorectal cancer: clinical, pathological and molecular implications. *World J Gastroenterol.* 2014;20:6815-20.
227. Chen HS, Sheen-Chen SM. Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:1093-9.
228. Guengerich FP. Cytochrome P450: advances and prospects. *FASEB J.* 1992;6:667-8.
229. Huang CS, Yang SH, Lin CC, et al. Synchronous and Metachronous Colorectal Cancers: Distinct Disease Entities or Different Disease Courses? *Hepatogastroenterology.* 2015;62:838-42.
230. Borda A, Martínez-Peñuela JM, Muñoz-Navas M, et al. Synchronous neoplastic lesions in colorectal cancer. An analysis of possible risk factors favouring presentation. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008; 100:139-45.
231. Halpern N, Goldberg Y, Kadouri L, et al. Clinical course and outcome of patients with high-level microsatellite instability cancers in a real-life setting: a retrospective analysis. *Onco Targets Ther.* 2017;10:1889-96.
232. Ward R, Meagher A, Tomlinson I et al. Microsatellite instability and the clinicopathological features of sporadic colorectal cancer. *Gut.* 2001;48:821-9.
233. Hemminki K, Sundquist J, Brandt A. Familial mortality and familial incidence in cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:712-8.
234. Giuseppe C, Antonella V. Role of family history and tumor location on prognosis of patients with colorectal cancer and synchronous metastases. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32:1069-72.
235. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Colon and rectum in AJCC Cancer staging manual 2010. *AJCC Cancer staging manual 7th edition.* 143–164.

IX. ANEXOS

ANEXO I: ENTREVISTA REALIZADA A LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.

NHC	
EDAD AL DIAGNÓSTICO.	
HISTORIA PERSONAL DE OTRO TUMOR	SI NO
COLONOSCOPIA PREVIA	SI NO
<u>ABUELOS MATERNOS</u>	
¿ANTECEDENTE DE CANCER? ¿QUÉ TIPO?	SI NO
¿FALLECIDOS? ¿CAUSA?	SI NO
EDAD AL DX.
<u>ABUELOS PATERNOS</u>	
¿ANTECEDENTE DE CANCER? ¿QUÉ TIPO?	SI NO
¿FALLECIDOS? ¿CAUSA?	SI NO
EDAD AL DX.
<u>PADRES</u>	
¿ANTECEDENTE DE CANCER? ¿QUÉ TIPO?	SI NO
¿FALLECIDOS? ¿CAUSA?	SI NO
EDAD AL DX.
<u>TIOS (MATERNOS/MATERNOS)</u>	
¿CUÁNTOS MATERNOS?
¿CUÁNTOS PATERNOS?
¿ANTECEDENTE DE CANCER? ¿QUÉ TIPO?	SI NO
¿FALLECIDOS? ¿CAUSA?	SI NO
EDAD AL DX.
<u>HERMANOS</u>	
¿CUÁNTOS?
¿ANTECEDENTE DE CANCER? ¿QUÉ TIPO?	SI NO
¿FALLECIDOS? ¿CAUSA?	SI NO
EDAD AL DX.

<u>PRIMOS (MATERNOS/PATERNOS)</u>	
¿CUÁNTOS MATERNOS?
¿CUÁNTOS PATERNOS?
¿ANTECEDENTE DE CANCER? ¿QUÉ TIPO?	SI NO
¿FALLECIDOS? CAUSA	SI NO
EDAD AL DX.
¿CONSENTIMIENTO INFORMADO?	SI NO
¿CONSEJO GENETICO?	SI NO
OBSERVACIONES	

ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO Y DOCUMENTO DE INFORMACIÓN A PACIENTES



CONSENTIMIENTO INFORMADO AL PACIENTE PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

TÍTULO DEL ESTUDIO:

Declaración de consentimiento informado

Yo, _____

He leído el folleto informativo que me han entregado.

He tenido la oportunidad de formular preguntas sobre el estudio y para todas ellas he recibido respuesta satisfactoria.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He recibido tiempo suficiente para sopesar mi participación.

He hablado con el Dr/a _____

Entiendo que la participación es voluntaria. Me entregarán un ejemplar firmado y fechado del presente documento.

Entiendo que puedo abandonar el estudio:

1. Cuando lo desee
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Por la presente certifico que accedo por voluntad propia a participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad o fármacos del estudio no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos, siempre y cuando no formen parte de los objetivos del estudio):

SI

NO

Fecha Nombre y firma del control

Fecha Nombre y Firma del Investigador

TÍTULO DEL ESTUDIO: CARACTERIZACIÓN DE LAS VIAS DE CARCINOGENESIS DEL CANCER COLORECTAL EN EL ADULTO JOVEN (MENORES DE 45 AÑOS)

CÓDIGO:

PROMOTOR:

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Eurne Álvaro Cifuentes. FEA del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. email:edurne.alvaro@salud.madrid.org. Teléfono: 91 191 80 00

CENTRO: Hospital Universitario Infanta Leonor

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo con la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**Actualización del tema a estudio:**

El Cáncer colorrectal (CCR) es ya la tercera variante más frecuente de cáncer en el mundo, así como la tercera causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. En España, a pesar de ser menores que las tasas promedio de Europa, la tendencia es a ir en aumento. La mayor parte del CCR ocurre predominantemente en pacientes mayores, con una edad media al diagnóstico de 60 a 70 años. El CCR de edad precoz de aparición presenta una frecuencia reducida, no alcanzando en ninguno caso el 10% de los mismos. El CCR hereditario más frecuente es el síndrome de Lynch, un síndrome hereditario caracterizado por un aumento en la incidencia de CCR en los pacientes que lo padecen, además de presentar mayor incidencia en el desarrollo de otros tumores (ovárico, endometrial, del epitelio urológico y hepatobiliar...)

El CCR en el adulto joven parece presentar características diferentes con respecto a aquellos casos que aparecen en población de más edad:

- Los tumores se presentan con mayor frecuencia a nivel del colon derecho.
- Son tumores menos diferenciados, productores de moco, y con mayor probabilidad de desarrollar varios tumores en el colon en el mismo momento e incluso años después. Otra de las características más destacable es el diagnóstico más tardío de la enfermedad, diagnosticándose así en fases más avanzadas de la enfermedad.

Objetivos:

El objetivo principal de este estudio es analizar a los pacientes con CCR que hayan sido diagnosticados de esta enfermedad a una edad menor o igual a 45 años para identificar las distintas vías por las que se produce el cáncer en estos sujetos a nivel genético y crear además distintas categorías dentro del CCR en jóvenes, describiendo las distintas características clínicas, anatómicas y familiares que cada grupo tiene. Como objetivo secundario es necesario identificar los casos con síndrome de Lynch dentro de todos estos pacientes, con el fin de poder diagnosticar a tiempo los posibles

tumores que desarrollen estos pacientes, así como para estudiar al resto de la familia del sujeto en cuestión. Realizaríamos además el análisis de la supervivencia en esta población a estudio, así como la identificación de los posibles factores pronósticos.

Justificación del estudio:

El estudiar las distintas vías genéticas posibles del CCR en los adultos jóvenes nos permite conocer de primera mano, las características anatómicas, clínicas y familiares de estos tumores. Es decir, nos permite conocer la forma más frecuente de presentación en el colon, así como el riesgo que existe de desarrollar un nuevo tumor en el colon o en otros órganos, de tal forma que permite hacer un seguimiento del paciente individual, según sean las necesidades del mismo. Además, nos permitiría diferenciar que casos son secundarios a enfermedades genéticas y que casos no. Así, en los casos en los que el cáncer desarrollado fuera de origen genético, podríamos estudiar y seguir así mismo a los familiares de dicho paciente, para ofrecerles un diagnóstico precoz de su enfermedad, intentando evitar que desarrollaran un cáncer colorrectal (mediante la realización precoz de colonoscopias que detectaran pólipos resecables mediante este procedimiento o realización de otras pruebas de imagen...)o en el supuesto de que ya lo tuvieran desarrollado, tratarlo en una fase más precoz, que permite curar dicha enfermedad y tener una supervivencia mayor a largo plazo.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El paciente que participe en este estudio no presentará riesgos por el hecho de participar en el mismo. Es posible que no se descubra ningún síndrome genético nuevo aunque permita conocer mejor aquellos ya descubiertos.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y el correspondiente Real Decreto 1720/07, que desarrolla la ley (normativa) manteniendo en todo momento la confidencialidad de los datos. De acuerdo con lo que establece la legislación

mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo con la legislación vigente.

Al firmar este documento de consentimiento, está dando su permiso para que esto ocurra, pero conforme a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, usted tiene el derecho a acceder a sus datos personales y a modificarlos, oponerse a ellos y cancelarlos, para lo cual puede dirigirse al investigador principal del estudio.

El médico del estudio tiene la responsabilidad de mantener un listado de códigos confidencial que permita vincular el número asignado al menor y el nombre. Dicha lista se mantendrá en un lugar seguro, con acceso restringido, para asegurar que podamos ponernos en contacto.

Si usted desea recibir información acerca de los resultados obtenidos en los cuestionarios entregados, puede solicitarlo dirigiéndose al Investigador Principal de este estudio.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ha de dirigirse al Investigador Principal: ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y puede exigir la destrucción de todos los datos identificables previamente retenidos para evitar la realización de nuevos análisis estadísticos.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto económico.

PREGUNTAS E INFORMACIÓN

Si usted tuviera alguna pregunta acerca del estudio o de los derechos de los pacientes, debe ponerse en contacto con el equipo investigador responsable del estudio, la Dra. Edurne Álvaro Cifuentes tratará de resolverle todas las dudas al respecto, llamando al nº teléfono 91 191 80 00. Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el paciente y una el investigador

Gracias por su participación.

Fdo: Dra. Edurne Álvaro Cifuentes. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario Infanta Leonor

ANEXO III: DOCUMENTO DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.



El Comité Ético de Investigación Clínica, en su reunión del 24 de febrero de 2014, Acta nº 03 / 2014, ha analizado el proyecto de investigación titulado:

“Caracterización de las vías de carcinogénesis del cáncer colorectal en el adulto joven (menores de 45 años)”

del que es Investigador Principal: **Eduarne Álvaro Cifuentes**

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este centro, ha decidido su aprobación provisional.

A handwritten signature in black ink, 'Fernando Díaz Otero', is written over a circular purple stamp. The stamp contains the text 'Comunidad de Madrid', 'HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN', and 'COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA'.

Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

Madrid, 25 de febrero de 2014

NOTA:

Para que el dictamen sea definitivo y tenga validez, una vez concedida la ayuda económica y antes de su inicio, deberá remitirse de nuevo al CEIC para su confirmación.