

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Análisis de los factores asociados a la presencia de carcinoma
invasivo en pacientes con adenomas avanzados o lesiones
serradas: el camino hacia una vigilancia personalizada**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Luisa Adán Merino

DIRECTORES

Mercedes Aldeguer Martínez

Carlos Pérez de Oteyza

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA
DE CARCINOMA INVASIVO EN PACIENTES CON ADENOMAS
AVANZADOS O LESIONES SERRADAS: EL CAMINO HACIA
UNA VIGILANCIA PERSONALIZADA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Luisa Adán Merino

Bajo la dirección de los doctores
Mercedes Aldeguer Martínez
Carlos Pérez de Oteyza

Madrid 2015

A mi familia

“Más se estima lo que con más trabajo se gana” (Aristóteles)

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	i
ABREVIATURAS	iii
RELACIÓN DE TABLAS	ix
RELACIÓN DE FIGURAS	xv
RESUMEN	xix
SUMMARY	xxvii
I. INTRODUCCIÓN	1
1. EL CÁNCER COLORRECTAL: GENERALIDADES	1
1.1 Epidemiología	1
1.2 Factores de riesgo.....	7
1.3 Diagnóstico y estadiaje.....	13
1.4 Tratamiento	19
1.5 Vigilancia	23
2. CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL	24
2.1 Clasificación del riesgo del cáncer colorrectal.....	24
2.2 Cribado en población de riesgo medio.....	27
2.3 Recomendaciones para el cribado poblacional de cáncer colorrectal en nuestro medio.....	37
3. POBLACIONES DE ALTO RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL.....	37
3.1 Cáncer colorrectal familiar.....	37
3.2 La enfermedad inflamatoria intestinal.....	42
3.3 Síndrome de Lynch	45
3.4 Poliposis colorrectales.....	56
4. PÓLIPOS COLORRECTALES	70
4.1 Concepto y clasificación	70

4.2 Historia natural	79
4.3 Tratamiento de los pólipos	81
4.4 Vigilancia postpolipectomía.....	85
4.5 Adenomas avanzados	91
5. VÍAS DE CARCINOGENESIS	93
5.1 Vía de inestabilidad cromosómica	93
5.2 Vía de inestabilidad de microsátélites	95
5.3 Vía Serrada.....	100
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	103
1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	103
2. OBJETIVOS	104
III. MATERIAL Y MÉTODOS	107
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	107
2. SELECCIÓN DE PACIENTES.....	107
2.1 Criterios de Inclusión	108
2.2 Criterios de exclusión.....	109
3. DEFINICIÓN DE VARIABLES	109
3.1 Variables clínicas	109
3.2 Variables relacionadas con la colonoscopia y sus hallazgos.....	111
3.3 Variable relacionadas con el tratamiento del pólipo o tumor.....	117
3.4 Variables histológicas	117
3.5 Otras variables.....	118
4. PROCEDIMIENTO ENDOSCÓPICO	118
5. PROCEDIMIENTO DE SELECCIÓN DE CASOS Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN	120
5.1 Método de selección de pacientes	120
5.2 Recogida de información clínica.....	120

5.3 Recogida de variables endoscópicas	121
6. ANÁLISIS HISTOLÓGICO	122
6.1 Tinción hematoxilina-eosina.....	122
6.2 Técnicas de inmunohistoquímica para evaluar la expresión de las proteínas del sistema reparador de ADN	123
6.3 Detección de la mutación somática del gen BRAF.....	127
7. ANÁLISIS DE LAS MUTACIONES GERMINALES DE LOS GENES REPARADORES DE ADN.....	129
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	130
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	130
9.1 Fase descriptiva.....	130
9.2 Fase Analítica.....	130
IV. RESULTADOS.....	133
1. RESULTADOS GLOBALES.....	133
1.1 Adenomas avanzados o lesiones serradas	133
1.1.1. Características clínicas	133
1.1.2 Características endoscópicas	141
1.1.3 Características de los pólipos	145
1.1.4 Valor sérico del CEA.....	153
1.1.5 Características del cáncer colorrectal asociado	153
1.1.6 Análisis inmunohistoquímico de las proteínas del sistema reparador de ADN	161
1.2 Pólipos no avanzados	168
1.2.1 Características clínicas	168
1.2.2 Características de los pólipos	169
1.2.3 Características del cáncer colorrectal asociado	170
2. ANÁLISIS COMPARATIVO	172
2.1. Análisis de factores asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pólipos.....	172

2.1.1 Factores asociados a la presencia de carcinoma invasivo en adenomas avanzados y lesiones serradas	172
2.1.2 Factores asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pólipos no avanzados.....	181
2.1.3 Factores asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pólipos en general	183
2.1.4 Factores diferenciales asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pacientes con adenomas avanzados/lesiones serradas y pacientes con pólipos no avanzados.....	185
2.2 Evaluación la vía de carcinogénesis implicada en función de la lesión precursora asociada	188
2.3 Asociación de adenomas avanzados y lesiones serradas.....	191
2.4 Características anatomoclínicas y moleculares en función de la localización del pólipo	198
2.4.1 Diferencias entre adenomas avanzados o lesiones serradas proximales y distales	198
2.4.2. Factores asociados a la presencia de CCR en pacientes con pólipos distales	205
2.5 Factores relacionados con la presencia de adenomas avanzados o lesiones serradas no detectadas previamente o recurrentes.....	218
2.5.1 Factores relacionados con la presencia de adenomas avanzados o lesiones serradas en pacientes con colonoscopia previa.....	218
2.5.2 Factores asociados a presencia de pólipos en pacientes con historia personal de pólipos.....	224
2.6 Factores asociados a la presencia de componente avanzado en adenomas subcentimétricos	226
2.6.1 Diferencias entre los adenomas avanzados pequeños y grandes.....	227
2.6.2 Factores relacionados con histología avanzada en pólipos subcentimétricos	231
2.7 Diferencias entre Adenomas avanzados o lesiones serradas y pólipos no avanzados.....	233
2.7.1 Características diferenciales generales entre los adenomas avanzados o lesiones serradas y los pólipos no avanzados	233

2.7.2 Características diferenciales entre los adenomas avanzados o lesiones serradas y los pólipos no avanzados no asociados a CCR.....	235
V. DISCUSIÓN	237
1. DISCUSIÓN DE RESULTADOS GLOBALES	237
1.1 Tasa de detección de adenomas.....	237
1.1.1 Proporción de adenomas avanzados	238
1.1.2 Proporción de lesiones serradas.....	240
1.2 Características clínicas	241
1.2.1 Características demográficas	241
1.2.2 Antecedentes personales.....	244
1.2.3 Antecedentes familiares.....	246
1.3 Características endoscópicas.....	247
1.3.1 Motivo de indicación	247
1.3.2 Grado de limpieza colónica	247
1.3.3 Demora en la realización de la colonoscopia	248
1.4 Características de los pólipos	249
1.4.1 Características generales.....	249
1.4.2 Características histológicas.....	251
1.4.3 Valor del CEA	254
1.5 Características del CCR asociado.....	255
2. ANÁLISIS COMPARATIVO	257
2.1 Factores asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pólipos	257
2.1.1 Factores asociados a la presencia de carcinoma invasivo en adenomas avanzados y lesiones serradas	257
2.1.2 Factores asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pólipos no avanzados y en pólipos en general	263
2.1.3 Factores diferenciales asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pacientes con adenomas avanzados/lesiones serradas y pacientes con pólipos no avanzados.....	264

2.2 Asociación entre la disfunción del sistema reparador de ADN en adenomas avanzados o lesiones serradas y la presencia de CCR	266
2.2.1 Factores influyentes en la alteración de las proteínas del sistema reparador de ADN en adenomas esporádicos	267
2.2.2 Factores influyentes en la alteración de las proteínas del sistema reparador de ADN en adenomas de pacientes con síndrome de Lynch.....	271
2.2.3 Factores influyentes en la alteración de las proteínas del sistema reparador de ADN en las lesiones serradas	273
2.3 Evaluación la vía de carcinogénesis implicada en función de la lesión precursora asociada	275
2.4 Asociación de adenomas avanzados y lesiones serradas.....	278
2.5 Características anatomoclínicas y moleculares en función de la localización del pólipo	281
2.5.1 Diferencias entre adenomas avanzados o lesiones serradas proximales y distales	281
2.5.2 Factores asociados a la presencia de CCR en pacientes con pólipos distales	283
2.6 Factores relacionados con la presencia de adenomas avanzados o lesiones serradas no detectadas previamente o recurrentes.....	286
2.7 Factores asociados a la presencia de componente avanzado en adenomas subcentimétricos	291
2.8 Diferencias entre adenomas avanzados o lesiones serradas y pólipos no avanzados	295
VI. CONCLUSIONES.....	297
VII. BIBLIOGRAFIA	301
ANEXO A: Consentimiento informado para realización de análisis inmunohistoquímico del sistema reparador de ADN en adenomas avanzados	331
ANEXO B: Dictamen del comité ético de investigación clínica.....	333

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que me han ayudado a que finalmente este trabajo vea la luz. Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento:

A mis directores de tesis:

A la Dra Mercedes Aldeguer por su entusiasmo, motivación y dedicación en la dirección de este trabajo; por su cercanía, calidad humana y, sobretodo, por su confianza y apoyo incondicional

Al Dr Carlos Pérez de Oteyza, por sus sabios y acertados consejos, por su disponibilidad y respaldo; por su ayuda constante y desinteresada.

A mis compañeros, por su tolerancia, cariño y por crear un ambiente de trabajo de unidad y armonía.

A Ana Burdaspal, por la realización del estudio inmunohistoquímico de forma voluntaria y entregada.

A M^a Teresa de la Torre, por su paciencia y ayuda en el manejo de las referencias bibliográficas.

A todos los que han contribuido a mi formación: a los profesores de la facultad de Medicina; a los adjuntos que con tanta paciencia me enseñaron durante mi etapa de residencia; al resto de facultativos que me han acompañado y aportado tanto en estos primeros años de mi etapa profesional.

A mi familia, por la confianza depositada en mí desde el principio; por recordarme y demostrarme que con esfuerzo y constancia todo es posible. Sin vosotros nada de esto hubiera sido posible.

A mi marido, por su comprensión y ánimo infundido desde el comienzo de este trabajo. Por su cariño, escucha y entrega diaria. Por hacer posible el proyecto más importante de nuestra vida.

A mi hijo, por entender, a pesar de su corta edad, que no haya podido dedicarle todo el tiempo deseado; por su alegría, simpatía y ternura; por existir.

ABREVIATURAS

A

- A: adenina
- AA: adenomas avanzados
- AAS: ácido acetil salicílico
- ACF: Focos de criptas aberrantes (*aberrant crypt focus*)
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- AEG: Asociación Española de Gastroenterología
- AINEs: anti-inflamatorios no esteroideos
- AJCC: Comité Americano del cáncer (*The American Joint Committee on Cancer's*)
- APC: gen de la poliposis adenomatosa colónica (*adenomatous poliposis coli*)
- ARN: ácido ribonucleico
- ASA: Asociación Americana Anestesiología (*American Society of Anesthetics*)
- ASCO: Sociedad Americana de Oncología (*The American Society of Clinical Oncology*)
- ASS: adenoma serrado sésil
- AST: adenoma serrado tradicional

B

- BMPR1A: Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 1A

C

- C.: categoría
- CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipósico
- CCI: Centro Cochrane Iberoamericano
- CCR: cáncer colorrectal
- CD: colon derecho
- CEA: antígeno carcinoembrionario
- CEP: colangitis esclerosante primaria
- CIMP: fenotipo metilador de las islas CpG
- Colono-TC: colonoscopia virtual por tomografía computarizada

- CpG: pares de citosina y guanina enlazados por fosfatos
- CU: Colitis ulcerosa

D

- DAB: diaminobenciclina
- DAG: displasia de alto grado
- DBG: displasia de bajo grado
- DDC : *deleted in colorectal carcinoma*
- DE: desviación estándar
- dl: decilitro

E

- EC: enfermedad de Crohn
- ECA: ensayo clínico aleatorizado
- EEUU: Estados Unidos
- *EGFR*: receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*)
- EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- ESGAR: Sociedad Europea de radiología abdominal y gastrointestinal (*European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*)
- ESGE: Sociedad Europea de endoscopia digestiva (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*)
- ESMO: Sociedad Europea de Oncología (*The European Society for Medical Oncology*)
- EURECCA: registro Europeo en el tratamiento del cáncer (*European Registration of Cancer Care*)

F

- FCA: focos de criptas aberrantes
- FIT: Test Inmunoquímico Fecal para hemoglobina (*Fecal Immunochemical test for hemoglobin*)
- FM: fenotipo metilador

- FOLFOX: 5-Fluoruracilo, leucovorín y oxaliplatino
- FPG: familiar de primer grado
- FSG : familiar de segundo grado
- FTG: familiar de tercer grado

G

- g: gramo
- GR: grado de recomendación
- Gr.: grande

H

- H: hombre
- Hb: Hemoglobina

I

- ICr: inestabilidad cromosómica
- IC: intervalo de confianza
- IGFBP7 : proteína de unión al factor de crecimiento semejante a la insulina (insulin-like growth factor-binding protein 7)
- IMH: inmunohistoquímica
- IMS: inestabilidad de microsatélites

K

- K-RAS : *Kirsten-rat-sarcoma2 viral oncogene homolog*

L

- LNH: linfoma no Hodgkin
- LOH : pérdida de heterocigosidad (*Loss Of Heterozygosity*)
- LS: lesiones serradas
- LST: pólipos planos de extensión lateral (*laterally spreading tumours*)

M

- M: mujer
- mg: miligramos
- mi-ARN: micro-ARN
- MLH1: human MutL homolog 1
- MMR: sistema de reparación de los errores de emparejamiento de ADN (*mismatch repair*)
- MSH2: mutS homolog 2
- MSH6: mutS homolog 6
- MSI-H: inestabilidad de microsatélites alta (*microsatellite instability-high*)
- MSI-L: inestabilidad de microsatélites baja (*microsatellite instability-low*)
- MSS: tumor estable (*microsatellite stable*)

N

- NCCN: National Comprehensive Cancer Network
- NBI: imagen de banda estrecha (*Narrow-band imaging*)
- ND: no disponible
- NE: Nivel de evidencia
- ng: nanogramo

O

- OMS: organización mundial de la salud
- OR: Odds Ratio

P

- PAF: poliposis adenomatosa familiar
- PAFA: poliposis adenomatosa familiar atenuada
- PAM: Poliposis asociada al gen MYH
- PCR: reacción en cadena de la polimerasa
- PET: tomografía por emisión de positrones
- PH: Pólipo hiperplásico
- PHCC: Pólipo hiperplásico de células caliciformes

- PHMV: Pólipo hiperplásico microvesicular
- PI3K: fosfatidilinositol 3 kinasa
- PMS2: postmeiotic segregation increased 2
- PTEN: Phosphatase And Tensin Homolog

R

- RR: riesgo relativo

S

- SEED: Sociedad Española de Endoscopia Digestiva
- SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results
- semFYC: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
- SL: síndrome de Lynch
- SMAD4: *mothers against decapentaplegic, drosophila homolog of, 4*
- SNC: sistema nervioso central
- SOH-Q: test químicos de SOH
- SOH: sangre oculta en heces
- SPJ: Síndrome de Peutz Jeghers
- SPS: síndrome de poliposis serrada
- STK 11: Serina-treonina proteína quinasa

T

- T: timina
- TC: tomografía computarizada
- TDA: tasa de detección de adenomas
- TGF- β : factor de crecimiento beta

U

- USMSTF : The United States Multi-Society Task Force
- USPSTF: United States Preventive Services Task Force

V

- VL: con componente vellositario

X

- XELOX: oxaliplatino y capecitabina

µg: microgramos

5-FU: 5- Fluoruracilo

RELACIÓN DE TABLAS

Tabla I.1. Recomendaciones sobre la prevención primaria de CCR.....	13
Tabla I.2. Estadiaje del CCR según el sistema AJCC/TNM.....	18
Tabla I.3. Supervivencia a los 5 años en el cáncer de colon y en el cáncer de recto en función del estadio.....	19
Tabla I.4. Parámetros recomendados en el informe anatomopatológico en el CCR....	20
Tabla I.5. Diferencias de las pruebas de SOH químicas e inmunológicas.....	31
Tabla I.6. Riesgo de CCR en función del número de familiares afectos, grado de parentesco, edad al diagnóstico del familiar afecto y localización del tumor.....	39
Tabla I.7. Criterios de Ámsterdam I y Ámsterdam II para el diagnóstico de síndrome de Lynch.....	46
Tabla I.8. Criterios de Bethesda para el diagnóstico de síndrome de Lynch.....	47
Tabla I.9. Sensibilidad y Especificidad de las diferentes métodos diagnósticos del síndrome de Lynch.....	49
Tabla I.10. Recomendaciones de cribado en el síndrome de Lynch.....	55
Tabla I.11. Tipos de pólipos y poliposis asociadas.....	56
Tabla I.12. Clasificación de Spigelman de los adenomas duodenales en la poliposis adenomatosa familiar.....	59
Tabla I.13. Cribado de manifestaciones extraintestinales en la poliposis adenomatosa familiar.....	60
Tabla I.14. Clasificación morfológica de los pólipos según la sociedad Japonesa para el estudio del CCR.....	71
Tabla I.15. Nominación de lesiones neoplásicas de colon según distintas clasificaciones.....	76
Tabla I.16. Clasificación de Haggitt para el nivel de invasión de las lesiones polipoideas.....	83
Tabla I.17. Indicaciones para la resección endoscópica del CCR temprano.....	85
Tabla I.18. Recomendaciones en la vigilancia de las lesiones serradas.....	89
Tabla I.19. Propuesta de estratificación de riesgo y recomendaciones en pacientes con adenomas y pólipos serrados.....	90
Tabla I.20. Posibles patrones de inmunohistoquímica y su interpretación	

Tabla I.20. Posibles patrones de inmunohistoquímica y su interpretación.....	97
Tabla III.1. Anticuerpos, clones y proveedores utilizados para realizar la técnica de inmunohistoquímica.....	125
Tabla IV.1. Edad media al diagnóstico del pólipo y distribución por sexos.....	134
Tabla IV.2. Hábito tabáquico o consumo de AINEs.....	136
Tabla IV.3. Antecedentes de CCR y edad media al diagnóstico.....	137
Tabla IV.4. Antecedentes de pólipos.....	138
Tabla IV.5. Antecedentes de colonoscopias.....	139
Tabla IV.6. Aplicación de sedación, ámbito y demora de realización de colonoscopia.....	145
Tabla IV.7. Demora de colonoscopia en función del motivo de indicación.....	145
Tabla IV.8. Características endoscópicas de los adenomas avanzados y lesiones serradas.....	146
Tabla IV.9. Localización de los adenomas avanzados y lesiones serradas por segmentos del colon.....	148
Tabla IV.10. Características histológicas de los adenomas avanzados.....	150
Tabla IV.11. Estadaje del CCR asociado a adenomas avanzados o lesiones serradas.....	156
Tabla IV.12. Estadaje del CCR asociado a adenomas avanzados o lesiones serradas en pacientes asintomáticos y sintomáticos.....	157
Tabla IV.13. Diferencias clínicas entre los pacientes con antecedentes de CCR y con presencia de CCR sincrónico.....	159
Tabla IV.14. Diferencias en las características de los pólipos entre los pacientes con antecedentes de CCR y con presencia de CCR sincrónico.....	160
Tabla IV.15. Diferencias entre las características del tumor anterior o sincrónico....	161
Tabla IV.16. Características clínicas de los pacientes con pólipos sobre los que se realizó inmunohistoquímica.....	162
Tabla IV.17. Características del pólipo y tumor asociado en pacientes con pólipos sobre los que se realiza inmunohistoquímica.....	163
Tabla IV.18. Pacientes con síndrome de Lynch con estudio inmunohistoquímico sobre el pólipo.....	165

Tabla IV.19. Pacientes con estudio inmunohistoquímico sobre el pólipo y tumor, con pérdida de expresión proteica en el tumor.....	167
Tabla IV.20. Características de los pacientes con estudio inmunohistoquímico sobre el tumor normal.....	168
Tabla IV.21. Antecedentes personales de pacientes con pólipos no avanzados.....	169
Tabla IV.22. Estadiaje del CCR asociado a pólipos no avanzados.....	171
Tabla IV.23. Características de los pacientes con estudio inmunohistoquímico sobre el tumor asociado a pólipos no avanzados.....	171
Tabla IV.24. Riesgo de CCR asociado en pacientes con adenomas avanzados o lesiones serradas.....	172
Tabla IV.25. Diferencias de edad y sexo entre pacientes con AA/LS asociados a CCR y AA/LS no asociados a CCR.....	173
Tabla IV.26. Diferencias en los antecedentes personales y familiares entre pacientes con AA/LS asociados a CCR y AA/LS no asociados a CCR.....	174
Tabla IV.27. Comparación de las características endoscópicas entre pacientes con AA/LS asociados a CCR y AA/LS no asociados a CCR.....	175
Tabla IV.28. Comparación de las características generales de AA/LS asociados a CCR y AA/LS no asociados a CCR.....	176
Tabla IV.29. Comparación de las características histológicas entre AA/LS asociados a CCR y AA/LS no asociados a CCR.....	177
Tabla IV.30. Realización de colonoscopias previas en pacientes con AA/LS con antecedente de CCR y pacientes con AA/LS no asociados a CCR.....	178
Tabla IV.31. Diferencias en antecedentes de pólipos entre pacientes con AA/LS con historia personal de CCR y pacientes con AA/LS no asociados a CCR.....	179
Tabla IV.32. Principales variables asociadas a CCR en pacientes con AA y LS en el análisis univariante.....	180
Tabla IV.33. Factores asociados a la presencia de CCR en pacientes con AA y LS..	180
Tabla IV.34. Comparación de pacientes con pólipos no avanzados asociados a CCR y pacientes con pólipos no avanzados no asociados a CCR.....	182
Tabla IV.35. Factores asociados a la presencia de CCR en pacientes con pólipos no avanzados.....	183
Tabla IV.36. Comparación de pacientes con pólipos asociados a CCR y pacientes con pólipos no asociados a CCR.....	184

Tabla IV.37. Factores asociados a la presencia de CCR en pacientes con pólipos....	185
Tabla IV.38. Comparación entre pacientes con AA/LS y pólipos no avanzados asociados a CCR.....	186
Tabla IV.39. Diferencias entre el CCR asociado a AA/LS y pólipos no avanzados...	187
Tabla IV.40. Porcentaje de adenomas convencionales y LS asociadas a CCR.....	188
Tabla IV.41. Diferencias entre adenomas convencionales y LS asociadas a CCR....	189
Tabla IV.42. Diferencias de las características del CCR en función del tipo de pólipo asociado.....	190
Tabla IV.43. Factores asociados a la presencia de CCR en adenomas convencionales.....	191
Tabla IV.44. Diferencias demográficas entre pacientes con LS asociadas a AA sincrónicos y pacientes con LS no asociadas a AA sincrónicos.....	192
Tabla IV.45. Diferencias en los antecedentes personales y familiares en pacientes con LS asociadas a AA sincrónicos y pacientes con LS no asociadas a AA sincrónicos...	193
Tabla IV.46. Comparación de características endoscópicas en LS asociadas a AA sincrónicos y LS no asociadas a AA sincrónicos.....	194
Tabla IV.47. Comparación de características generales de las LS asociadas a AA sincrónicos y las LS no asociadas a AA sincrónicos.....	195
Tabla IV.48. Diferencias histológicas entre las LS asociadas a AA sincrónicos y las LS no asociadas a AA sincrónicos.....	196
Tabla IV.49. Diferencias entre el CCR asociado a LS con AA sincrónicos y el CCR asociado a LS sin AA sincrónicos.....	197
Tabla IV.50. Relación entre LS y AA sincrónicos en función de tamaño y localización.....	197
Tabla IV.51. Diferencias demográficas entre pacientes con AA/LS proximales y pacientes con AA/LS distales.....	198
Tabla IV.52. Diferencias en antecedentes personales y familiares entre pacientes con AA/LS proximales y AA/LS distales.....	199
Tabla IV.53. Diferencias en las características endoscópicas de AA/LS proximales y AA/LS distales.....	200
Tabla IV.54. Diferencias en las características generales de los AA/LS distales y AA/LS proximales.....	201

Tabla IV.55. Diferencias histológicas entre los AA/LS distales y los AA/LS proximales.....	202
Tabla IV.56. Diferencias del CCR asociado a AA/LS distales y los CCR asociados a AA/LS proximales.....	203
Tabla IV.57. Resumen de las variables asociadas a la localización del pólipo.....	204
Tabla IV.58. Factores demográficos asociados a la presencia de CCR en pacientes con AA/LS distales.....	205
Tabla IV.59. Antecedentes personales y familiares relacionados con la presencia de CCR en AA/LS distales.....	206
Tabla IV.60. Factores endoscópicos asociados a CCR en AA/LS distales.....	207
Tabla IV.61. Características generales de los AA/LS distales asociados a CCR.....	208
Tabla IV.62. Factores histológicos de CCR en AA/LS distales.....	209
Tabla: IV.63. Características del tumor asociado a AA/LS distales.....	210
Tabla IV.64. Resumen de factores asociados a la presencia de CCR en pacientes con AA/LS distales.....	211
Tabla IV.65. Relación entre la localización del tumor y de los AA/LS.....	211
Tabla IV.66. Factores demográficos asociados a la presencia de CCR proximal en pacientes con AA/LS distales.....	212
Tabla IV.67. Antecedentes personales y familiares relacionados con la presencia de CCR proximal en AA/LS distales.....	213
Tabla IV.68. Factores endoscópicos asociados a la presencia de CCR proximal en AA/LS distales.....	214
Tabla IV.69. Características generales de los AA/LS distales asociados a CCR proximal.....	215
Tabla IV.70. Características del CCR proximal asociado a AA/LS distales.....	216
Tabla IV.71. Factores asociados a la presencia de CCR en pólipos no avanzados distales.....	217
Tabla IV.72. Características de los pacientes con AA o LS con colonoscopia previa.....	219
Tabla IV.73. Diferencias en pacientes con AA/LS y pólipos no avanzados con colonoscopia previa.....	221
Tabla IV.74. Diferencias en el estadio del CCR en pacientes con AA/LS y pólipos no avanzados con colonoscopia previa.....	222

Tabla IV.75. Tasa de crecimiento en AA/SL y tasa de AA/LS detectados al mes....	223
Tabla IV.76. Factores asociados a la presencia de AA o LS no detectadas previamente.....	224
Tabla IV.77. Factores asociados a la presencia de pólipos en pacientes con antecedentes de pólipos.....	225
Tabla IV.78. Diferencias en el estadio del CCR en pacientes con antecedentes de pólipos y sin antecedentes de pólipos.....	226
Tabla IV.79. Diferencias demográficas entre pacientes con AA pequeños y AA grandes.....	227
Tabla IV.80. Diferencias entre los antecedentes personales y familiares de pacientes con AA pequeños y AA grandes.....	228
Tabla IV.81. Diferencias endoscópicas e histológicas de los AA pequeños y AA grandes.....	229
Tabla IV.82. Diferencias en el CCR asociados a AA pequeños y grandes.....	230
Tabla IV.83. Resumen de variables relacionadas con AA grandes.....	231
Tabla IV.84. Diferencias entre AA pequeños y pólipos no avanzados.....	232
Tabla IV.85. Factores de riesgo de AA subcentimétricos.....	233
Tabla IV.86. Diferencias entre AA/LS y pólipos no avanzados.....	234
Tabla IV.87. Diferencias entre AA/LS y pólipos no avanzados no asociados a CCR.....	235

RELACIÓN DE FIGURAS

Figura I.1. Tasa estandarizada por edad de incidencia de CCR en Europa.....	2
Figura I.2. Mortalidad por CCR por comunidad autónoma en el quinquenio 2002-2006.....	4
Figura I.3. Incidencia en ambos sexos de los tumores más frecuentes.....	5
Figura I.4. Evolución anual de la mortalidad por cáncer de colon en hombres y mujeres en la comunidad de Madrid.....	6
Figura I.5. Tasa ajustada de mortalidad por cáncer de colon en la Comunidad de Madrid. Comparativa con España y la Unión Europea.....	7
Figura I.6. Imagen de un enema opaco y colonoscopia que demuestran la presencia de una neoplasia de colon.....	14
Figura I.7. Clasificación del riesgo de CCR.....	26
Figura I.8. Imagen de enema opaco en la que se visualiza lesión polipoidea de gran tamaño en sigma.....	35
Figura I.9. Imágenes de colono-TC que muestran un pólipo sésil de 25 mm y otros dos pólipos sesiles subcentimétricos.....	36
Figura I.10. Cribado en pacientes con antecedentes familiares de CCR.....	41
Figura I.11. Recomendaciones sobre la vigilancia en pacientes con EII.....	44
Figura I.12. Estrategia tradicional para el diagnóstico de síndrome de Lynch.....	51
Figura I.13. Estrategia Universal para el diagnóstico de síndrome de Lynch.....	53
Figura I.14. Algoritmo para el diagnóstico genético en las poliposis atenuadas.....	62
Figura I.15. Imagen de pólipo plano con extensión lateral tipo granular.....	71
Figura I.16. Clasificación endoscópica de París de las lesiones neoplásicas superficiales gastrointestinales.....	72
Figura I.17. Imágenes endoscópicas de pólipo pediculado (a), sésil (b), semipediculado (c), y plano (d).....	73
Figura I.18. Cortes histológico que muestran un adenoma tubular (a y b) y uno veloso (c y d).....	74
Figura I.19. Cortes histológicos que muestran un pólipo hiperplásico (a) y un adenoma serrado sesil(b).....	78

Figura I.20. Esquema de la clasificación de Haggitt en pólipos pediculados y sésiles.....	83
Figura I.21. Esquema de la clasificación de Kikuchi de invasión de la submucosa en el CCR temprano.....	84
Figura I.22. Secuencia de transformación de adenoma a carcinoma en la vía de inestabilidad cromosómica.....	95
Figura I.23. Esquema de las diferentes vías serradas de carcinogénesis.....	102
Figura III.1. Estructura de la población de referencia del Hospital Infanta Leonor...	108
Figura III.2. Interpretación de los resultados con el método inmunocromatográfico visual rápido FOB MonlabTest®.....	113
Figura III.3. Adenocarcinoma de intestino grueso, con expresión conservada en las células neoplásicas de las proteínas MLH1 (a), MSH2 (b), MSH6 (c) y PMS2 (d)....	126
Figura III.4. Procedimiento para la detección de mutación BRAF V600E mediante el método cobas® 4800.....	127
Figura IV.1. Nacionalidad de los pacientes.....	135
Figura IV.2. Distribución por país de los pacientes nacidos en el extranjero.....	135
Figura IV.3. Distribución por comunidad autónoma en los pacientes nacidos en España.....	136
Figura IV.4. Distribución de los tumores extracolónicos.....	140
Figura IV.5. Antecedentes familiares de CCR.....	140
Figura IV.6. Antecedentes familiares con criterios clínicos de síndrome hereditario.....	141
Figura IV.7. Motivo de indicación de la colonoscopia.....	142
Figura IV.8. Distribución de motivo de indicación entre pacientes sintomáticos.....	142
Figura IV.9. Distribución de motivo de indicación entre pacientes asintomáticos....	143
Figura IV.10. Grado de limpieza colónica.....	144
Figura IV.11. Distribución de grado limpieza según el tipo de pólipo.....	144
Figura IV.12. Localización del adenoma avanzado o lesión serrada.....	147
Figura IV.13. Localización por segmentos de los adenomas en global (adenomas avanzados y lesiones serradas).....	147
Figura IV.14. Tamaño medio de los adenomas avanzados o lesiones serradas.....	148

Figura IV.15. a) Imagen endoscópica de pólipo sésil mayor de 10 mm; b) Adenoma túbulo-velloso con displasia de bajo grado (HE 4x).....	149
Figura IV.16. Pólipo adenomatoso con displasia grave. Pedículo y base libres. a) HE 4x; b) HE 10x.....	149
Figura IV.17. Pólipo adenovelloso con un foco de adenocarcinoma in situ (Nivel 0 de Haggitt). a) HE 4x; b) HE 10x.....	150
Figura IV.18. Distribución de los criterios de inclusión en los adenomas avanzados.....	151
Figura IV.19. Distribución de los criterios de inclusión en las lesiones serradas.....	152
Figura IV.20. Tipo de tratamiento del adenoma avanzado y lesión serrada.....	152
Figura IV.21. Adenomas avanzados y lesiones serradas asociadas a CCR.....	154
Figura IV.22. Localización del CCR asociado.....	154
Figura IV.23. Localización por segmentos del CCR.....	155
Figura IV.24. Tratamiento local del CCR asociado.....	158
Figura IV.25. Tratamiento complementario al tratamiento local del tumor.....	158
Figura IV.26. Pólipo adenovelloso con displasia de bajo grado en la que se objetiva expresión conservada de MLH-1 (a) y MSH-2 (b).....	164
Figura IV.27. Mucosa de intestino grueso con transformación adenomatosa superficial con displasia de alto grado y pérdida de positividad para MSH-2.....	165
Figura IV.28. Adenocarcinoma de intestino grueso, con pérdida de expresión de la proteína MLH1 en las células neoplásicas.....	167
Figura IV.29. Localización del pólipo no avanzado.....	170
Figura IV.30. Localización de los AA/LS y pólipos no avanzados no detectados previamente.....	221

RESUMEN

TÍTULO:

Análisis de los factores asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pacientes con adenomas avanzados o lesiones serradas: el camino hacia una vigilancia personalizada.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una entidad de extraordinaria importancia por su elevada incidencia y morbimortalidad. En España representa el tumor más frecuente si se consideran hombres y mujeres en conjunto, y constituye la segunda causa de fallecimiento por cáncer. A pesar de todo ello, el CCR es prevenible, ya que la mayoría de ellos se desarrollan a partir de lesiones precursoras, los adenomas, y disponemos de técnicas eficaces, como es la polipectomía endoscópica, para la detección y tratamiento de éstas.

Existen tres vías de carcinogénesis. En la vía de inestabilidad cromosómica el factor iniciador es la pérdida del gen supresor de tumores APC al que seguiría una cadena de mutaciones de otros oncogenes. La vía de inestabilidad de microsatélites es la producida por alteración en el sistema reparador de ADN que corrige los errores de emparejamiento producidos durante la replicación. En estas dos vías la lesión precursora se considera el adenoma. Finalmente, la vía serrada es debida a la inactivación transcripcional mediante la metilación de las islas CpG (pares de citosina y guanina) promotoras de genes supresores de tumores. Esta vía surgiría de una lesión precursora diferente que es la lesión serrada.

La presencia de pólipos es frecuente en la población general pero tan sólo un pequeño porcentaje progresan a cáncer. Esto se debe a que no todos los pólipos tienen el mismo riesgo de degeneración maligna.

El concepto de adenomas avanzados (AA) engloba a los pólipos mayores de un centímetro, los que presentan displasia de alto grado o componente vellositario. Éstos son considerados como grupos de alto riesgo según las guías de vigilancia postpolipectomía ya que son los que tienen una mayor probabilidad de sufrir una transformación a cáncer. La detección y resección de AA se asocia además con una reducción adicional de la incidencia de CCR.

Por otra parte, las lesiones serradas (LS) comprenden un grupo heterogéneo de pólipos que comparten como característica común la presencia de una arquitectura en “dientes de sierra” en el epitelio de la cripta, con o sin displasia. Dentro de este grupo se incluyen los pólipos hiperplásicos (PH), los adenomas o pólipos serrados sésiles (ASS) y los adenomas serrados tradicionales (AST). Estos pólipos no sólo constituyen las lesiones precursoras de CCR por la serrada sino que los PH grandes (mayores de 10 mm) o proximales son considerados de mayor riesgo por su posible asociación con neoplasias avanzadas.

Por ello, los mecanismos de prevención del CCR deben ir dirigidos fundamentalmente a detectar de manera temprana estos pólipos con mayor riesgo de progresión a cáncer.

En este contexto, la búsqueda e identificación de nuevos factores clínicos, histológicos o moleculares de estos pólipos asociados a una mayor probabilidad de CCR permitirá optimizar las estrategias de prevención y abre las puertas hacia una vigilancia más individualizada. Con esto propósito diseñamos el presente estudio

OBJETIVOS

El objetivo principal de nuestro trabajo es evaluar los factores clínicos, histológicos o moleculares asociados a la presencia de cáncer invasivo en pacientes con adenomas avanzados y pólipos serrados.

Así mismo, se establecen unos objetivos secundarios que pretenden:

- 1) Determinar la asociación de disfunción del sistema reparador de ADN en AA y LS con la presencia de CCR.
- 2) Evaluar la utilidad de investigar dicha disfunción en adenomas para identificar pacientes con síndromes de Lynch.
- 3) Deducir la vía de carcinogénesis implicada en función de la lesión precursora asociada.
- 4) Valorar la asociación de pólipos serrados y adenomas avanzados.
- 5) Evaluar las características relacionadas con la presencia de CCR en AA/LS distales.
- 6) Identificar los posibles factores asociados a AA/LS no detectados en colonoscopias previas.
- 7) Definir los factores relacionados con la presencia de adenomas avanzados subcentimétricos.
- 8) Comparar los AA/LS con los pólipos no avanzados

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio analítico y observacional en el que se seleccionan prospectivamente todos los pacientes atendidos en el Hospital Infanta Leonor a los que tras la realización de una colonoscopia o durante la cirugía de un neoplasia maligna de colon o de recto se les identifique y reseque un pólipo de colon (adenomas avanzados, lesiones serradas y

pólipo no avanzados) durante el periodo comprendido entre el 1 de Septiembre del 2013 y 30 de Septiembre del 2014.

Posteriormente se comparan la variables clínicas, endoscópicas, morfológicas, histológicas y moleculares entre los pacientes con pólipos asociados a CCR (anterior o sincrónico) y los pacientes con pólipos no asociados a CCR. En una subpoblación de 120 AA o LS se analiza la existencia de alteración en el sistema reparador de ADN mediante técnicas de inmunohistoquímica.

RESULTADOS

De 4143 colonoscopias realizadas en el periodo de estudio, en 1111 se reseca al menos un adenoma, lo que supone una tasa de detección de adenomas (TDA) del 26.8%. La distribución por sexos muestra una mayor frecuencia de hombres (N= 638, 57.4%) que de mujeres (n=473, 42.6%). La edad media (\pm desviación estándar) fue de 64.8 (+13.4) años. En 381 (34.3%) se detectaron AA/LS y en 730 (65.7%) se resecaron adenomas no avanzados (ANA).

De los AA/LS, 66 (17.3%) se asocian a CCR, ya sea anterior (47%) o sincrónico (53%). De los ANA, 97 (13.3%) se asocian a CCR. Cabe resaltar la baja frecuencia de estadios avanzados de los CCR asociado a AA/LS y pólipos no avanzados (6.1% y 9.5 % con estadio IV respectivamente).

Los factores independientes asociados a la presencia de CCR en pacientes con AA/LS fueron la edad mayor de 65 años (odds ratio [OR] 1.15, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.05-1.26, $p=0.002$) así como el sexo masculino (OR 8.59, IC del 95% 1.09-67.9, $p=0.041$). Así mismo destaca que los pacientes con antecedentes de CCR desarrollan AA/LS de forma más precoz que los pacientes sin antecedentes de CCR (1.5 vs 2.3 años, $p=0.001$).

Si comparamos los pacientes con ANA asociados o no a CCR se obtienen diferencias significativas en la edad (71.5 vs 63.2 años, $p < 0.001$), el sexo (72.2% vs 55.6% hombres, $p=0.002$) y el antecedente de pólipos (60.8% vs 36.2%, $p < 0.001$).

En la subpoblación de 120 AA/LS en los que se realizó IMH, sólo uno presentó pérdida de expresión de MSH2. Se trata de un paciente varón de 45 años con antecedentes familiares de CCR que cumplía criterios de Ámsterdam. El estudio genético posterior permitió confirmar el diagnóstico de síndrome de Lynch.

Para deducir la vía de carcinogénesis en función de la lesión precursora asociada, se comparan todos los CCR asociados a LS con los CCR asociados a adenomas. A diferencia de las LS, la edad ≥ 65 años se asoció con la presencia de CCR y adenomas convencionales (OR 9.26 ; IC del 95%, 2.63-32.6).

En la evaluación de la asociación de LS con AA, se obtiene que los pólipos serrados grandes (≥ 10 mm) o proximales se asociaron con mayor frecuencia a AA ($p < 0.001$). El tamaño de los pólipos serrados ($p < 0.001$) y el número de pólipos sincrónicos ($p = 0.005$) fueron factores relacionados con la presencia de AA sincrónicos.

Al comparar los AA/LS distales con los AA/LS proximales, se encuentra que los AA/LS proximales son con mayor frecuencia sésiles (77.5 % vs 46.7%, $p < 0.001$), pequeños (10.4 mm vs 13.5 mm, $p = 0.001$) y tienen mayor probabilidad de presentar displasia de alto grado (36% vs 23.4%, $p = 0.006$).

De los 199 pacientes con AA/LS distales, 36 (18.1%) se asocian a CCR de los cuales 13 (6.5%) son proximales. De los CCR proximales, un 59.1% se asociaron a AA/LS distales. La edad ≥ 65 años (OR 2.75; IC del 95% 1.07-7.06, $p = 0.036$) fue un factor independiente asociado a la presencia de CCR en AA/LS distales. Mientras que los factores relacionados con la presencia de CCR proximal fueron la edad (74.2 vs 66.3,

p=0.043) y el hábito tabáquico (46.2% vs 17.6%, p=0.023). No se encontró ningún PH distal grande (≥ 10 mm) asociado a CCR.

Cuando se evalúan los factores de riesgo asociados a la presencia de adenomas no detectados en colonoscopias previas, obtenemos que de 484 pacientes que se han realizado colonoscopia en los últimos cinco años, 133 (27.5%) tienen AA o LS en la colonoscopia guía actual. La localización proximal (OR 2.56; IC del 95%, 1.63-4.02; $p < 0.001$) y la presencia de múltiples pólipos sincrónicos (OR 1.27, IC del 95%, 1.15-1.41; $p < 0.001$) fueron factores independientes de AA/LS no detectados en colonoscopias previas. La tasa de crecimiento de los AA (0.792 mm/mes) fue mayor que la de las LS (0.42 mm/mes, $p=0.03$).

Por otra parte, los factores relacionados con el antecedente de pólipos fueron el sexo masculino (63.5% vs 50.6%, $p < 0.001$) y la presencia de múltiples (≥ 3) pólipos sincrónicos (43.3% vs 22.5%, $p < 0.001$).

En el análisis de los factores de riesgo de adenomas avanzados subcentimétricos encontramos que de los 275 AA, 64 (23.3%) eran menores de 10 mm. El antecedente de pólipos (39.1% vs 22.3%, $p=0.007$), AA (23.4% vs 12.8%, $p=0.038$) o CCR (69.2% vs 38.5%, $p=0.026$) fueron los factores asociados.

Cuando comparamos AA pequeños con el resto de pólipos subcentimétricos, obtenemos que la presencia de pólipos sincrónicos es un factor de riesgo independiente de histología avanzada (displasia de alto grado o componente vellositario) en pólipos pequeños (OR 2.77; IC del 95% ,1.64-4.65, $p < 0.001$). Además, la edad media fue superior en los AA subcentimétricos (67.6 vs 64.3, $p=0.027$).

Al comparar AA/LS (n=381) con ANA (n=730), destaca que la localización proximal (47.8% vs 41.1%, $p < 0.001$) y la presencia de múltiples pólipos sincrónicos (47.8% vs 30.8%, $p < 0.001$) fueron más frecuentes en los AA/LS que en los ANA.

CONCLUSIONES

- Dentro de los pacientes con adenomas avanzados o lesiones serradas, es posible identificar aquellos con mayor probabilidad de asociarse a CCR, lo cual permitirá establecer unos criterios de vigilancia más dirigidos y personalizados. La edad superior a los 65 años y el sexo masculino constituyen factores independientes asociados a CCR en pacientes con AA/LS.
- En los pacientes con antecedente de CCR el desarrollo de adenomas avanzados o lesiones serradas se produce con mayor rapidez, lo cual podría indicar que estos pacientes están sometidos a una carcinogénesis acelerada o presentan una predisposición individual al desarrollo más precoz de lesiones avanzadas.
- La alteración en el sistema reparador de ADN en los adenomas esporádicos no se asocia la presencia de CCR en nuestro estudio. No obstante, su determinación sobre mucosa normal o a nivel glandular, puede resultar prometedora como marcador de riesgo para el desarrollo de pólipos o CCR.
- La realización de inmunohistoquímica (IMH) en los adenomas para evaluar la expresión de las proteínas del sistema reparador de ADN, no es una estrategia útil para identificar pacientes con síndrome de Lynch. Sin embargo pudiera tener mayor utilidad en pacientes jóvenes con antecedentes familiares de CCR en los que se cumplan criterios de Ámsterdam. Por otra parte, dada la buena correlación entre los resultados de la IMH sobre el pólipo y las mutaciones germinales, un resultado alterado en la IMH puede servir directamente para el estudio genético, mientras que un resultado negativo debe ser interpretado con cautela y no permite excluir el diagnóstico de síndrome de Lynch.
- Si consideramos las LS como predictores de la vía metiladora, la edad precoz es un factor asociado a dicha vía.

- Las LS grandes (≥ 10 mm) y proximales se asociaron con mayor frecuencia a AA.
- Casi la mitad de los pacientes con CCR proximal no tenía asociado un AA o LS distal, lo que remarca la importancia de posibles tumores no detectados en técnicas basadas exclusivamente en la exploración del colon izquierdo. Los factores relacionados con el CCR proximal en AA o LS distales fueron la edad y el tabaco.
- Los AA y LS no detectados en colonoscopias previas suelen estar localizados en el colon proximal y se asocian a la presencia de múltiples pólipos sincrónicos. Esto se puede deber en parte a que los AA/LS del colon derecho son con mayor frecuencia sesiles o planos y de menor tamaño que los distales y, por lo tanto, es más fácil que pasen desapercibidos durante la endoscopia. Dichos hechos pueden contribuir a que la colonoscopia sea un método menos eficaz en la prevención del CCR proximal y a que los CCR de intervalo sean más frecuentes en dicha localización.
- Un porcentaje importante de adenomas avanzados son subcentimétricos. La edad y la presencia de pólipos sincrónicos son factores asociados a histología avanzada en pólipos pequeños.
- Los AA o LS se localizan con más frecuencia en el colon proximal y tienen más pólipos sincrónicos que los adenomas no avanzados.

SUMMARY

TITLE:

Analysis of the factors associated with the presence of invasive carcinoma in patients with advanced adenomas or serrated lesions: the way to a personalized surveillance.

BACKGROUND

Colorectal cancer (CRC) is a disease of extraordinary importance because of its high incidence, morbidity and mortality.

It is the most common malignant tumor in Spain when men and women are considered together and the second leading cause of cancer-related death. However CRC is a perfectly preventable tumor because most of them develop from adenomas and we have effective techniques, as endoscopic polypectomy, for their detection and treatment.

There are three molecular pathways to CRC. The chromosomal instability pathway starts with the loss of the tumor suppressor gene APC which is followed by mutational events in other oncogenes. Microsatellites instability pathway is driven by mutations in one of the DNA mismatch repair genes. In both pathways, the adenoma is the precursor lesion. Finally, the serrated pathway is driven by CpG (cytosine-phosphate-guanine) island hypermethylation-induced silencing of tumor suppressor genes. In this case the serrated polyp is the precursor lesion.

The presence of polyps is common in the general population but only a small percentage progress to cancer. This is because there are characteristics within the polyp that confer a higher malignant potential.

Advanced adenomas (AA) are defined as one centimeter or larger adenomas or adenomas with villous features or high-grade dysplasia. In the guidelines for

colonoscopic surveillance after polypectomy, AA are considered as a high risk group because they are most likely to develop into cancer. The detection and removal of AA is associated with a further reduction in cancer incidence.

On the other hand, the serrated polyps (SP) are a heterogenous family of polyps which demonstrate “sawtoothed” features in the crypt epithelium, with or without displasia. The SP have three mayor subtypes termed as hyperplastic polyps (HP), sessile serrated adenoma/polyp (SSA/SSP) and traditional serrated adenoma (TSA). Not only SP are the precursor lesion in serrated pathway but also large HP (< 10 mm) or proximal HP are thought to be related to advanced neoplasia.

Therefore, the CRC prevention strategies must be aimed primarily at early detection of these polyps with increased risk of progression to cancer.

In this context, the search in these polyps for new clinical, histological and molecular factors related to a higher probability of association with CCR, will optimize prevention strategies and opens the door to a more individualized surveillance. For this purpose we designed the present study.

OBJECTIVES

The main objective of the present study is to evaluate the clinical, pathologic and molecular features that are associated with invasive cancer in patients with advanced adenomas or serrated lesions.

Another secondary objectives are:

- 1) To determine the association between mismatch repair defect in AA or SP with the presence of invasive carcinoma.
- 2) To evaluate the utility of immunohistochemical for mismatch repair protein expression in adenomas to identify Lynch syndrome subjects.

- 3) To deduce the carcinogenesis pathway involved in function of the precursor lesion associated.
- 4) To assess the association between SP and AA.
- 5) To evaluate the factors associated with the presence of CRC in distal AA/SP.
- 6) To identify the factors related to miss adenomas.
- 7) To define the risk factors for subcentimetric advanced adenomas.
- 8) To compare AA/SP and non-advanced adenomas (NAA).

MATERIAL AND METHODS

A prospective, observational, analytic study was conducted

It included all patients attended in Infanta Leonor Hospital who underwent a colonoscopy at our medical department or a CRC-surgery between September 1, 2013 and September 30, 2014. Eligible criteria include the presence of non-advanced adenoma (NAA), advanced adenoma (AA) or serrated polyps (SP).

Then the clinical, endoscopic, morphological, histological and molecular features are compared between patients with polyps associated with previous or synchronous CRC and patients with solitary polyps that were not associated with CRC.

We performed immunohistochemical (IMH) for the mismatch repair proteins in 120 advanced adenomas or serrated lesions.

RESULTS

A total of 1111 colonic polyps were removed in 4143 colonoscopies, with an adenoma detection rate (ADR) of 26.8%. There were more men (n= 638, 57.4%) than women (n=473,42.6%). The mean (\pm standard deviation) age was 64.8 (\pm 13.4) years). AA or SP were diagnosed in 381 (34.3%) patients and NAA in 730 (65.7%) patients. Sixty-six

AA/SP (17.3%) were associated with a previous (n=31) or synchronous CRC (n=35), whereas that 97 (13.3%) NAA were associated with CRC. The tumor staging were advanced in a minority of CRC associated with adenomas (6.1% and 9.5% in AA/SP or in NAA respectively).

The age ≥ 65 years old (odds ratio [OR]: 1.15, 95% confidence interval [CI], 1.05-1.26, p=0.002) and the male sex (OR 8.59, 95% CI:1.09-67.9, p=0.041) were found to be independent predictive factors for CRC in patients with AA/SP by multivariate analysis. The patients with a personal history of CRC develop AA/SP more early than the patients without previous CRC (1.5 vs 2.3 years, p=0.001).

When we compare NAN with and without CRC, we identify significant differences with respect to age (71.5 vs 63.2 años, p < 0.001), men gender men (72.2% vs 55.6%, p=0.002) and history of polyps (60.8% vs 36.2%, p< 0.001).

Only one of the 120 AA/SP available for IMH testing revealed loss of MSH2. He was a 45 years-old patient with a family history of colorectal cancer belonged to Amsterdam criteria. Then a pathogenic germline mutation was identified so Lynch syndrome was confirmed.

To deduce the pathway of carcinogenesis based on the precursor lesion associated, we compare CRC with adenomas and CRC with SP. The elder age (≥ 65 years old) was associated with CRC and adenomas (OR 9.26, 95% CI, 2.63-32.6, p=0.001).

In the evaluation of the association of SP and AA, we find that large (≥ 10 mm) or proximal SP were associated more often with AA (p< 0.001). The size of SP (p< 0.001) and the number of synchronous polyps (p=0.005) were also factors related to the presence of AA.

When we compare proximal and distal AA/SP, we find that proximal AA/SP are more often sessile (77.5 % vs 46.7%, $p < 0.001$), smaller (10.4 mm vs 13.5 mm, $p = 0.001$) and have more frequently high-grade dysplasia (HGD) (36% vs 23.4%, $p = 0.006$).

Among 199 patients with distal AA/SP, 36 (18.1%) were associated with CRC and 13 (6.5%) were proximal CRC. The independent factors related to CRC in distal AA/SP were the age ≥ 65 years old (OR 2.75, 95% CI, 1.07-7.06; $p = 0.036$), and a previous colonoscopy (OR 3.96, 95% CI, 1.71-9.18; $p = 0.001$). Whereas the factors related to proximal CRC in distal AA/SP were the age (74.2 vs 66.3, $p = 0.043$) and the smoking (46.2% vs 17.6%, $p = 0.023$) respectively. No distal large (≥ 10 mm) HP were associated with CRC.

We also evaluate the risk factors related to miss adenomas. From 484 patients that have undergone a previous colonoscopy within the last five years, 133 (27.5%) have AA or SP in the current colonoscopy. The proximal location (OR 2.56, 95% CI 1.63-4.02; $p < 0.001$) and the presence of multiple synchronous polyps (OR 1.27 95% CI, 1.15-1.41; $p < 0.001$) were independent risks factors for AA/SP undetected at prior colonoscopy. The growth rate of AA (0.792 mm/month) was higher than SP (0.42 mm/month, $p = 0.03$).

On the other hand, if we compare patients with and without personal history of polyps, we find that the first ones are more often men (63.5% vs 50.6%, $p < 0.001$) and tend to have multiple (≥ 3) synchronous polyps (43.3% vs 22.5%, $p < 0.001$).

In the evaluation of the risk factors for advanced adenoma within subcentimetric polyps, we find 64 (23.3%) subcentimetric among advanced adenomas ($n = 275$). The personal history of polyps (39.1% vs 22.3%, $p = 0.007$), advanced adenomas (23.4% vs 12.8%, $p = 0.038$) or CRC (69.2% vs 38.5%, $p = 0.026$) were factors related to subcentimetric advanced adenomas. When we compare small advanced adenomas with the rest of

subcentimetric polyps, we find that the presence of synchronous polyps is an independent risk factor of advanced histology (HGD or villous component) in small polyps (OR 2.77; 95% CI, 1.64-4.65, $p < 0.001$). Also, the average age was higher in subcentimetric advanced adenomas (67.6 vs 64.3, $p = 0.027$).

Finally when we compare AA/SP ($n = 381$) with NAN ($n = 730$), we find that proximal location (47.8% vs 41.1%, $p < 0.001$) and the presence of multiple synchronous polyps (47.8% vs 30.8%, $p < 0.001$) were more likely in AA/SP.

CONCLUSIONS

- In patients with advanced adenoma (AA) or serrated polyps (SP), it is possible to identify a subgroup which is more likely to be associated with colorectal cancer. These results have potential implication on establishing criteria for a more targeted and personalized surveillance. The age and the male sex are independent risk factors for CRC in patients with AA/SP.
- In patients with a history of CRC, the development of AA or SP is faster. It may indicate that these patients have an accelerated carcinogenesis or have an individual predisposition to develop early advanced lesions.
- Loss of mismatch repair protein expression in adenomas is not associated with CRC, however immunohistochemical (IMH) for the mismatch repair proteins in gland level or normal mucosa may be promising as a marker of risk for developing polyps or CRC.
- Immunostaining for defective mismatch repair protein in adenomas is not an effective strategy to identify Lynch syndrome subjects. However, the yield of this IMH testing might be more useful in young patients with a family history of colorectal cancer belonged to Amsterdam criteria. Given the good correlation

between the results of the IMH on the polyp and the germinal mutations, an altered IMH result can be used directly for the genetic study, while a negative result should be interpreted cautiously because the diagnosis of Lynch syndrome can not be excluded.

- If we consider the presence of SP as evidence of serrated pathway, the younger age is a factor related to this carcinogenesis pathway.
- Large (≥ 10 mm) or proximal SP are associated with the presence of AA.
- Nearly half of patients with proximal CRC did not have any distal AA or SP. This highlights the importance of possible tumors undetected based exclusively on the left colon exploration techniques. The factors related to proximal CRC in distal AA/SP were the age and the smoking.
- Miss adenomas were related to proximal location and multiple synchronous polyps. One reason may be that proximal AA/SP are more often flat or sessile, smaller and have most frequently high-grade dysplasia (HGD) than distal ones. This may partly explain that the colonoscopy is a less effective method for preventing proximal CCR and that the interval CRCs are more likely to arise in the right colon.
- Subcentimetric advanced adenomas are not uncommon. The age and the presence of synchronous polyps are factors related to advanced histology in small polyps.
- AA or SP are more frequent in proximal colon and have more synchronous polyps than NAA.

I. INTRODUCCIÓN

1. EL CÁNCER COLORRECTAL: GENERALIDADES

1.1 Epidemiología

El cáncer colorrectal (CCR) es una entidad de extraordinaria importancia y constituye un problema de salud pública en los países industrializados, tanto por su elevada incidencia como por su mortalidad.

A nivel mundial, el CCR es el tercer tumor más frecuente y la cuarta causa de fallecimiento por cáncer con más de 600000 defunciones al año(1). Australia, Nueva Zelanda, Estados Unidos (EEUU), Canadá y Europa son las áreas con mayor incidencia, con casi el doble de las cifras registradas en América del Sur y Asia (con la excepción de Japón). Durante el año 2008 se diagnosticaron 1200000 casos nuevos de CCR en el mundo y en los próximos decenios se estima que la incidencia aumente hasta superar los 2200000 casos anuales (2). Sin embargo, en países como EEUU, donde ya se han establecidos medidas de cribado, la incidencia y la mortalidad ha disminuido en los últimos años (3). En el registro de Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) de los Estados Unidos el número nuevo de casos diagnosticados de CCR ha disminuido una media de 3.1% cada año en los últimos 10 años mientras que la tasa de supervivencia a los 5 años ha mejorado desde el 48.6% registrada en 1975 hasta el 66.5% registrados en el 2007 (4). Este aumento en la supervivencia ha sido atribuido a una combinación de varios factores incluyendo unos hábitos dietéticos más equilibrados (5), una mayor amplitud en los programas de cribado (6) y un avance en los tratamientos (7).

Con respecto a Europa, la situación es parecida. El CCR constituye el 13% de todos los

tumores, es el tercero más frecuente después del de mama y próstata y la segunda causa de muerte después del de pulmón (8). Durante el año 2012 en Europa se han diagnosticado 342137 nuevos casos de CCR (casi 1000 pacientes por día) (9).

Hay una variación considerable entre los diferentes países de la Unión Europea. La mayor incidencia entre hombres se observa en Europa Central como Eslovaquia, Hungría o República Checa en contraste con las bajas tasas vistas en Grecia y Chipre. Entre las mujeres, Dinamarca y los Países Bajos presentaron la mayor tasa de incidencia mientras que Grecia y Finlandia registraron las tasas más bajas. España, con una incidencia anual ajustada por edad de 48.9/100000 habitantes, estaría por encima de la media Europea que presenta una tasa de 43.5/1000000 (10).

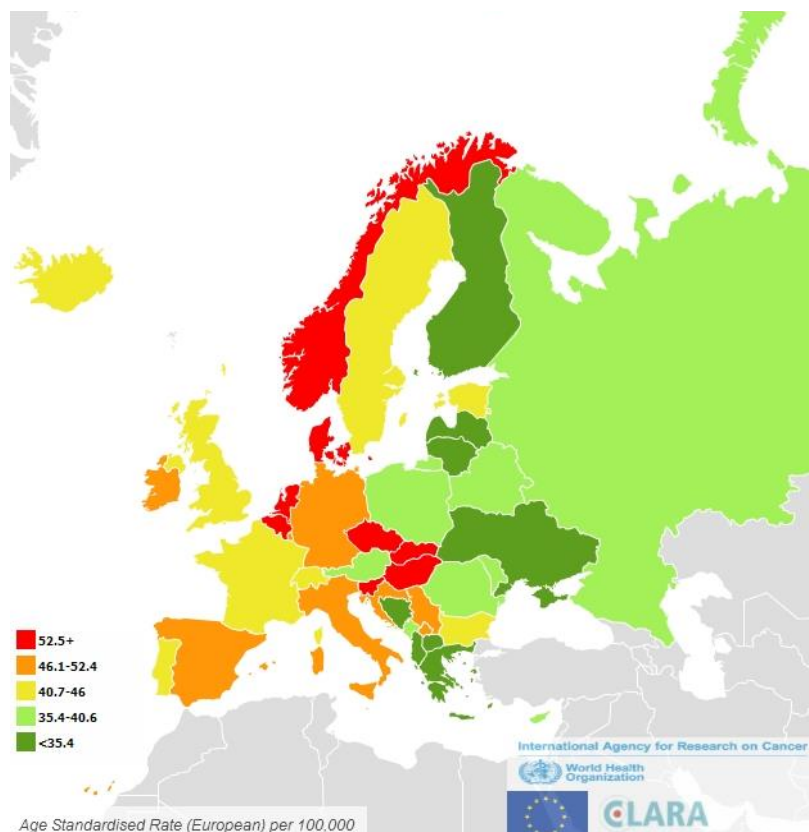


Figura I.1. Tasa estandarizada por edad de incidencia de CCR en Europa. Obtenido del Observatorio de Cáncer Europeo (11).

En el mayor estudio poblacional de supervivencia de pacientes con cáncer en Europa (12) se objetiva como entre los países incluidos en el mismo, la supervivencia por cáncer de colon ha ido mejorando de forma marcada. Desde 1980 hasta el 2007 la supervivencia a 5 años ascendió del 51% al 59% en el norte de Europa, del 52% al 62% en los registros de Europa del Este y del 45 al 58.5% en los registros del sur de Europa. Dicho estudio sitúa la supervivencia a 5 años en España en 57.1% (Intervalo de confianza, IC, del 95%, 56.1-58.1), dato muy parecido al de la media Europea (57%, IC del 95, 56.8-57.3). En las mujeres la supervivencia relativa fue un 2% mejor que en los hombres en todos los registros. La mejoría en la supervivencia fue más marcada en los pacientes con enfermedad no metastásica. Para los pacientes con cáncer de recto la supervivencia media europea a 5 años estandarizada por edad fue del 55.8% (IC del 95%, 55.5-56.1). Los pacientes de Europa central y del norte tuvieron mayor supervivencia y los de Europa Oriental registraron las tasas de menor supervivencia. España, con una supervivencia del 56.4% (IC del 95%, 55-57.7) supera en esta ocasión a la media Europea.

En España, el CCR es el tumor más frecuente si se consideran ambos sexos y constituye la segunda causa de fallecimiento por cáncer, después del cáncer de pulmón (13).

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, durante el año 2013 se produjeron en España 390419 defunciones, entre las cuales los tumores fueron la segunda causa más frecuente (111021 defunciones) después de las enfermedades del sistema circulatorio. Por sexo, los tumores fueron la primera causa de muerte en los hombres (tasa de 295.2 fallecidos por cada 100000 habitantes) y la segunda en mujeres (con tasa de 183.1 por cada 100000 habitantes) (14).

Entre los tumores, los responsables de mayor mortalidad fueron el cáncer de pulmón y el de colon con un aumento del 0.8 y 0.7 % respectivamente con respecto al 2012. El cáncer de colon fue responsable del fallecimiento de 11850 (14) personas lo que supone cerca de 228 muertes por semana.

Las comunidades autónomas con mayor tasa de mortalidad secundaria a esta entidad fueron por orden Asturias, País vasco, Galicia, Castilla-León, La Rioja y Cataluña. Mientras que las que obtuvieron menor tasa de mortalidad fueron Ceuta, Melilla y Castilla-La Mancha (13), como se puede ver en la figura I.2.

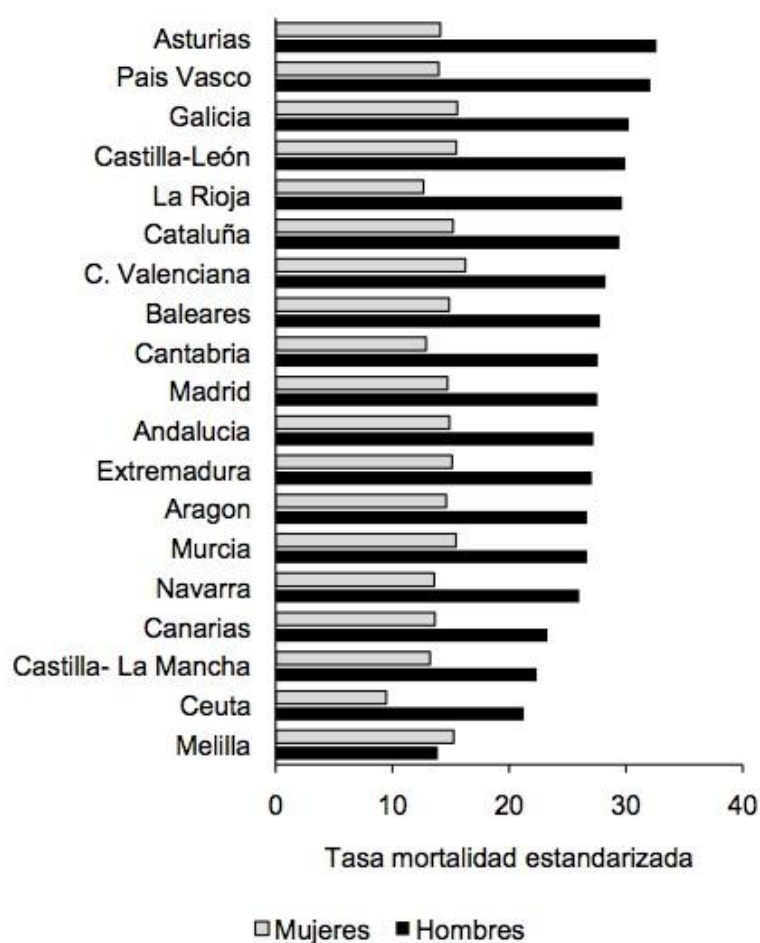


Figura I.2. Mortalidad por CCR por comunidad autónoma en el quinquenio 2002-2006 (13)

Con respecto a la incidencia en España, durante el año 2002 el número nuevo de casos diagnosticados fue de 21964 (13), durante el 2007 fue de 21963 y cinco años después, en el 2012 la incidencia ha sido de 32240 nuevos casos con una tasa ajustada de 33.1 (15).

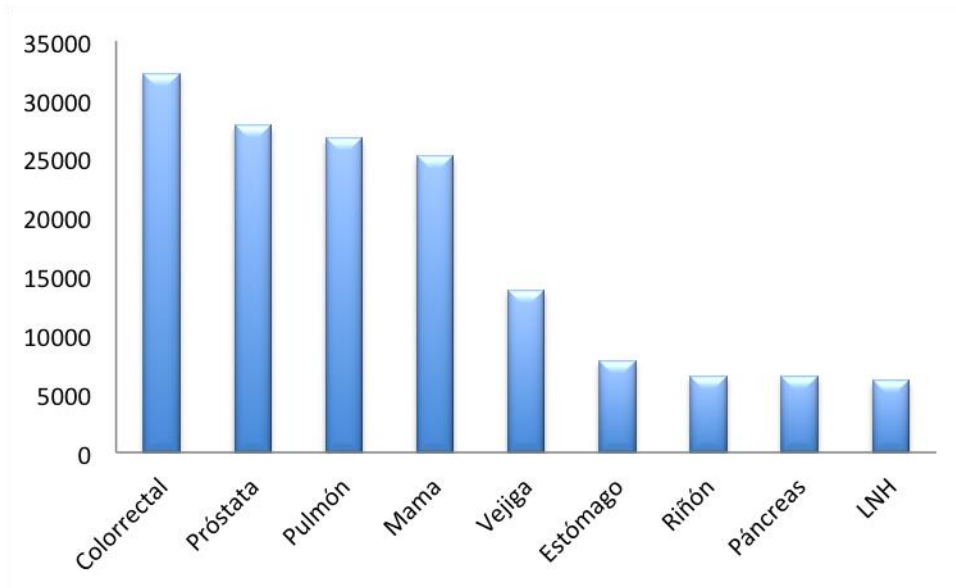


Figura I.3. Incidencia en ambos sexos de los tumores más frecuentes. (Datos obtenidos de (15)).

* LNH: linfoma no Hodgkin

El aumento de la incidencia no ha ido paralelo al de la mortalidad. De hecho desde 1998 se ha registrado un punto de cambio con descenso en las tasas de mortalidad de -0.39 en hombres (IC 95%, -0.70, -0.08) y de -1.51 en mujeres (IC 95%, -1.82, -1.20) (16).

El notable aumento en la incidencia puede ser atribuido a cambios dietéticos, con mayor consumo de carnes rojas y procesadas y menor ingesta de fibra (17). Pero sin duda, un factor fundamental es el acceso cada vez mayor a la endoscopia. De hecho, la

divergencia vista entre incidencia y mortalidad se explica por un aumento en la supervivencia donde el factor primordial es la detección precoz.

En cuanto a la prevalencia a los 5 años, el CCR ocupa el tercer lugar con 89705 casos, después del cáncer de mama y próstata (18).

De forma paralela, en la Comunidad de Madrid, tras años de empeoramiento, desde mediados de los años 90 se observa que la tasa de mortalidad por cáncer de colon ha tendido a estabilizarse e incluso a descender levemente. Las últimas cifras de fallecidos en el 2012 son de 1051 hombres (14.4% de la mortalidad por cáncer) y 721 mujeres (14.5% de la mortalidad por cáncer) (19).

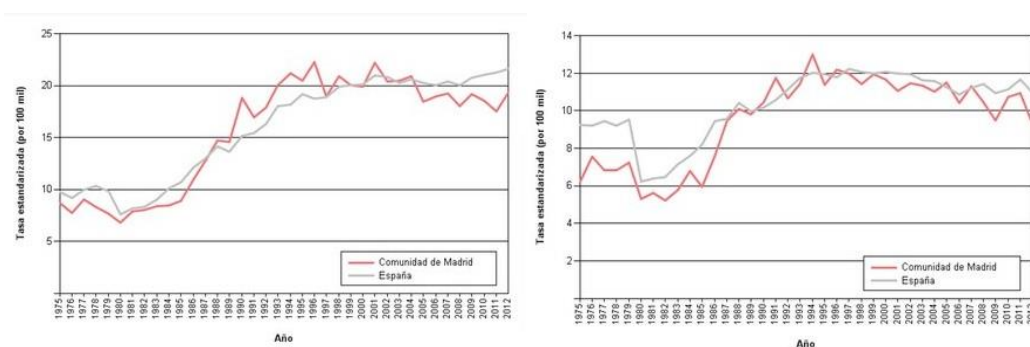


Figura I.4. Evolución anual de la mortalidad por cáncer de colon en hombres (izquierda) y mujeres (derecha) en la comunidad de Madrid (19).

La tasa de mortalidad estandarizada por cáncer de colon es de 13.8 por cada 100000 habitantes, mayor que la europea pero mejor que el promedio de España (19). En la figura I.5 se presentan las tasas de mortalidad estandarizadas por edad por cáncer de colon: la más alta, la más baja, la de la media de 27 países de la Unión Europea, España y la de la Comunidad de Madrid. Se representa también una distribución del mismo indicador por NUTS2 (nomenclatura de unidades territoriales estadísticas) en donde aparece destacada en rojo la Comunidad de Madrid.

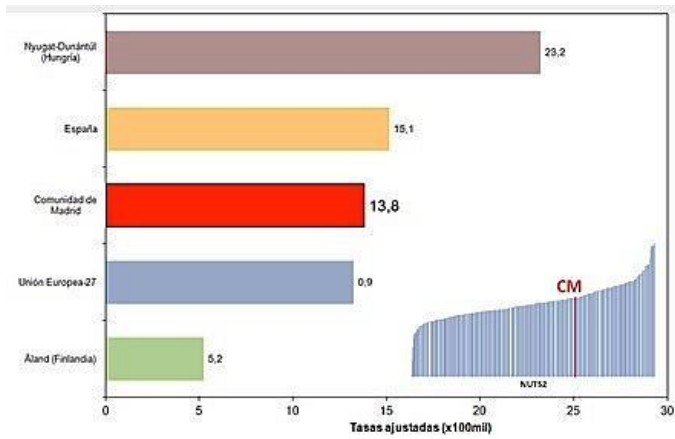


Figura I.5. Tasa ajustada de mortalidad por cáncer de colon en la Comunidad de Madrid. Comparativa con España y la Unión Europea (19).

Con todo lo expuesto se puede inferir que el CCR es un tumor de gran impacto a nivel local, nacional y mundial, con una tasa de incidencia en aumento, donde las medidas de prevención y detección precoz juegan un papel fundamental para el aumento de la supervivencia de esta entidad.

1.2 Factores de riesgo

El CCR es el resultado de una combinación de factores genéticos y ambientales.

Entre los factores ambientales, la dieta parece jugar un papel fundamental como se pone de manifiesto en la variación de la incidencia de CCR entre países con hábitos dietéticos diferentes. Así, la incidencia de CCR entre los japoneses que han emigrado y adoptado estilos dietéticos occidentales es mayor que en los japoneses que viven en Japón (20). Con respecto al consumo de grasas, en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) realizado en 48835 mujeres de edades comprendidas entre los 50-75 años, no se ha mostrado que una dieta baja en grasas reduzca el riesgo de CCR tras un periodo de seguimiento de 8

año (21). No obstante, parece existir una relación entre cifras altas de colesterol o triglicéridos y la incidencia de CCR (22), si bien, no se sabe si son factores independientes o es consecuencia de su asociación con un estilo de vida responsable de la enfermedad (23).

El consumo de carne roja se ha asociado a riesgo de CCR, lo cual se puede deber a diferentes mecanismos. Por una parte, por los propios componentes de la carne (como proteínas y hierro) y por otra por los compuestos generados de su preparación cuando la carne es cocinada o muy hecha (aminas heterocíclicas y compuestos nitrosos) (20). No obstante, existe todavía controversia en su verdadera implicación, lo cual se puede deber a los diferentes métodos usados y distintas poblaciones analizadas en los estudios epidemiológicos. En un metaanálisis en el que se incluye 15 estudios de cohortes (con 7367 casos de consumo de carne roja) y 14 estudios observacionales (con 7903 casos de carne procesada) se muestra un riesgo relativo (RR) de 1.28 (IC del 95%, 1.15-1.42) para la carne roja y de 1.20 (IC del 95%, 1.11-1.31) para la carne procesada (24). Además, este riesgo parecer ser dosis-dependiente. Daniel et al. encuentran que el riesgo de CCR aumenta linealmente con un aumento de consumo de 140 gramos (g) al día (25). No sólo el tipo de cocinado ni la cantidad, sino también el tipo de carne parece influir en el desarrollo de CCR. Así, en un reciente metaanálisis se obtiene que la carne de ternera se asocia con un riesgo incrementado de cáncer de colon (RR=1.11, IC del 95%, 1.11-1.22), pero no se asocia a cáncer de recto (RR= 0.95, IC del 95%, 0.78-1.16). La carne de cordero también se asoció con mayor riesgo de CCR (RR=1.24, IC del 95%, 1.08- 1.44). No se encontró asociación con la carne de cerdo (RR=1.07, IC del 95%, 0.90-1.27) (26). Sin embargo, otros estudios no encuentran asociación entre el consumo de carne y el riesgo de CCR o, si se detecta, ésta es muy débil (27-29). Con

respecto a la lesión precursora, los adenomas, un metaanálisis demuestra un RR de 1.36 (IC del 95%, 1.17-1.58) y de 1.28 (IC del 95%, 1.03-1.60) con el consumo de carne roja y procesada respectivamente (30).

Por el contrario, el consumo de fibra parece ejercer un efecto protector. En una revisión sistemática que incluye 13 estudios prospectivos con un seguimiento de entre 6 y 20 años, se obtiene que la ingesta de fibra se asocia inversamente con el riesgo de CCR (RR=0.84, IC del 95%, 0.77-0.92) aunque este efecto protector desaparece cuando se consideran otros factores de riesgo dietéticos (31). En un metaanálisis más reciente de 25 estudios prospectivos, el consumo de 10 g de fibra al día, se asoció a un riesgo menor de CCR (RR=0.90, IC del 95%, 0.86-0.94), especialmente para la fibra de los cereales (32).

Más controvertida es la implicación del consumo de frutas y verduras. En un metaanálisis de 19 estudios prospectivos, se obtiene que el consumo de frutas y verduras se asocia a un RR de 0.92 (IC del 95%, 0.86-0.99) exclusivamente para el cáncer de colon pero no para el de recto. El mayor riesgo de reducción se asocia a un incremento en el consumo de fruta y verdura de 100 g/día, sin beneficio adicional para consumos mayores, lo cual supone la ingesta habitual de la mayor parte de la población (33). Con respecto a los adenomas, en un estudio realizado a partir de datos de dos estudios de cohortes, se objetiva como el consumo de fibra total se relacionó de forma inversa con el riesgo de pólipos colónicos (Odds Ratio (OR) =0.71; IC del 95%, 0.51-0.99). Esta asociación se obtuvo principalmente con el consumo de fibra procedente de las verduras, incluidas las legumbres (34). Estos mismos resultados se reflejan en un metaanálisis posterior donde se observa que este beneficio es dosis dependiente con un riesgo de 0.91 (IC del 95%, 0.87-0.95) con un incremento del consumo en 10 g/día (35).

Así mismo, el consumo de leche y productos lácteos podrían también desempeñar un efecto protector, especialmente en las neoplasias situadas en colon distal, como se extrae de una revisión sistemática en la que un consumo superior a 250 g/día se relaciona inversamente con el desarrollo de CCR (RR=0.86, IC del 95%, 0.78-0.94) (36).

El ácido fólico se ha asociado a un riesgo bajo de CCR. En una revisión sistemática y metaanálisis de 27 estudios se obtiene un RR entre los paciente que toman altas dosis de folato frente a los que toman bajas dosis del 0.85% (IC del 95%, 0.74-0.99). Sin embargo existe variabilidad entre los diversos estudios en la definición de ingesta alta (37).

La dieta rica en calcio y los suplementos con 1000 miligramos (mg) al día podrían tener un efecto preventivo en el desarrollo de CCR como se objetiva en un metaanálisis, con una reducción de riesgo del 8% (RR = 0.92, IC del 95%, 0.89-0.95) (38). Casi un millón de pacientes analizados en un metaanálisis avalan el efecto protector de la vitamina D con un RR de 0.88 (IC del 95%, 0.80- 0.96) entre los que toman altas y bajas dosis de vitamina D (39). Con respecto a los adenomas, en un ECA realizado con 1905 pacientes, se comprueba que el consumo de vitamina D y calcio en dieta no se asociaron al riesgo de recurrencia de adenomas. Sin embargo los suplementos de calcio y vitamina D se asociaron de forma inversa a la recurrencia de adenomas (OR 0.82, IC del 95% 0.68-0.99) (40)

En cuanto al estilo de vida, la actividad física regular reduce el riesgo de CCR. En un metaanálisis realizado a partir de 30 estudios se obtiene una relación inversa con el cáncer de colon proximal (RR= 0.76, IC del 95%, 0.70-0.83) y distal (RR=0.77, IC del 95%, 0.71-0.83), sin llegar a encontrar relación con el cáncer de recto (RR=0.98, IC del 10

95%, 0.88-1.08). Por el contrario se encuentra una relación directa entre el índice de masa corporal y el CCR en cualquier localización, aunque más pronunciada para la localización distal (RR=1.59, IC del 95%, 1.34-1.89) (41). La obesidad también se relaciona con el riesgo de adenomas. En un metaanálisis realizado con 21 estudios observacionales se observa cómo el diámetro de la muñeca y el cociente entre el diámetro de la muñeca y el de la cadera, se asocian con un riesgo incrementado de adenomas (RR=1.39, IC del 95%, 1.24-1.56; RR= 1.22, IC del 95%, 1.10-1.35 respectivamente) (42).

La ingesta de alcohol aumenta el riesgo de CCR de manera dosis dependiente. De tal forma que un consumo moderado (2-3 bebidas al día) se asocia a un RR de 1.21 (IC del 95%, 1.13-1.28) mientras que cuando el consumo es severo (4 o más bebidas al día) el RR aumenta a 1.52 (IC del 95%, 1.27-1.81). El RR en función de la dosis es de 1.07 (IC del 95%, 1.04-1.10), 1.38 (IC del 95%, 1,28-1,50) y 1.82 (IC del 95%, 1,41-2,35) para el consumo de 10, 50, and 100 g/día de alcohol respectivamente (43). Lo mismo ocurre en los adenomas. En una revisión sistemática con metaanálisis se obtiene que el consumo de alcohol se asocia a un 17% de riesgo incrementado de adenomas colorrectales. La asociación es dosis-dependiente, de tal manera que el consumo de 10, 25, 50 y 100 mg/d se asocia a un RR de 1.02 (IC del 95%, 0.89-1.16), 1.06 (IC del 95%, 0.92-1.20), 1.16 (IC del 95%, 1.02-1.33) y 1.61 (IC del 95%, 1.42-1.84) respectivamente (44).

De la misma forma el tabaco constituye un factor de riesgo para el desarrollo de CCR. En un reciente metaanálisis de 30 estudios prospectivos se objetiva un RR en los fumadores actuales frente los que nunca lo han sido de 1.09 (IC del 95%, 1.01-1.18) para el cáncer de colon y de 1.24 (IC del 95%, 1.16-1.39) para el de recto (45).

El empleo del ácido acetil salicílico (AAS) o los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) en la prevención primaria del CCR ha sido ampliamente estudiado. En una revisión que incluye tres ECA se obtiene cómo el AAS reduce de forma significativa la recurrencia de adenomas en un seguimiento a tres años (46). El análisis de dos ECA pone de manifiesto que el consumo de ≥ 300 mg/día durante al menos cinco años es eficaz en la prevención primaria del CCR pero esta asociación es más consistente cuando el consumo es mayor de 10 años y es menor si la dosis es inferior a 300 mg/d (47). Sin embargo, en un reciente ECA pendiente de publicar se obtiene cómo la administración de calcio y 75 mg de AAS al día no contribuyeron a disminuir la tasa de recurrencia de adenomas (48).

Con respecto a los AINEs, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (celecoxib y rofecoxib) reducen la recurrencia de adenomas colorrectales. Sin embargo, el consumo de AAS o AINEs se asocia a efectos secundarios cardiovasculares, gastrointestinales y renales, por lo que hoy en día no se recomienda su empleo de manera sistemática para la prevención del CCR (49).

La guía de práctica clínica elaborada por la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC) y el centro Cochrane Iberoamericano (CCI), en su actualización sobre la prevención de CCR establece una serie de recomendaciones sobre la prevención primaria con un grado de recomendación B que se resumen en la siguiente tabla.

Tabla I.1. Recomendaciones sobre la prevención primaria de CCR (49).

Se debería moderar el consumo de carne roja, carne procesada y carne cocinada muy hecha o en contacto con el fuego.
Sería beneficioso promover una dieta baja en grasas y rica en fibra, fruta y vegetales.
Se debería promover una dieta rica en leche y productos lácteos.
Sería aconsejable una adecuada ingesta de folato, calcio y vitamina D en la dieta, pero no se deberían administrar en forma de suplementos para la prevención de CCR.
Se debería incentivar la realización de ejercicio físico, evitar la obesidad y el sobrepeso.
Se debería moderar el consumo de alcohol y evitar el de tabaco.

1.3 Diagnóstico y estadiaje

Un correcto diagnóstico se basa en una adecuada anamnesis y exploración que identifique síntomas o signos que hagan sospechar de CCR, con el fin de indicar de forma temprana las pruebas diagnósticas necesarias. La rectorragia es una manifestación clínica frecuente en la población general, por lo que su valor predictivo positivo para CCR es inferior al 1%. Sin embargo, la sospecha diagnóstica aumenta cuando se asocia a una edad más avanzada, cambio en el ritmo de las deposiciones (heces más blandas y mayor frecuencia) o presencia de sangre mezclada con las heces. Por el contrario, la rectorragia acompañada de síntomas perianales como el prurito o dolor anal disminuye el valor predictivo positivo de la rectorragia para el CCR. Esto indica la importancia de realizar una adecuada exploración que incluya el tacto rectal cuando el paciente manifiesta síntomas del tracto digestivo inferior con el fin de descartar una masa rectal y valorar la presencia de patología perianal. La anemia ferropénica puede ser otra forma de presentación de CCR. El dolor abdominal de características oclusivas, la palpación

de una masa abdominal así como el síndrome constitucional son datos indicativos de un proceso neoplásico avanzado.

La edad es un factor muy importante a la hora de establecer una sospecha diagnóstica ya que aumenta el valor predictivo positivo para CCR de todos los síntomas y signos mencionados. En general se establece que todas las personas mayores de 50 años que presenten rectorragia y/o alta sospecha clínica, deberían realizarse pruebas diagnósticas para descartar CCR (49).

De todos los métodos diagnósticos, la colonoscopia es el más eficaz ya que permite no sólo confirmar el diagnóstico y obtener una confirmación histológica, si no también descartar otras posibilidades que justifique los síntomas. Cuando el tumor es estenosante y no permite el paso del endoscopio, es recomendable realizar una colonoscopia virtual por tomografía computarizada (TC) para descartar lesiones sincrónicas o, en su defecto, un enema opaco. Si no se ha llevado a cabo ninguna de estas pruebas, se debe realizar una colonoscopia a los 3 meses de la intervención.

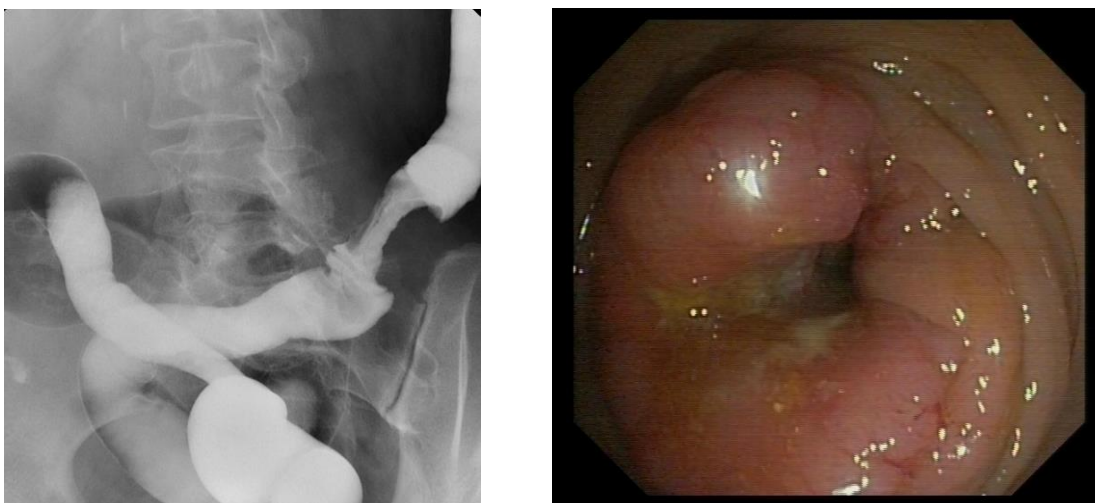


Figura I.6. Imagen de un enema opaco y colonoscopia que demuestran la presencia de una neoplasia de colon.

Se calcula que un 20% de los CCR presentan metástasis al diagnóstico, por lo que, una vez realizado el diagnóstico, se debe llevar a cabo un correcto estadiaje con el fin de poder aplicar el tratamiento más adecuado en cada caso. Las exploraciones complementarias para el diagnóstico de extensión incluyen una radiografía de tórax para descartar metástasis pulmonares así como una ecografía abdominal para valorar la presencia de metástasis hepáticas. Sin embargo, con la generalización de la TC como prueba radiológica y su mayor precisión para descartar afectación mesentérica, ganglionar o pélvica, es hoy en día el método inicial más empleado en el estadiaje. La resonancia magnética abdominal se emplea en el caso de lesiones hepáticas no filiadas mediante TC. En las neoplasias rectales, es conveniente efectuar un adecuado estadiaje locorregional (conocer el grado de infiltración de la pared intestinal así como la existencia de adenopatías locorregionales) mediante ecografía endorrectal o resonancia pélvica. La ecografía endorrectal es la prueba más fiable en valorar el grado de invasión en la pared rectal por lo que se recomienda como primera elección para distinguir estadios iniciales (T1 vs T2), pero la RM se recomienda como primera prueba cuando se trata de diferenciar estadios más avanzados. Ambas técnicas tienen como desventaja la difícil diferenciación entre el estadio T2 y T3a debido a la reacción desmoplásica de los tejidos peritumorales. La tomografía por emisión de positrones (PET) se limita a situaciones en las que se sospeche recidiva neoplásica no confirmada con los medios diagnósticos habituales o cuando las exploraciones complementarias no son concluyentes. Los niveles séricos del antígeno carcinoembrionario (CEA) tienen una sensibilidad y especificidad baja para el diagnóstico del CCR, pero es importante su determinación en el momento del diagnóstico ya que su monitorización es útil en el seguimiento de los pacientes (10).

Existen varias clasificaciones para el estadiaje. En 1932, Dukes definió tres estadios en función de si el tumor invadía la pared sin alcanzar la subserosa (A), si sobrepasa la serosa (B) o si hubiera afectación ganglionar (C). Posteriormente, se propusieron múltiples modificaciones, una de las más relevantes, la establecida por Astler y Coller, que diferenciaba los estadios B1 y B2 así como C1 y C2 según la afectación del espesor del colon. Pero la clasificación más utilizada en el momento actual es la propuesta por el comité Americano de cáncer (The American Joint Committee on Cancer's, AJCC). 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). La misma clasificación se usa tanto para la estadificación clínica como patológica (50).

Tumor primario (T):

Tx: El tumor primario no se puede evaluar.

T0: No hay evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.

T1: El tumor invade la submucosa.

T2: El tumor invade la muscular propia.

T3: El tumor invade la subserosa o tejidos pericorrectales.

T4a: El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral.

T4b: El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras.

Ganglios linfáticos regionales (N):

NX: Los ganglios regionales no pueden ser evaluados.

N0: No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos regionales.

N1a: Metástasis en un ganglio linfático regional.

N1b: Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.

N1c: Depósito(s) tumoral(es) en la subserosa o en los tejidos mesentéricos o pericolónicos no peritoneales, o en los tejidos perirrectales, sin metástasis ganglionar regional.

N2: Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales.

N2a: Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.

N2b: Metástasis en ≥ 7 ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia (M):

MX: No se puede valorar la metástasis a distancia. M0: No hay metástasis a distancia.

M1: Metástasis a distancia.

M1a: La metástasis está confinada a un órgano o sitio (es decir, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional).

M1b: Hay metástasis en >1 órgano o sitio, o el peritoneo.

En función de estas características se clasifican en varios estadios que se nombran con números romanos (del 0 al IV) que se resume en la siguiente tabla:

Tabla I.2. Estadiaje del CCR según el sistema AJCC/TNM

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Aunque varios estudios han evaluado distintos factores clínicos, histológicos o moleculares en el pronóstico del CCR, el estadio del tumor sigue siendo el mejor indicador de pronóstico a largo plazo. De tal forma que la supervivencia a 5 años varía según el estadio como se muestra en la siguiente tabla (50).

Tabla I.3. Supervivencia a los 5 años en el cáncer de colon y en el cáncer de recto en función del estadio.

Estadio	Supervivencia a 5 años en el cáncer de colon (%)	Supervivencia a 5 años en el cáncer de recto (%)
I	74	74.1
IIA	66.5	64.5
IIB	58.6	51.6
IIC	37.3	32.3
IIIA	73.1	74
IIIB	46.3	45
IIIC	28	33.4
IV	5.7	6

1.4 Tratamiento

1.4.1 Tratamiento quirúrgico

El estadiaje no sólo marca el pronóstico en el CCR sino que también determina el tratamiento más óptimo en cada caso. El tratamiento de elección en el CCR localizado es el quirúrgico, cuyo objetivo es la resección completa del tumor con márgenes de seguridad así como la extirpación de todo el territorio ganglionar correspondiente con la ligadura de los vasos principales en su origen. El margen proximal y distal recomendado es de al menos 5 cm desde el tumor y se recomienda la resección de al menos 12 ganglios para un adecuado estadio. Los tipos de resección se definen como R0 (márgenes microscópicos negativos), R1 (márgenes microscópicos positivos sin afectación residual macroscópica), R2 (resección incompleta con afectación residual macroscópica). Una resección incompleta o un comportamiento biológico agresivo del

tumor puede llevar a una recurrencia locorregional que puede localizarse en la sutura o anastomosis (perianastomótica), en el mesenterio o ganglionar, en el retroperitoneo o el peritoneo. La recurrencia locorregional constituye el 10-20% de todas las recurrencias y son menos frecuentes que las recurrencias a distancia (51).

La resección quirúrgica puede llevarse a cabo por laparoscopia o mediante cirugía abierta. La laparoscopia es segura y tan efectiva como la cirugía abierta, sin encontrar diferencias en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global pero con un tiempo menor de recuperación. Sin embargo la laparoscopia tiene otros inconvenientes como la larga curva de aprendizaje, la mayor duración de la intervención y mayores costes quirúrgicos. Las restricciones para un abordaje laparoscópico están relacionadas con cirugías abdominales previas (adherencias) o enfermedad localmente avanzada (contraindicación relativa) (10). Una vez reseado el tumor, en el informe anatomopatológico deben constar las características que se recogen en la siguiente tabla.

Tabla I.4. Parámetros recomendados en el informe anatomopatológico en el CCR.

Grado del cáncer
Profundidad de penetración y extensión a estructuras adyacentes (T)
Número de ganglios linfáticos regionales evaluados
Número de ganglios linfáticos regionales afectados (N)
Valoración de la presencia de metástasis a otros órganos, al peritoneo de una estructura abdominal o en ganglios linfáticos no regionales (M)
El estado de los márgenes (proximal, distal y radial)
Invasión linfática y vascular
Invasión perineural
Depósitos tumorales extranodales

1.4.2 Tratamiento adyuvante

Los pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico con intención curativa tienen riesgo de recurrencia debido a la sospecha de micrometástasis ocultas en el momento de la cirugía. Los beneficios de la quimioterapia adyuvante han sido demostrados en el estadio III mientras que su utilidad en los estadios II es más controvertida. Actualmente se recomienda administración de quimioterapia adyuvante en pacientes con estadio III y estadio II de alto riesgo definidos como estadio avanzado (pT4), menos de 10 ganglios analizados, invasión linfática y venosa, tumor poco diferenciado, longitud extensa del tumor o perforación (52). El tratamiento se debería llevar a cabo en las 8 semanas después de la cirugía. Existen muchos esquemas terapéuticos, entre los más empleados destaca el régimen FOLFOX (5-Fluoruracilo ó 5-FU, leucovorín y oxaliplatino), ó XELOX (oxaliplatino y capecitabina), aunque algunos pacientes pueden recibir 5-FU con leucovorín o capecitabina sola según la edad y comorbilidad.

Durante años, a los pacientes con CCR estadio IV, el único tratamiento sistémico que se les podía ofrecer era el 5-FU. Este esquema cambió radicalmente a partir del año 2000 con la aprobación del irinotecán, oxaliplatino y tres anticuerpos monoclonales. Estos últimos incluyen uno contra el factor de crecimiento endotelial vascular (bevacizumab) y otros dos contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que son el cetuximab y panitumumab. Los efectos de la quimioterapia en el CCR metastásico no resecable ofrece una mejoría en la supervivencia media y en la supervivencia libre de progresión. Estos beneficios son más pronunciados en regímenes que contengan irinotecan u oxaliplatino en combinación con 5-FU. Sin embargo, la mejor manera de combinarlos, la secuencia de estos agentes o la duración no está bien establecida (53). En algunos casos se recurre al análisis molecular para determinar cuál es la mejor opción

terapéutica. Los tumores que presenten mutación en el proto-oncogen K-RAS (*Kirsten-rat-sarcoma2 viral oncogene homolog*) no se van a beneficiar del uso de anticuerpos contra el EGFR mientras que los tumores con inestabilidad de microsatélites (IMS) presentan peor respuesta al 5-FU, ya que la presencia de IMS hace que sean 100 veces más resistentes a los efectos citotóxicos del fármaco (54).

1.4.3 Tratamiento neoadyuvante

Un importante estudio del grupo Alemán para el cáncer de recto obtuvo una incidencia significativamente menor de recurrencia local (6% vs 13%, $p=0.006$), con menor toxicidad y mayor incidencia de preservación de esfínteres con tratamiento neoadyuvante frente a la quimioradioterapia postoperatoria (55). A partir de entonces se considera la quimio-radioterapia neoadyuvante, previa a la cirugía, como tratamiento de elección en el cáncer de recto T3 y T4. Del mismo modo, se consideran como indicaciones relativas la presencia de ganglios positivos en tumores T1 y T2 o si presentan afectación de la fascia mesorrectal. También se puede considerar en pacientes con cáncer de recto distal no susceptibles de resección local, con el objetivo de realizar una cirugía que permita conservar los esfínteres (resección anterior baja), antes que una amputación abdomino-perineal. En los pacientes que ha recibido tratamiento neoadyuvante se recomienda tratamiento mediante quimioterapia posterior con esquemas basados en 5-FU, independientemente de los hallazgos histológicos (56).

1.5 Vigilancia

El seguimiento del paciente tras el tratamiento quirúrgico tiene el objetivo de mejorar la supervivencia, por una parte, detectando recurrencias locales o a distancia y, por otra parte, detectando tumores metacrónicos. Otros objetivos del seguimiento son el manejo de las complicaciones tardías y poder documentar la calidad de los resultados del tratamiento. El sitio de la recurrencia tiene valor pronóstico. Los pacientes con recurrencia local mesentérica o nodal y/o con más de dos sitios de recurrencia local tiene peor pronóstico mientras que la recurrencia perianastomótica es más probable que pueda ser reseca de nuevo quirúrgicamente y, por lo tanto, presentan mejor supervivencia a largo plazo (10). En una revisión que engloba 18 largos ensayos clínicos que incluyen 2098 pacientes en seguimiento tras el tratamiento quirúrgico, se obtiene como el 80% de las recurrencias ocurrieron a los 3 años de la intervención quirúrgica inicial.

En términos de seguimiento, hay muchas variaciones en cuanto a la duración o frecuencia. La guía EURECCA (European Registration of Cancer Care), creada con el objetivo de establecer unas estrategias de tratamiento y seguimiento en los pacientes con CCR a nivel Europeo, establece con un consenso mínimo que en los pacientes con mayor riesgo de recurrencia (como la enfermedad en estadio III) se debería realizar un seguimiento más frecuente que los pacientes con estadio I. Con un consenso moderado se admite que la vigilancia mediante colonoscopia se debería realizar al menos una vez en los primeros dos años con el fin de identificar y reseca pólipos metacrónicos ya que los pacientes con CCR tienen mayor riesgo de desarrollar segundos tumores, particularmente en los dos primeros años tras la resección (10). La sociedad Americana de oncología recomienda la realización de colonoscopia al año de la cirugía. Si ésta es

normal repetirla a los 3 años y posteriormente cada 5 años. Así mismo recomiendan la realización de TC tóraco-abdominal de forma anual durante los tres primeros años (57). En cualquier caso se debe establecer una vigilancia ya que la detección precoz de la recurrencia seguida de una resección curativa del tumor primario confiere beneficios en la supervivencia y en algunos casos curación (58). No está recomendada la realización de PET-TC de forma rutinaria ni para la vigilancia de pacientes con CCR resecado ni para la enfermedad metastásica en ausencia de otra evidencia de otra enfermedad.

2. CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL

2.1 Clasificación del riesgo del cáncer colorrectal

El mayor conocimiento de la historia natural y de los factores patogénicos implicados en el CCR ha permitido la instauración de programas preventivos dirigidos a evitar su aparición (prevención primaria), detectarlo precozmente (prevención secundaria) o minimizar su impacto en el pronóstico del paciente una vez éste ya se ha presentado (prevención terciaria).

La prevención secundaria contempla las estrategias de cribado o *screening* y tiene como objetivo identificar individuos asintomáticos con lesiones precancerosas o en una fase inicial de la progresión tumoral.

Con el fin de aumentar la rentabilidad de las estrategias de cribado es fundamental la identificación y caracterización de aquellas subpoblaciones con una mayor incidencia de

lesiones colorrectales mediante una historia clínica personal y familiar y, eventualmente, la realización de técnicas moleculares.

En ausencia de antecedentes personales o familiares, la edad es la que condiciona el riesgo de CCR. Así, los individuos menores de 50 años, que no presenten otros factores de riesgo no personal ni familiar, no se consideran tributarios de cribado. Por el contrario, si la cuando la edad supera los 50 años, aunque no presenten otros factores de riesgo, se considera población de riesgo medio y son subsidiarios de programas de cribado poblacional.

Los individuos con factores de riesgo personal incluyen aquellos que han presentado en alguna ocasión adenomas o si padecen enfermedad inflamatoria intestinal. En la evaluación de los antecedentes familiares, debe valorarse la presencia de CCR o adenomas en familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos); de segundo grado (abuelos, tíos y sobrinos) o tercer grado (bisabuelos y primos). 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 (49) (ver figura I.7).

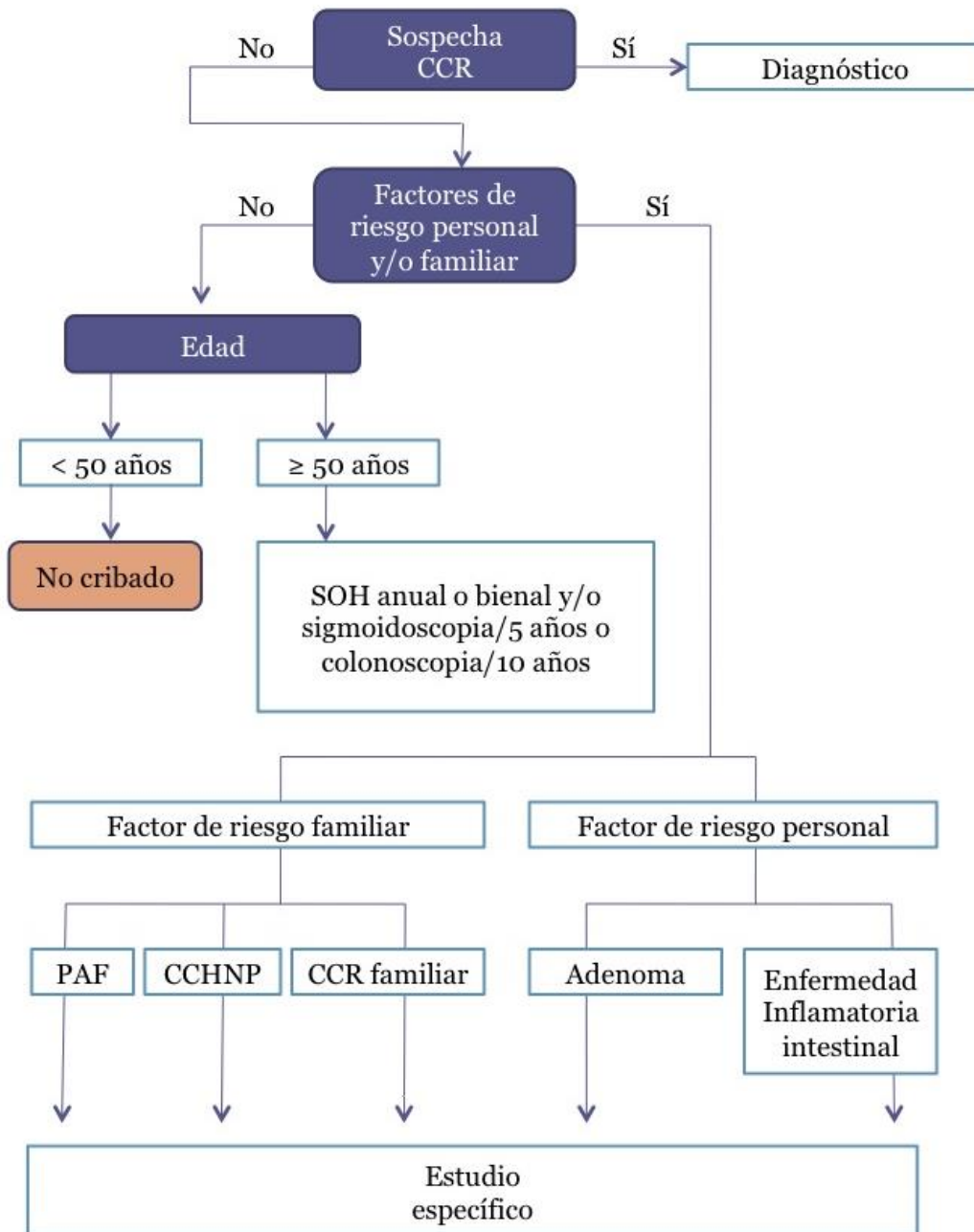


Figura I.7. Clasificación del riesgo de CCR (adaptado de Castells A et al(49))

* SOH: sangre oculta en heces; PAF: poliposis adenomatosa familiar; CCHNP: CCR hereditario no asociado a poliposis o síndrome de Lynch.

2.2 Cribado en población de riesgo medio

El CCR cumple todos los criterios establecidos por la OMS para ser una entidad susceptible de cribado (59):

- Constituye un problema de salud pública por su elevada incidencia y morbimortalidad, como hemos descrito anteriormente.
- Conocemos su historia natural y tiene un periodo de latencia prolongado. La mayor parte de los cánceres de colon y recto se desarrollan a partir de pólipos de colon. Si bien tan sólo un pequeño porcentaje de los pólipos va a progresar a cáncer y este proceso puede durar entre 5-15 años.
- Se dispone de pruebas eficaces que permiten detectar la enfermedad en fases iniciales, como vamos a describir a continuación.
- El tratamiento es más efectivo cuando se diagnostica la lesión en un estadio temprano.

El objetivo por tanto del cribado del CCR es reducir la incidencia (mediante la detección y resección de lesiones precursoras) y la mortalidad por dicha causa. La supervivencia a los 5 años de CCR en nuestro medio es del 50-60% mientras que la supervivencia del CCR detectado mediante procedimientos de cribado es superior al 90% (60).

Las técnicas de cribado del CCR deben cumplir las siguientes características: a) ser sensibles para la detección de adenomas y CCR; b) ser específicas para evitar resultados falsos positivos; c) ser aceptadas por la población en cuanto a la seguridad, confort y accesibilidad; d) tener en cuenta la historia natural de la neoplasia; e) ser coste-efectivas (61).

En la actualidad existen dos grandes categorías en las pruebas de cribado: pruebas fecales (detección de sangre oculta y detección de ácido desoxirribonucleico o ADN fecal) y pruebas estructurales (sigmoidoscopia, colonoscopia, colonoscopia virtual por TC). Las pruebas de sangre oculta en heces (SOH) son las que más se usan en Europa y Australia, mientras que la colonoscopia es el método de cribado predominante en los EEUU (62).

Independientemente de la técnica a utilizar, cualquier método de cribado en el CCR ha demostrado ser más coste-efectiva que el no realizarlo (63-65).

2.2.1 Pruebas de cribado fecales

Las neoplasias colorrectales se asocian a pérdidas hemáticas que pueden detectarse antes de la aparición de síntomas mediante estas técnicas. Su positividad implica la realización de una colonoscopia. Existen distintos tipos de pruebas de cribado indirectas capaces de detectar sangrados de origen digestivo.

a) Test químico de sangre oculta en heces

Los tests químicos de sangre oculta en heces (SOH-Q) utilizados son los que emplean la resina de guayaco como indicadores.

Este método se basa en la actividad pseudoperoxidasa de la hemoglobina (Hb), que, mediante una reacción de oxidación, produce un cambio de color en el papel impregnado de resina de guayaco. La prueba inicial de SOH se introdujo en 1970 y detecta a partir de 600 microgramos (μg) de Hb/ g de heces (Hemoccult II®). En 1988 se diseñó un nuevo método con el fin de ofrecer mayor sensibilidad y reproducibilidad que detecta 300 μg Hb/g de heces (Hemoccult Sensa®) (49). Estas pruebas con periodicidad anual o bianual se han evaluado en cuatro ECA que incluyen a 327043

participantes. Los resultados de una revisión Cochrane estiman una reducción de la mortalidad por CCR en el grupo de intervención del 16% (IC del 95%, 0.78-0.9) (66). En uno de los ensayos que incluye un grupo examinado con un intervalo anual y otro bienal, se observa una reducción del 20% en la incidencia cuando la detección es anual (RR:0.8; IC del 95%, 0.7-0.9) y del 17% cuando la periodicidad es bienal (RR: 0.83; IC del 95%, 0.73-0.94) (67). La sensibilidad para la detección de cualquier neoplasia colorrectal de las pruebas de SOH Hemocult II® es del 25-96 % (especificidad del 80-89%) y de la prueba Hemocult Sensa® del 62-79% (especificidad del 87-96%) (68). Una revisión sistemática realizada por la oficina de prevención Americana (US Preventive Services Task Force o USPSTF) apunta que Hemocult Sensa® tiene una sensibilidad más alta para CCR que Hemocult II® (64-80%) pero la especificidad es menor (87-90%), si bien los datos referentes a Hemocult Sensa® son escasos (69). Los ECA sólo han investigado cribado anual o bianual con esta técnica, por lo que para asegurar su efectividad los intervalos en un programa de cribado poblacional no deberían exceder los dos años según las recomendaciones europeas (NE II, GR B) (70).

b) Test inmunológico de sangre oculta en heces

El grupo de trabajo de expertos del comité de prevención de CCR de la Organización Mundial de Endoscopia, ha propuesto el término “Test Inmunoquímico Fecal para Hemoglobina” o FIT (*Fecal Immunochemical test for hemoglobin*).

Esta técnica se basa en la reacción de anticuerpos monoclonales o policlonales específicos contra la Hb humana, la albúmina u otros componentes de la sangre fecal.

Existen dos métodos: cualitativos y cuantitativos. En los primeros la lectura se lleva a cabo en cinco minutos utilizando tiras reactivas impregnadas de anticuerpos anti-Hb y

control. Sin embargo, el análisis cuantitativo, que detecta entre 20-300 µg Hb/g de heces, evita el factor subjetivo de la lectura cualitativa y permite escoger el punto de corte asociado con el óptimo balance entre sensibilidad y especificidad. En este sentido, un estudio analizó un test de FIT empleando distintos puntos de corte (80, 100,120 ng/ml) con la toma de una o dos muestras. La detección de CCR fue muy similar con las diferentes estrategias (entre 2,1 y 3.4 ‰) pero hubo diferencias marcadas en la detección de adenomas avanzados (AA): 10 ‰ con la estrategia más específica (dos test positivos) con respecto al 22,5 ‰ con la estrategia más sensible (punto de corte de 80 ng/ml y positividad en una sola muestra), pero a costa de realizar más colonoscopias (71). Un estudio reciente demuestra que el test de FIT tiene una sensibilidad entre 61-80% y una especificidad del 91-98% para detectar un CCR. La sensibilidad para detectar un AA varía entre el 20-50%. Por cada 1000 personas que se someten a esta prueba, se detectan entre 3-4 casos de CCR y entre 30-40 adenomas avanzados (72). En varios estudios que comparan la validez de las pruebas de FIT con SOH-Q se obtiene que los métodos inmunológicos fueron significativamente más eficaces en la detección de CCR y AA(73-75), por lo que hoy en día es el método que se recomienda para los programas de cribado(49,70).

En la siguiente tabla se reflejan las principales diferencias de ambas técnicas.

Tabla I.5. Diferencias de las pruebas de SOH químicas (SOH-Q) e inmunológicas (FIT)

(76)

	SOH-Q	FIT
Restricción dietética	Recomendable	No
Retirar AINE o Aspirina 7 días antes	Sí	No
Falsos positivos para la detección de Hb fecal		
• Carnes rojas	Sí	No
• Vegetales no cocinados	Sí	No
• Sangre de tracto digestivo alto	Sí	No
Falsos negativos para la detección de Hb fecal		
• Ingesta de ácido ascórbico	Sí	No
• Resecamiento de la muestra	Sí	-
• Caducidad del buffer	-	Sí
• Muestra insuficiente	Sí	Sí
• Temperatura ambiente elevada	Sí	Sí
• Deficiente conservación (>4°C) post-test	-	Sí
• Tiempo desde recogida de la muestra hasta su lectura	14 días	21 días
Número de muestras necesarias para su lectura	Tres	Una
Lectura subjetiva	Sí	Sí (cualitativa) No (cuantitativa)
Lectura automatizada	No	Sí (cuantitativa)

*AINE: antiinflamatorios no esteroideos, Hb: hemoglobina

c) Análisis de ADN fecal

La detección de mutaciones en el ADN fecal es un procedimiento útil para el cribado de CCR. En dos estudios prospectivos se obtiene que estas técnicas fueron más sensibles que Hemocult II® para la detección de neoplasias avanzadas sin pérdida de la especificidad, sin embargo la sensibilidad fue solo del 50 y 20% en los respectivos estudios (77,78). Un método realizado con sólo dos marcadores reduce el coste y facilita su distribución, con una sensibilidad mayor del 83% pero con una especificidad peor del 82% (79). Sin embargo no hay estudios que evalúen la reducción de la incidencia o mortalidad de CCR con estos métodos. Además se desconoce todavía cuales son los marcadores moleculares óptimos y de momento resulta menos coste-efectiva. La utilidad de estas pruebas necesita confirmarse en estudios prospectivos multicéntricos y debe reducirse sus costes para que sean recomendados en el cribado de CCR en población de riesgo medio (70).

2.2.2 Sigmoidoscopia

La sigmoidoscopia flexible se realiza con un endoscopio que permite explorar el colon hasta 60 cm de margen anal. La preparación previa se puede realizar con dieta baja en residuos y enemas, sin ser necesaria la administración de sedación.

Hay razonable evidencia procedente de un largo ECA inglés realizado con 57237 individuos que comprueba que la sigmoidoscopia reduce la mortalidad por CCR en un 31% así como su incidencia(64).

El principal inconveniente de esta técnica es el riesgo de lesiones proximales en el colon no explorado. La presencia de pólipos distales, especialmente si tienen componente vellositario o displasia de alto grado (DAG), se asocian a riesgo de neoplasia avanzada

proximal (80). Existen distintas estrategias a la hora de indicar una colonoscopia completa según los hallazgos de la sigmoidoscopia. El ensayo inglés “UK Flexible Sigmoidoscopy Trial” lo propone cuando se encuentra un CCR distal, un pólipo distal avanzado (≥ 10 mm, con componente vellositario o displasia de alto grado), ≥ 3 adenomas o ≥ 20 pólipos hiperplásicos por encima del recto distal (64). El ensayo SCORE lo recomienda cuando se encuentra un pólipo distal ≥ 5 mm, un pólipo avanzado, ≥ 3 adenomas o CCR (81). Finalmente el ensayo NORCCAP lo indica cuando se encuentra un CCR distal, un pólipo distal ≥ 10 mm o cualquier adenoma(82). Un estudio posterior que compara estas diferentes estrategias obtiene que los criterios del NORCCAP consiguieron la mayor sensibilidad para la detección de neoplasias avanzadas proximales mientras que el ensayo UK es el que obtuvo un menor número de individuos remitidos para la realización de una colonoscopia. En este mismo estudio se obtiene que la presencia de un adenoma ≥ 10 mm distal fue el predictor independiente más fuerte de neoplasia avanzada proximal (83). La guía Española recomienda realizar colonoscopia completa cuando se detecte un pólipo adenomatoso distal, pero no sería necesario si el hallazgo es un pólipo hiperplásico distal (49).

La evidencia disponible sugiere que el intervalo óptimo no debería ser mayor de 10 años (70) si bien la guía Americana (84) y Española (49) recomienda realizarla cada 5 años.

2.2.3 Colonoscopia

La colonoscopia se realiza con un endoscopio que permita visualizar toda la mucosa del colon hasta el ciego. Es necesario realizar una dieta baja en residuos previamente y realizar preferiblemente una limpieza anterógrada mediante preparados de solución evacuante. La administración de sedación hace la prueba más tolerable y facilita el acceso a ciego.

La colonoscopia tiene una sensibilidad para detectar adenomas de ≥ 10 mm del 98 % y del 97% en adenomas > 5 mm, si bien la sensibilidad disminuye en pólipos planos y situados en colon derecho (49).

No se disponen de ECA en el momento actual que demuestren la disminución de la mortalidad por CCR en el contexto de cribado en población de riesgo medio si bien se están llevando varios estudios en el momento actual. El estudio de COLONPREV que compara la eficacia en reducción de la mortalidad a 10 años mediante FIT y colonoscopia será completado en el 2021 (62). Sin embargo existen diversos estudios que apoyan que la colonoscopia no sólo favorece la detección de CCR en fases iniciales sino que también permite la reducción de la incidencia de CCR mediante la identificación y resección de pólipos. Un estudio prospectivo observacional demostró una reducción en la incidencia del 67% de CCR (60). Dos estudios de casos y controles encontraron una reducción significativa del 31% en la mortalidad por CCR y un 48% en la detección de neoplasias avanzadas. Sin embargo, esta disminución estuvo limitada al recto y colon izquierdo por lo que se puede inferir que la colonoscopia no es tan efectiva en el colon derecho como en otros segmentos. Los resultados de los ECA permitirán obtener mayor información (70). El intervalo después de una colonoscopia normal debe ser por lo menos de 10 años si ésta es normal (49,70,84).

2.2.4 Enema Opaco

El enema de bario con doble contraste es una prueba radiológica que consiste en la administración de bario y aire a presión en el colon. También requiere preparación previa con soluciones evacuantes y, ante un resultado positivo, se debe realizar colonoscopia. En el contexto de un cribado poblacional, no existe evidencia de que esta técnica sea eficaz. Las recomendaciones de la guía Española al respecto es que no

debería considerarse en el cribado de CCR (49). La guía Europea no la menciona como posible técnica a usar (70). Las recomendaciones Americanas ofrecen la realización de enema opaco cada 5 años como una opción aceptable dependiendo de factores como las preferencias personales, la disponibilidad de radiólogos entrenados y la realización de una exploración de calidad (84).



Figura I.8. Imagen de enema opaco en la que se visualiza lesión polipoidea de gran tamaño en sigma

2.2.5 Colonoscopia virtual por tomografía computarizada

La colonoscopia virtual por tomografía computarizada o colono-TC consiste en la obtención de imágenes tomográficas tras la insuflación del colon con aire o dióxido de carbono y su posterior reconstrucción por ordenador en 2-3 dimensiones. Requiere la misma preparación que la colonoscopia pero sin necesidad de sedación.

No existen ECA que evalúen su eficacia en términos de incidencia o mortalidad por CCR. El estudio multicéntrico *CT colonography* realizado con 2600 pacientes asintomáticos de ≥ 50 años obtiene una sensibilidad para detectar adenomas grandes (≥ 10 mm) y CCR del 0.9 ± 0.03 con una especificidad del 0.86 ± 0.02 . La sensibilidad por paciente para detectar pólipos ≥ 6 mm fue del 0.78 (85).

Las recomendaciones Española y Europea establecen que la colono-TC no debería ser considerada en el cribado de CCR mientras no se disponga de más evidencia sobre los

beneficios, costes y aceptabilidad de dicha técnica (49,70). Sin embargo, la guía Americana en su actualización del 2008 concluye que hay suficientes datos para incluir la colono-TC como una opción aceptable en el cribado de CCR comenzando a los 50 años y con una periodicidad de cada 5 años (84).

En una reciente guía de consenso establecida entre la sociedad Europea de endoscopia digestiva (ESGE) y la sociedad Europea de radiología abdominal y gastrointestinal (ESGAR), se establece la colono-TC como técnica radiológica de elección en el diagnóstico de la neoplasia colorrectal, descartando el enema opaco. Así mismo, se recomienda cuando la colonoscopia es incompleta en caso de tumor obstructivo previo a la cirugía, cuando la colonoscopia esté contraindicada o no sea posible su realización. Cuando se localice al menos un pólipo ≥ 6 mm se debería remitir para polipectomía endoscópica si bien la vigilancia mediante colono-TC se podría considerar si no se va a realizar polipectomía endoscópica. Este consenso tampoco recomienda la colono-TC para el cribado poblacional o en individuos con familiares de primer grado de CCR. Sin embargo, se podría proponer de forma individualizada como técnica de cribado explicando las características de la técnica, los beneficios y los riesgos (86).

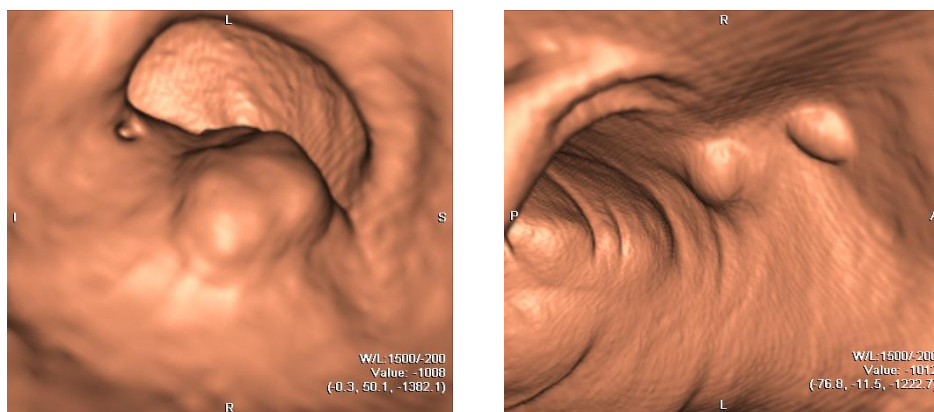


Figura I.9. Imágenes de colono-TC que muestran un pólipo sésil de 25 mm (izquierda) y otros dos pólipos sétiles subcentimétricos (derecha).

2.3 Recomendaciones para el cribado poblacional de cáncer colorrectal en nuestro medio.

El cribado de CCR es coste-eficaz y debería ofrecerse a todos los individuos sin factores de riesgo personales ni familiares adicionales a partir de los 50 años.

En España, y en consonancia con las directrices establecidas en Europa, se debe realizar cribado poblacional de CCR con la prueba de detección de SOH cada dos años en varones y mujeres de 50-74 años (49,70). Por su superioridad en la tasa de detección y valor predictivo positivo, la prueba de cribado óptima sería la FIT con un punto de corte óptimo que garantice un balance óptimo entre sensibilidad y especificidad, teniendo en cuenta los recursos disponibles. Sin embargo, la elección de otras técnicas (SOH-Q anual o bianual, sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años) podría estar justificada dependiendo de otros factores como la aceptabilidad o disponibilidad de recursos (49). Los individuos pertenecientes a grupos de mayor riesgo deben ser identificados y remitidos a consultas de alto riesgo ya que se benefician de medidas de cribado y vigilancia específicas como describimos a continuación.

3. POBLACIONES DE ALTO RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL

3.1 Cáncer colorrectal familiar

A pesar de ser una entidad con un gran componente familiar, sólo una pequeña proporción (3-5%) corresponden a formas hereditarias con alta penetrancia como son el síndrome de Lynch y las distintas poliposis colorrectales (87). Cuando en el seno de una familia se diagnostican más casos de CCR de lo que correspondería por azar, es decir, existe una agregación familiar, se denomina CCR familiar y se distingue de los

síndromes mencionados por no seguir un patrón de herencia tan bien definido (88). Según el estudio EPICOLON, el CCR familiar supone hasta el 30% de los casos de CCR en la población española (89). Los estudios de agregación familiar han contribuido a identificar las características que diferencian las formas familiares de las esporádicas. En el CCR intervienen tanto factores genéticos como ambientales. En el caso del CCR familiar es especialmente difícil determinar la contribución de ambos factores, ya que los miembros de una misma familia comparten hábitos dietéticos y estilos de vida parecidos. Sin embargo, un estudio realizado en población escandinava atribuye a la herencia un mayor efecto relativo en el caso del CCR (90).

Existen múltiples estudios que demuestran un incremento del riesgo de padecer CCR asociado a la presencia de antecedentes familiares de esta neoplasia. En un intento de aunar todos ellos y conseguir una mayor significación estadística, se han realizado tres metaanálisis con los estudios existentes (91-93).

El riesgo de CCR a los 40 años de edad en un individuo con un familiar de primer grado (FPG: padres, hijos y hermanos) afecto es el mismo que el de la población general a los 50 años. Por eso, la mayoría de las guías recomiendan, en el contexto de CCR familiar, iniciar el cribado a los 40 años, o 10 años antes de la edad al diagnóstico del familiar afecto más joven (88). Cuando el número de FPG afectos es dos o más, el riesgo se multiplica por cuatro (91-93). Dentro de los FPG afectos, los tres metaanálisis muestran un riesgo mayor cuando éstos son hermanos (RR: 2.57; IC del 95%, 2.52-2.79) que cuando son los padres (RR: 2.26; IC del 95%, 2.15-2.37) (91-93). El riesgo de CCR también está incrementado cuando existen familiares de segundo (FSG: abuelos, tíos y sobrinos) y tercer grado (FTG: bisabuelos y primos) afectos, estimándose un riesgo relativo de 1.73 (IC del 95%, 1.02-2.94) (93).

La probabilidad de desarrollar CCR es mayor cuanto más joven es el familiar afecto (91-93). Aumenta tres veces si el caso índice fue diagnosticado entre los 45 y 55 años de edad, y hasta cuatro veces si lo fue antes de los 45 años (88).

Finalmente, con respecto a la localización del tumor, los tres metaanálisis coinciden en que el riesgo es mayor cuando el CCR está localizado en el colon (RR: 2.42; 2.20-2.48) que cuando éste se localiza en el recto (RR: 1.89; 1.79-2.09) (91-93). En la siguiente tabla se resumen los resultados de los tres metaanálisis.

Tabla I.6. Riesgo de CCR en función del número de familiares afectados, grado de parentesco, edad al diagnóstico del familiar afecto y localización del tumor.

	Johns et al*(91)	Baglietto et al (92)	Butterworth et al (93)
Número de familiares y grado de parentesco			
1 FPG** afecto	2.25 (2.0-2.53)	2.26 (1.86-2.73)	2.24 (2.06-2.43)
2 FPG afectados	4.25 (3.01-6.08)	3.95 (2.49-6.26)	3.97 (2.60-6.06)
Uno o más hermanos afectados	2.57 (2.19-3.02)	2.52 (2.01-3.15)	2.79 (2.36-3.29)
Uno o más progenitores afectados	2.26 (1.87-2.72)	2.15 (1.74-2.65)	2.07 (1.83-2.34)
Edad al diagnóstico			
≤ 50 años	3.87 (2.4-6.22)	2.81 (2.16-3.66)	3.55 (1.84-6.83)
> 50 años	2.25 (1.85-2.72)	2.11 (1.64-2.71)	2.18 (1.56-3.04)
Localización			
Colon	2.42 (2.20-2.65)	2,20 (1.94-2.50)	2.48 (2.02-3.04)
Recto	1.89 (1.87-2.72)	1.79 (1.41-2.26)	2.09 (1.66-2.39)

* Este metaanálisis considera los subgrupos <45 años y 45-59 años

Es importante señalar, por último, que este incremento de riesgo familiar también se ha observado en relación con los adenomas. El National Polyp Study estima un mayor riesgo de CCR en hijos y padres de pacientes con adenomas diagnosticados antes y después de los 60 años (RR: 2.59; IC del 95%, 1.46–4.58 y RR: 1.78; IC del 95%, 1.8–2.67) (94). En un estudio de casos y controles se observó que entre los pacientes con CCR, el riesgo de tener un familiar con pólipos adenomatosos era de 1.5 (IC del 95%: 1.0–2.4), que aumentaba hasta 2.6 (IC del 95%: 1.3–5.1) si se consideraban sólo los adenomas avanzados (95).

En función de lo expuesto, basado en el número de familiares afectados, el grado de parentesco con los mismos y la edad al diagnóstico, se han establecido unas recomendaciones de cribado en pacientes con historia familiar de CCR, que se refleja en la siguiente figura I.10 (49).

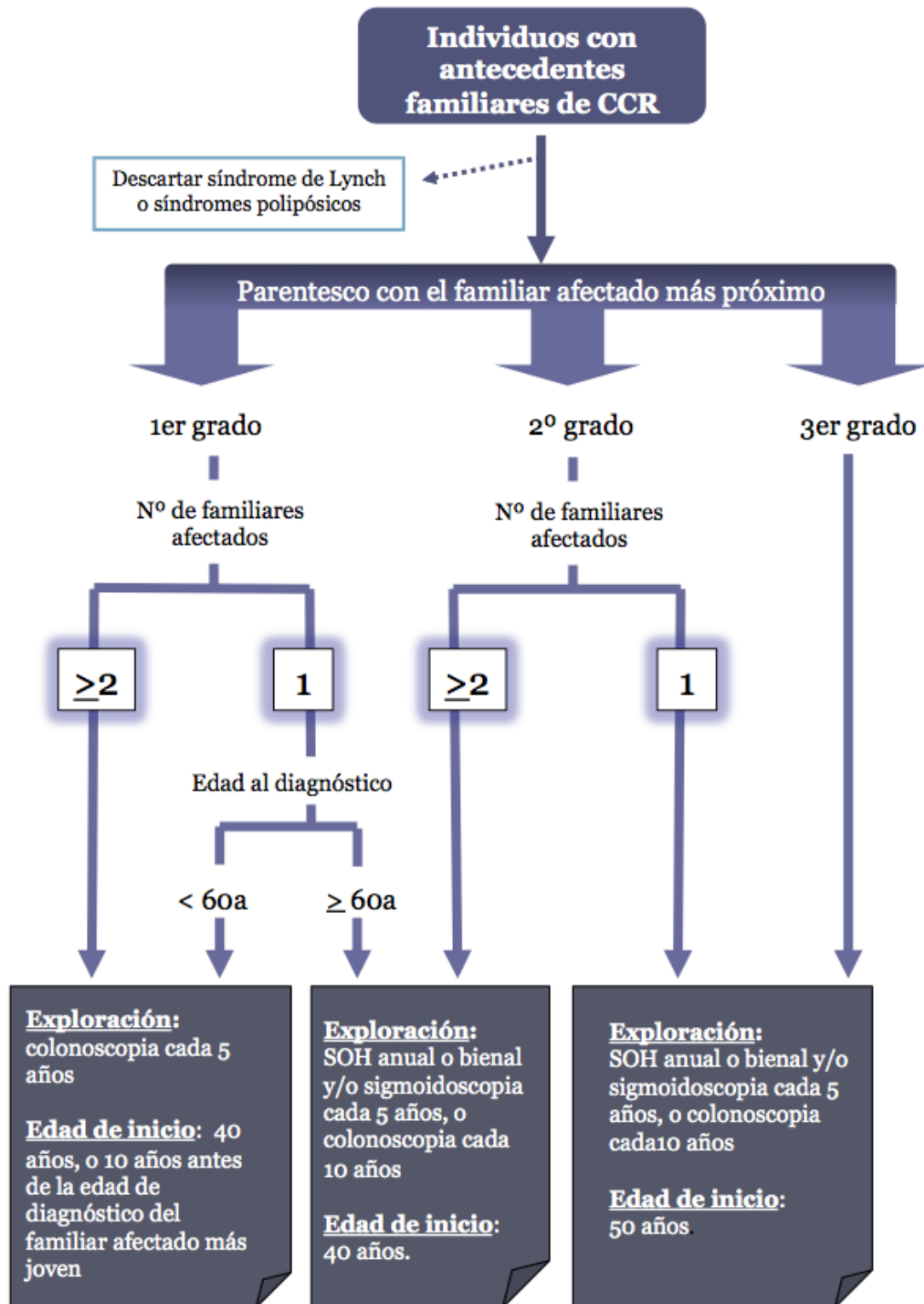


Figura I.10. Cribado en pacientes con antecedentes familiares de CCR (adaptado de (49))

3.2 La enfermedad inflamatoria intestinal

Entre los factores de riesgo personal, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se incluyen como grupo de alto riesgo para el desarrollo de CCR (figura I.7).

En el 2001 Eaden publicó un metaanálisis, frecuentemente citado, de 116 estudios comprendidos entre los años 1935-1999. Basados en estos resultados, la prevalencia de CCR en pacientes con colitis ulcerosa (CU) es del 3.7% (96). Sin embargo algunos estudios más recientes de base poblacional indican menor riesgo de CCR e incluso sin riesgo incrementado con respecto a la población general (97). Estas diferencias pueden ser debidas a un diferente diseño y población de estudio así como una selección de pacientes distintas. En un metaanálisis más reciente de estudios de cohorte de base poblacional se determina un riesgo de CCR 2.4 superior en los pacientes con CU (98).

Las razones de esta aparente disminución progresiva del riesgo de CCR en pacientes con EII no están claras, pero podrían estar en relación con un mejor control de la inflamación mucosa, el uso cada vez más frecuente de los aminosalicilatos, la implementación de programas de vigilancia y el cambio de enfoque en el momento de la colectomía (99).

El riesgo de CCR asociado a la CU parece ser el mismo que en la enfermedad de Crohn (EC) con afectación del colon (97). Dicho riesgo aumenta con la duración y la extensión de la enfermedad. En el metaanálisis de Eaden se obtiene una probabilidad acumulada a los 10, 20 y 30 años respectivamente del 2%, 8% y 18% respectivamente (96). Sin embargo, estudios más recientes de base poblacional han sugerido un riesgo mucho menor. La incidencia anual se describe en un 0.06-0.20% con riesgo acumulativo a los 30 años del 2% (97). Los pacientes con pancolitis o colitis extensa proximal al ángulo

esplénico tienen el mayor riesgo (RR: 14.8), mientras que los pacientes con colitis izquierda tienen un riesgo intermedio (RR: 2.8). Los pacientes con afectación limitada al recto no tienen riesgo incrementado (97). El factor de riesgo más consistente relacionado es la colangitis esclerosante primaria (CEP) con un riesgo de hasta el 31% así como la actividad inflamatoria clínica o histológica. Los pseudopólipos postinflamatorios se han encontrado también como importante factor de riesgo, si bien podría estar en relación con lesiones displásicas mal interpretadas como pseudopólipos. El comienzo precoz de la enfermedad antes de los 20-25 años podría ser otro factor de riesgo, aunque no se puede distinguir si es factor de riesgo independiente o relacionado con la duración de la enfermedad (99). La historia familiar de CCR también contribuye al riesgo de CCR en pacientes con EII. Los pacientes con antecedentes familiares tienen un RR: 2.5 (IC del 95%, 1.4-4.4) con mayor riesgo si tiene un familiar de primer grado con CCR diagnosticado antes de los 50 años (RR: 9.2, IC del 95%, 3.7-23) (100).

En definitiva los pacientes con CU y EC con afectación colónica presentan un mayor riesgo de CCR, si bien en estudios recientes se indica que la tendencia va disminuyendo. El riesgo de CCR en la EII se asocia con la duración y extensión de la enfermedad, la coexistencia de CEP, el antecedente de pseudopólipos postinflamatorios o la presencia de antecedentes familiares de CCR (nivel de evidencia, NE 1b, grado de recomendación, GR B) (99). En función de la extensión y el tiempo de duración de la enfermedad, se establecen unas recomendaciones de vigilancia específicas como se demuestra en la siguiente figura I.11.

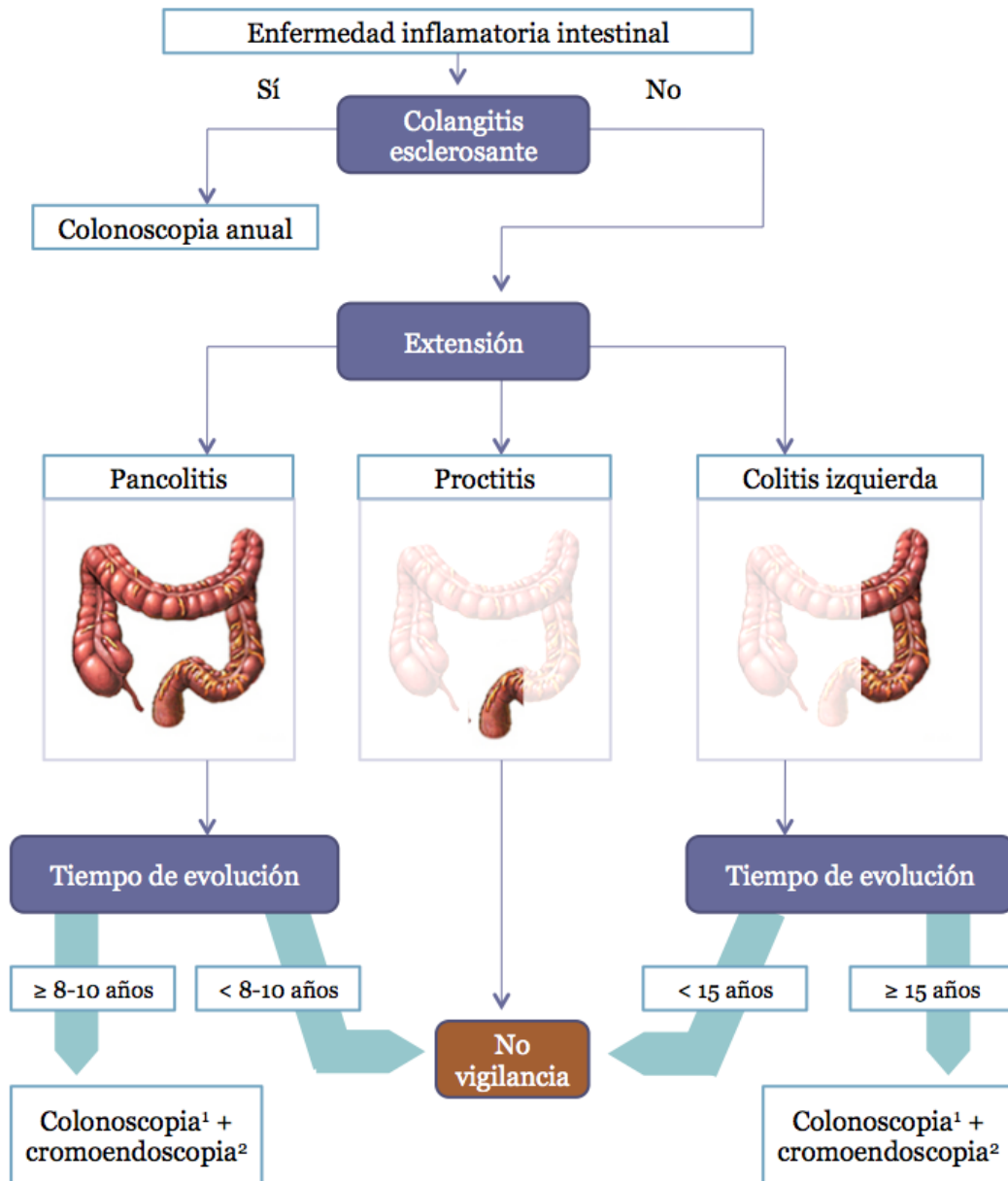


Figura I.11. Recomendaciones sobre la vigilancia en pacientes con EII (adaptado de (49))

¹ Se recomienda realizar colonoscopia cada 3 años durante la segunda década de evolución de la enfermedad, cada 2 años durante la tercera década y anualmente durante la cuarta década.

² La cromoendoscopia permite la toma dirigida de biopsias de lesiones sospechosas

3.3 Síndrome de Lynch

3.3.1 Concepto

El síndrome de Lynch (SL), anteriormente conocido como cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP), es una enfermedad hereditaria con transmisión autosómica dominante que se debe a mutaciones germinales en los genes implicados en el sistema de reparación de errores de emparejamiento (*mismatch repair* o MMR) o a una pérdida de expresión de MSH2 (mutS homolog 2) debido a la delección del gen EPCAM. Es la causa más frecuente de CCR hereditario y representa aproximadamente el 3% de los nuevos casos de CCR diagnosticados (89). Se caracteriza por la presencia de CCR a edades jóvenes (habitualmente antes de los 45 años), normalmente localizado en el colon derecho y muestra una elevada tendencia a presentar múltiples neoplasias, sincrónicas o metacrónicas, ya sea en el propio colon y recto o en otros órganos (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares, intestino delgado) (101). Con menor frecuencia puede presentar tumores cerebrales (glioblastomas) o cutáneos (queratoacantomas, adenomas o adenocarcinomas sebáceos), denominándose a dichas combinaciones Síndrome de Turcot y de Muir-Torre respectivamente (102).

Histológicamente se caracteriza por ser tumores indiferenciados con componente mucinoso o células en anillo de sello, crecimiento medular, bajo grado de diferenciación celular, infiltración linfocitaria y/o reacción Crohn-like (103).

3.3.2 Diagnóstico del Síndrome de Lynch

a) Criterios Clínicos.

El diagnóstico del SL supone un reto en la práctica clínica porque, a diferencia de las poliposis, no presenta unas características fenotípicas específicas. La sospecha clínica del síndrome se establece en base a la historia personal y familiar.

En 1990 se establecieron los criterios de Ámsterdam I, diseñados al inicio del descubrimiento del síndrome para identificar los genes responsables (104). En 1999, dichos criterios fueron modificados por otros menos restrictivos y que incluían el riesgo aumentado de neoplasias extracolónicas (105) (tabla I.7). Su alta especificidad pero baja sensibilidad (50-70%), hizo que se establecieran los criterios de Bethesda, posteriormente revisados, para identificar aquellos individuos en los que estaría indicado realizar estudios moleculares para confirmar o descartar este síndrome (106) (tabla I.8).

Tabla I.7. Criterios de Ámsterdam I y Ámsterdam II para el diagnóstico de síndrome de Lynch.

Criterios de Ámsterdam I (104)

Tres o más familiares con diagnóstico histológico confirmado de CCR, uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos.

Dos o más generaciones sucesivas afectadas.

Uno o más familiares afectados de CCR diagnosticados antes de los 50 años.

Exclusión de la Poliposis adenomatosa familiar.

Criterios de Ámsterdam II (105)

Tres o más familiares afectados de una neoplasia asociada al CCHNP (CCR, cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos.

Dos o más generaciones sucesivas afectadas.

Uno o más familiares afectados de CCR diagnosticados antes de los 50 años.

Exclusión de la Poliposis adenomatosa familiar.

Tabla I.8. Criterios de Bethesda para el diagnóstico de síndrome de Lynch

Criterios revisados de Bethesda (106)

Paciente con CCR diagnosticado antes de los 50 años ó

Paciente con CCR sincrónico o metacrónico o con otro tumor asociado al síndrome de Lynch (endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter, pelvis renal, tracto biliar, cerebral, intestino delgado, adenomas sebáceos, queratoacantomas) ó

Paciente con CCR con histología característica del síndrome de Lynch (presencia de infiltrado linfocítico, reacción *Crohn-Like*, diferenciación mucinosa/anillo de sello, o crecimiento medular) diagnosticado antes de los 60 años ó

Paciente con CCR y un familiar de primer grado con CCR o tumor asociado al síndrome de Lynch diagnosticado antes de los 50 años ó

Paciente con CCR y dos familiares de primer o segundo grado con CCR o tumor asociado al síndrome de Lynch, independientemente de la edad al diagnóstico

b) Técnicas moleculares

Durante la fase de síntesis del ciclo celular, se producen múltiples errores que son corregidos por el sistema reparador de ADN. Cuando éste falla, se produce un cúmulo de múltiples mutaciones somáticas que afectan de manera preferente a fragmentos repetitivos de ADN (microsatélites) distribuidos a lo largo del genoma, fenómeno denominado inestabilidad de microsatélites (IMS). También se pierde la expresión de la proteína correspondiente al gen mutado que puede ser detectado mediante técnicas de inmunohistoquímica (IMH). Ambas alteraciones se consideran, por tanto, marcadores fenotípicos del síndrome de Lynch y pueden ser detectados mediante estudios moleculares en el seno del tumor.

La estrategia más habitual, la estrategia tradicional, para la identificación de los individuos con SL, consiste en el análisis de IMS y/o técnicas de IMH para detectar la pérdida de expresión de la proteína reparadora del ADN en el tejido tumoral del

paciente que cumpla criterios de Bethesda. Las dos técnicas han mostrado una eficacia equivalente y la elección de una u otra debe basarse en la disponibilidad del centro, si bien la IMH posee la ventaja de dirigir el análisis genético al gen que codifica la proteína no expresada. Con respecto a la IMS se utiliza un panel de 5 mononucleótidos cuasimonomórficos cuyos resultados se refieren como inestable alto (más de un marcador afectado), inestable bajo (un marcador afectado) o estable (ningún marcador afectado).

Es importante señalar que la IMS y la pérdida de expresión del gen *MLH1* (human MutL homolog 1) también ocurren en el 10-15% de los CCR esporádicos como consecuencia de hipermetilación del promotor de este gen. Para excluir esta posibilidad, antes de efectuar el análisis genético de *MLH*, es útil evaluar la presencia de la mutación V600E del gen *BRAF* en el propio tumor ya que dicha mutación se asocia con la hipermetilación del promotor del gen *MLH1*, lo que hace poco probable el diagnóstico de SL (107).

c) Modelos predictivos

Otra estrategia que puede ser utilizada en el diagnóstico del SL es la basada en los modelos predictivos (MMR predict (108), MMRPro (109), PREMM_{1,2,6} (110)). Estos modelos combinan factores familiares, personales e incluso moleculares y permiten establecer la probabilidad individual de presentar una mutación en los genes causantes de esta enfermedad. El modelo PREMM_{1,2,6} se realiza mediante historia familiar y personal de CCR, endometrio y otros tumores asociados al SL. Es el modelo de mayor sensibilidad (90%) pero menor especificidad (67%). Se ha establecido como coste-efectivo un punto de corte de 5% de la puntuación obtenida en dicho modelo, a partir del cual estaría indicado el realizar estudio genético (110).

En la tabla I.9 se indican los datos de sensibilidad y especificidad de las diferentes estrategias para el diagnóstico de SL (101).

Tabla I.9. Sensibilidad y Especificidad de los diferentes métodos diagnósticos del síndrome de Lynch

Criterios	Sensibilidad (rango)	Especificidad (rango)
Clínicos		
• Ámsterdam II	0.22 (0.13-0.67)	0.98 (0.97-1)
• Bethesda revisados	0.82 (0.78-0.91)	0.77 (0.75-0.79)
Estudios Moleculares		
• IMS	0.85 (0.75-0.93)	0.90 (0.87-0.93)
• IMH	0.83 (0.75-0.89)	0.89 (0.68-0.95)
Modelos Predictivos		
• MMR predict	0.69 (0.68-0.75)	0.90 (0.86-0.94)
• MMRPro	0.89 (0.60-1)	0.85 (0.60-1)
• PREMM _{1,2,6}	0.90 (0.60-1)	0.67 (0.60-1)

3.3.3. Análisis Genético

En los pacientes con tumores con inestabilidad alta o pérdida de expresión de alguna de las proteínas reparadoras en la IMH está indicado realizar el análisis mutacional de los genes reparadores del ADN en línea germinal.

Las mutaciones en el gen MLH1 y MSH2 suponen el 90% de las familias con SL genéticamente caracterizado mientras que las mutaciones en MSH6 (*mutS homolog 6*) suponen aproximadamente el 10% (87). En el pasado, las mutaciones en el gen PMS2

(*postmeiotic segregation increased 2*) apenas se identificaron por la presencia de múltiples pseudogenes que confundían el diagnóstico genético. Un reciente estudio encontró mutaciones en el 6% de todas las familias con SL (111).

3.3.4 Estrategias diagnósticas del síndrome de Lynch

Existen actualmente dos posibles estrategias a la hora de remitir un paciente para descartar SL: el manejo tradicional o el manejo universal.

La nueva guía sobre el diagnóstico y manejo del SL, establece que se debe descartar SL en los siguientes casos: los pacientes con tumor con alteración en el sistema MMR (sin evidencia de metilación del promotor MLH1); cáncer endometrial diagnosticado antes de los 50 años; riesgo personal $\geq 5\%$ de SL basado en modelos predictivos; historia familiar de mutación conocida en los genes del sistema MMR o si cumplen criterios de Bethesda o Ámsterdam (NE III, GR B) (101).

En la estrategia tradicional, el diagnóstico de SL comienza con realizar estudio genético en los pacientes afectados con los criterios antes enumerados, que presenten IMS alta o pérdida de expresión de alguna de las proteínas en la pieza tumoral. Si el tumor no estuviera disponible para realizar el estudio molecular, se puede realizar directamente el análisis genético en sangre periférica en el familiar afecto.

En el caso de comenzar la evaluación por un individuo no afecto (familiar a riesgo), se debe intentar primero estudiar al familiar afecto. Si no es posible evaluar al familiar afecto ni se puede recuperar tejido tumoral del mismo para analizarlo, se puede realizar directamente el análisis genético en sangre periférica en el familiar a riesgo. Si se encuentra una mutación patogénica se puede establecer el diagnóstico de SL. Sin embargo si no se encuentra mutación o se obtiene una variante de significado incierto,

los resultados no son concluyentes y no se puede establecer un verdadero negativo, a menos que se obtenga un resultado positivo en otro familiar a riesgo (101) (ver figura I.12).

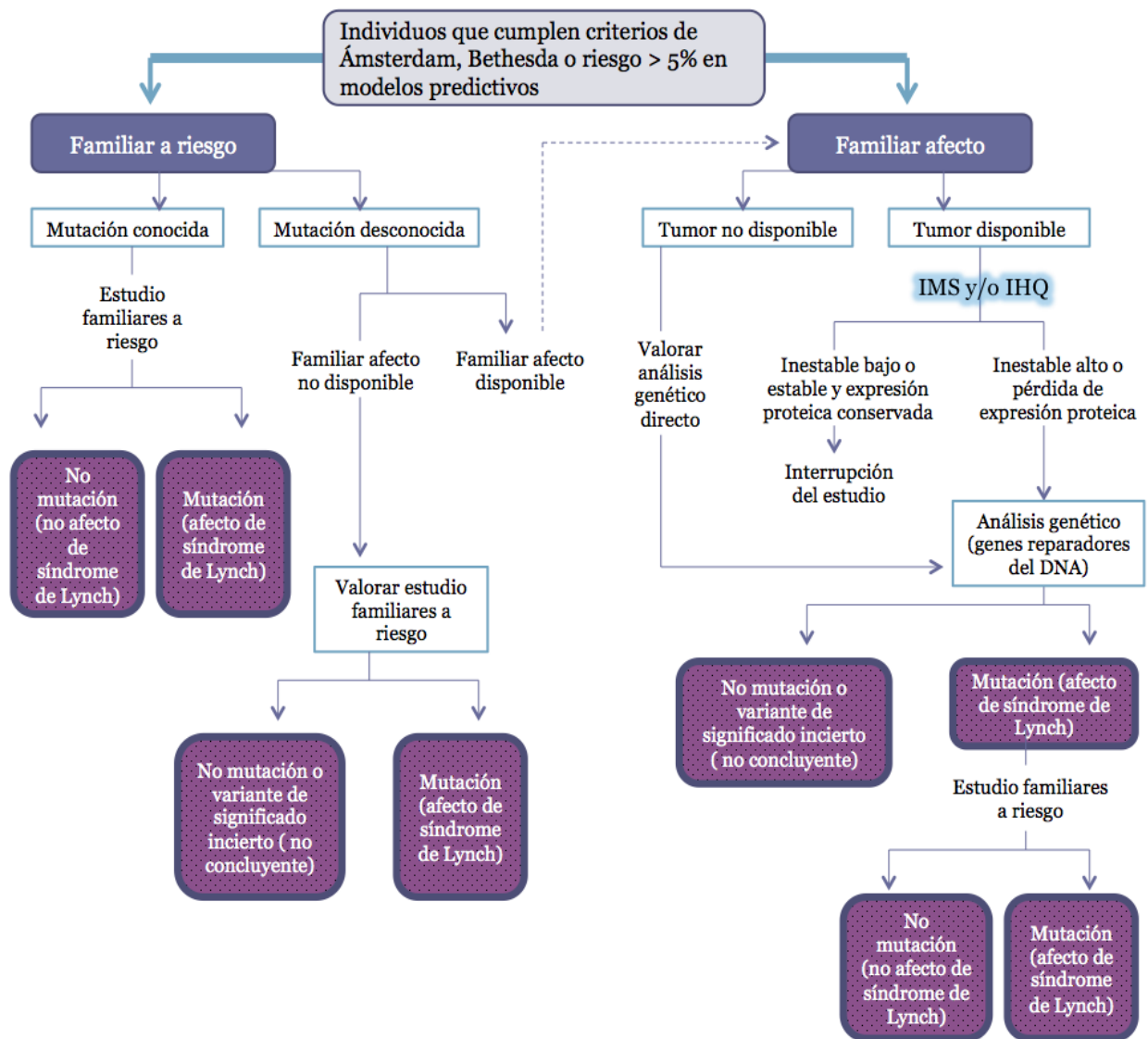


Figura I.12. Estrategia tradicional para el diagnóstico de síndrome de Lynch (Adaptado de (49)).

Esta estrategia ha sido criticada por ser poco sensible y eficiente, por lo que se ha propuesto otra alternativa que es la estrategia universal. Estudios moleculares de tumores de colon o recto han revelado que hasta el 28% de los pacientes con SL no hubieran sido diagnosticados si se hubieran seguido los criterios clínicos más liberales, los criterios de Bethesda (101). Por ello, el grupo de trabajo para la evaluación de la aplicación genómica en la práctica y prevención establece que todos los pacientes con CCR de reciente diagnóstico deben ser evaluados para descartar SL, mediante estudio inicial de IMS o IMH en la pieza tumoral (descartando mutación BRAF si pérdida de expresión de MLH1) (112) (figura I.13). Dicha estrategia también ha sido apoyada por el National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Sin embargo, este proceso requiere una elaborada organización y unas infraestructuras adecuadas antes de su implementación. Por ello, posteriormente se redujo la indicación al estudio molecular mediante IMH o IMS de todos los pacientes con CCR diagnosticados antes de los 70 años (criterios de Jerusalén) (113). Sin embargo, esta estrategia tampoco ofrece la aproximación más coste-efectiva, por lo que se ha propuesto la estrategia selectiva que incluye el análisis MMR sobre el tumor de todos los pacientes menores de 70 años y pacientes mayores de 70 años que cumplan los criterios de Bethesda (114). Este mismo estudio compara las estrategias mencionadas y obtiene que el rendimiento diagnóstico fue superior en la estrategia universal (2.2%, IC del 95%, 1.7%-2.7%) que en los criterios de Bethesda (2%, IC del 95%, 1.5%-2.4%), los criterios de Jerusalén (1.9%, IC del 95%, 1.4%-2.3%) y la estrategia selectiva (2.1%, IC del 95%, 1.6%-2.6%). Sin embargo, la estrategia selectiva requirió un 34.8% menos de realización de análisis sobre el tumor y un 28.6% menos de análisis genéticos(114). En la nueva guía para el diagnóstico y manejo del SL se establecen ambas estrategias como posibles (NE III, GR B) (101).

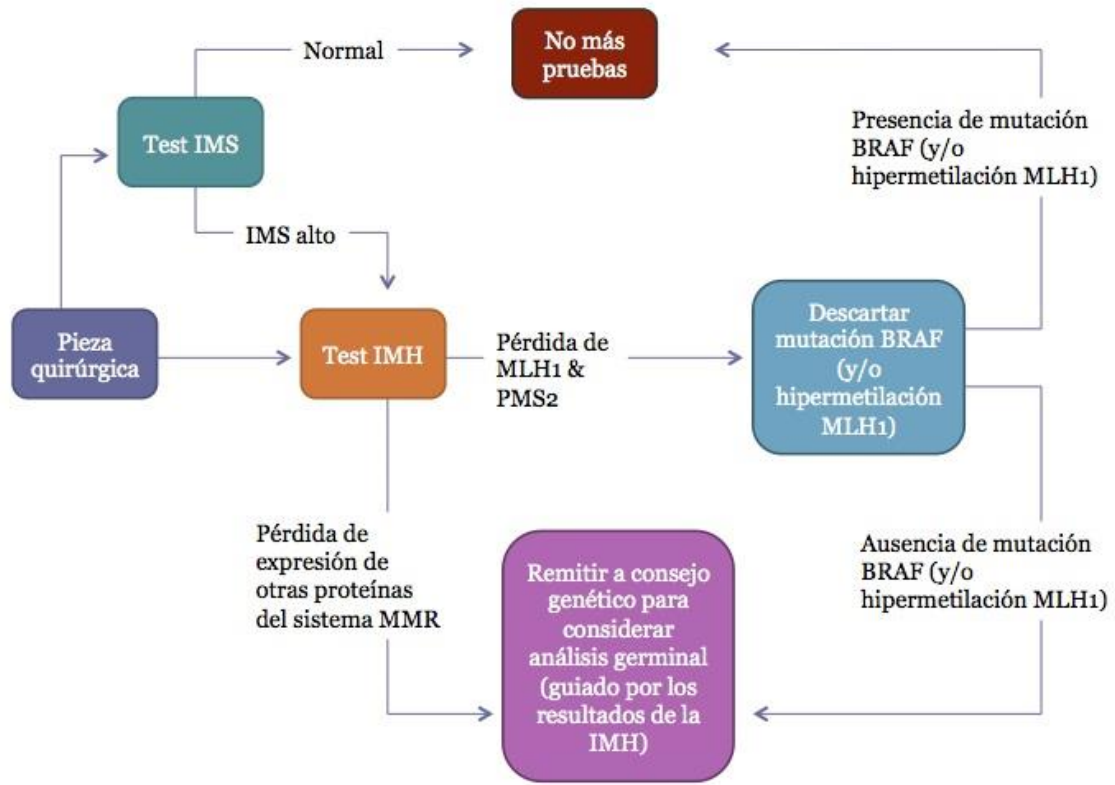


Figura I.13. Estrategia Universal para el diagnóstico de síndrome de Lynch (adaptado de (101).

3.3.5 Cribado en el Síndrome de Lynch

Los pacientes con SL tienen riesgo de desarrollar CCR y tumores extracolónicos a edades precoces, por lo que se deben seguir una serie de recomendaciones de cribado.

La prevención del CCR en las familias con SL se basa en sus características diferenciales como son la edad de aparición temprana, el predominio por el colon derecho y la mayor rapidez de transformación de adenoma a carcinoma. En varios estudios se ha documentado un descenso de la incidencia de hasta el 62% (115) y de la

mortalidad por CCR (entre el 65% y 72%) (116,117) en los pacientes con SL que siguen cribado comparado con los que no realizan estas medidas de vigilancia.

La nueva guía para el manejo del SL establece realizar una colonoscopia en las personas a riesgo (FPG de pacientes con SL) o pacientes con SL cada 1-2 años, comenzando a los 20-25 años o 2-5 años antes del familiar afecto más joven si el paciente es diagnosticado antes de los 25 años. En los pacientes con mutación confirmada se debería realizar colonoscopia anual. (NE III, GRB) (101) (tabla I.10)..

El cáncer de endometrio es el segundo tumor más frecuente. Pero, a diferencia del CCR, el cribado del cáncer endometrial no ha mostrado beneficio en la supervivencia. La ecografía transvaginal ofrece poca sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer endometrial (118). Sin embargo la biopsia endometrial es útil en identificar patología tumoral en pacientes asintomáticas (119). De tal forma que se recomienda en mujeres en riesgo de SL o afectas de SL, examen pélvico y muestra endometrial anualmente a partir de los 30-35 años (NE V, GRC). Del mismo modo el cribado de cáncer de ovario se recomienda realizar mediante ecografía transvaginal anual comenzando a los 30-35 años (NE V, GR B). Dado el alto riesgo de desarrollo de tumor uterino o de ovario, la histerectomía con doble ooforectomía se recomienda en pacientes con SL que hayan cumplido su deseo reproductor o a los 40 años (NE 4, GR B) (101), recomendación que también apoya la guía europea (120) (tabla I.10)..

Con respecto al cáncer gástrico se recomienda gastroscopia con biopsias del antro a los 30-35 años y posteriormente cada 2-3 años en función de los factores de riesgo individuales (tabla I.10). Si se objetiva infección por *Helicobacter Pylori* se recomienda erradicar (NE V, GR C) (101). La guía europea también apoya esta indicación pero no establece la vigilancia posterior (120).

El cribado de las neoplasias de vías urinarias se puede realizar mediante análisis de orina anual (NE V, GRC) (101), si bien las recomendaciones europeas no recomiendan un cribado de rutina(120).

No se establece un cribado para el cáncer de páncreas en estos pacientes (101,120) . No obstante, el grupo para el cribado de cáncer de páncreas en pacientes con alto riesgo, recomiendan realizar cribado en pacientes con SL que tengan un familiar de primer grado con cáncer de páncreas (121).

Tabla I.10. Recomendaciones de cribado en el síndrome de Lynch (101)

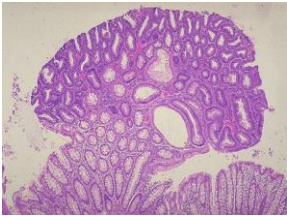
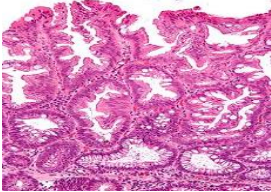
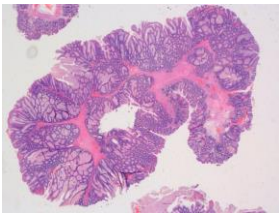
Órgano	Prueba	Edad de inicio	Periodicidad	(NE, GR)
Colon/Recto	Colonoscopia	20-25 años *	Cada 1-2 años	(III,C)
Endometrio	Examen pélvico/biopsia endometrial	30-35 años	Anual	(V,C)
Ovario	Ecografía transvaginal	30-35 años	Anual	(V,C)
Estómago	Gastroscopia con biopsias de antro	30-35 años	Cada 2-3 años	(V, C)
Vías Urinarias	Análisis de orina	30-35 años	Anual	(V, C)

* Ó 2-5 años antes de la edad del familiar más joven si ha sido diagnosticado antes de los 25 años.

3.4 Poliposis colorrectales

Las poliposis colorrectales constituyen un grupo de síndromes caracterizados por la aparición de múltiples pólipos en el colon si bien en ocasiones pueden afectar a otros tramos del tracto digestivo. Presentan riesgo de CCR y de neoplasias extraintestinales. Existen básicamente tres tipos de pólipos, cada uno de los cuales se asocia a un síndrome polipósico como se resume en la siguiente tabla I.11.

Tabla I.11. Tipos de pólipos y poliposis asociadas.

Tipos de Pólipos	Síndromes hereditarios	Síndromes no hereditarios
<p>Adenomas</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Poliposis adenomatosa familiar clásica • Poliposis adenomatosa familiar atenuada • Poliposis asociada al gen MYH 	
<p>Serrados</p> 		<ul style="list-style-type: none"> • Poliposis serrada
<p>Hamartomas</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Poliposis Juvenil • Síndrome de Cowden • Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. • Síndrome de Peutz-Jeghers 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Cronkhite-Canada

3.4.1 Poliposis adenomatosa familiar clásica

a) Concepto.

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones germinales en el gen supresor de tumores APC (*adenomatous poliposis coli*), localizado en el cromosoma 5 (122). Su incidencia es de 1 caso por 10.000-20.000 habitantes (123). La PAF clásica se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (más de 100) distribuidos a lo largo de todo el colon. La importancia de esta entidad radica en su alta penetrancia, próxima al 100%, de manera que, si no se efectúa el tratamiento quirúrgico, la práctica totalidad de pacientes desarrollarán CCR antes de los 50 años de edad. . Se estima que es responsable del 1% de los CCR (122).

Además estos pacientes también presentan un riesgo aumentado de neoplasias extracolónicas. Se denomina Síndrome de Gardner a la PAF que se acompaña de tumores de partes blandas entre otras manifestaciones extracolónicas (124). Cuando se desarrollan tumores del SNC (generalmente gliomas malignos o meduloblastomas) se denomina Síndrome de Turcot (125).

b) Diagnóstico clínico.

El diagnóstico clínico de PAF clásica puede efectuarse cuando un individuo tiene más de 100 adenomas colorrectales o si tiene múltiples adenomas y es FPG de un paciente diagnosticado de PAF (126). En el 30-40% de casos nuevos no existen antecedentes familiares de PAF y son probablemente debidos a mutaciones *de novo* (127).

c) Análisis Genético.

La PAF está ocasionada por mutaciones germinales del gen APC en casi el 90%. Si bien, en un 10% de las PAF clásicas, sin mutaciones en el gen APC, son causadas por mutaciones germinales bialélicas del gen MYH (128).

El análisis genético está indicado para confirmar el diagnóstico de un individuo con clínica de PAF y permite el diagnóstico presintomático de familiares con riesgo(126).

La evaluación de los individuos con riesgo debe iniciarse siempre con el análisis de un familiar afecto. Si se detecta la mutación, el análisis genético de los restantes familiares en riesgo proporcionará resultados verdaderos positivos o negativos. Por el contrario, si no se identifica mutación causante, es inútil efectuar el análisis genético a los familiares con riesgo (127). Cuando no se dispone de un individuo afecto para su evaluación, el análisis puede efectuarse directamente en los familiares en riesgo.

d) Cribado

El cribado de afectación colorrectal está indicado en pacientes portadores de la mutación y en FPG de un paciente diagnosticado de PAF, en el que no se ha podido identificar la mutación genética responsable (127).

Debido a que los adenomas aparecen difusamente por todo el colon, es suficiente con una sigmoidoscopia comenzando a los 10-12 años con una periodicidad anual hasta los 25 años, bienal hasta los 35 años, trienal hasta los 45 años y a partir de aquí cada 5 años. Si bien, una vez detectada la presencia de adenomas, debe efectuarse una colonoscopia anual hasta la realización del tratamiento definitivo (129).

Dado el elevado número de pólipos, su imposibilidad para realizar una adecuada vigilancia endoscópica para detectar adenomas avanzados y/o CCR en estadio temprano y su alta penetrancia, en los pacientes portadores de mutación está indicado realizar cirugía profiláctica, generalmente antes de los 25 años (126)

Un 40% de los pacientes con PAF presentan manifestaciones extracolónicas, entre las que destaca las lesiones gastroduodenales. La incidencia acumulada de adenomas gastroduodenales a los 70 años es del 90%. Los pacientes con PAF tienen un mayor riesgo de adenocarcinoma duodenal (RR: 331; IC del 95%, 133-681) o ampular (RR: 124; IC del 95%, 34-317) que aumenta en función del número, tamaño, histología y grado de displasia (130). Estas variables se recogen en la clasificación de Spigelman y es la que se utiliza para pautar el cribado endoscópico (ver tabla I.12). De tal forma que se recomienda realizar una gastroscopia al diagnóstico de la afectación colónica o a partir de los 25-30 años. Posteriormente la periodicidad dependerá del estadio de dicha clasificación. En los estadios 0-I: cada 5 años, estadio II: cada 3 años, estadio III cada año, estadio IV cada 3 meses con ecoendoscopia o considerar cirugía profiláctica (131).

Tabla I.12. Clasificación de Spigelman de los adenomas duodenales en la poliposis adenomatosa familiar

Variable	Puntuación *		
	1	2	3
Número de pólipos	1-4	5-20	> 20
Tamaño (mm)	1-4	5-10	> 10
Tipo Histológico	Tubular	Tubulovelloso	Velloso
Displasia	Leve	Moderada	Grave

* Puntuación: Estadio 0: ausencia de pólipos; estadio I: 4 puntos; estadio II: 5-6 puntos; estadio III: 7-8 puntos; estadio IV: 9-12 puntos

Recientemente, la sociedad Americana de oncología (The American Society of Clinical Oncology, ASCO) y la sociedad Europea de Oncología (The European Society for Medical Oncology, ESMO), han establecido una serie de recomendaciones para el seguimiento de pacientes con síndrome de CCR hereditario. En la siguiente tabla I.13 se resumen las indicaciones del cribado del resto de manifestaciones extracolónicas

Tabla I.13. Cribado de manifestaciones extraintestinales en la poliposis adenomatosa familiar (132)

Tumor	Indicación	Exploración
Tiroides	Al diagnóstico de la afectación colónica o no más allá de los 25-30 años	Palpación cervical o ecografía tiroidea anual/bianual
Osteomas	Al diagnóstico	Ortopantografía
Sistema nervioso central	Antecedentes familiares de Síndrome de Turcot	TC craneal
Tumores desmoides	Antecedente de cirugía abdominal Antecedentes de tumores desmoides en la familia Antecedentes de desmoides extraabdominales	TC abdominal

3.4.2 Poliposis adenomatosa familiar atenuada

a) Concepto

La PAF atenuada (PAFA) constituye una variante de la PAF clásica que se caracteriza por la presencia de numerosos pólipos, normalmente más de 15 pero menos de 100, localizados preferentemente en el colon derecho y con una edad de presentación de CCR aproximadamente 10 años más tarde que en la PAF clásica (133).

b) Diagnóstico clínico

Se debe sospechar PAFA cuando un individuo tiene 15 o más adenomas colorrectales acumulados a lo largo de una o varias exploraciones endoscópicas o cuando tiene múltiples adenomas y es FPG de un paciente con diagnóstico de PAF clásica o atenuada.

c) Análisis genético

Las mutaciones bialélicas del gen MYH, causan un porcentaje importante de PAFA (35-60%) con un patrón de herencia autosómica recesiva. Por otra parte, las mutaciones del gen APC (normalmente las mutaciones en los extremos 5' y 3', y en el exón 9) también son causa de PAFA pero con un patrón de herencia autosómica dominante (134).

Una vez realizado el diagnóstico de sospecha de PAFA, se recomienda realizar estudio genético basándose inicialmente en la historia familiar. Si existe una historia familiar dominante, se iniciará el estudio mediante el análisis del gen APC en la línea germinal. En el resto de los casos, se comenzará el estudio molecular mediante el análisis del gen MYH, dado su mayor simplicidad. En caso de negatividad de uno u otro, se realizará el estudio del otro gen (ver figura I.14).

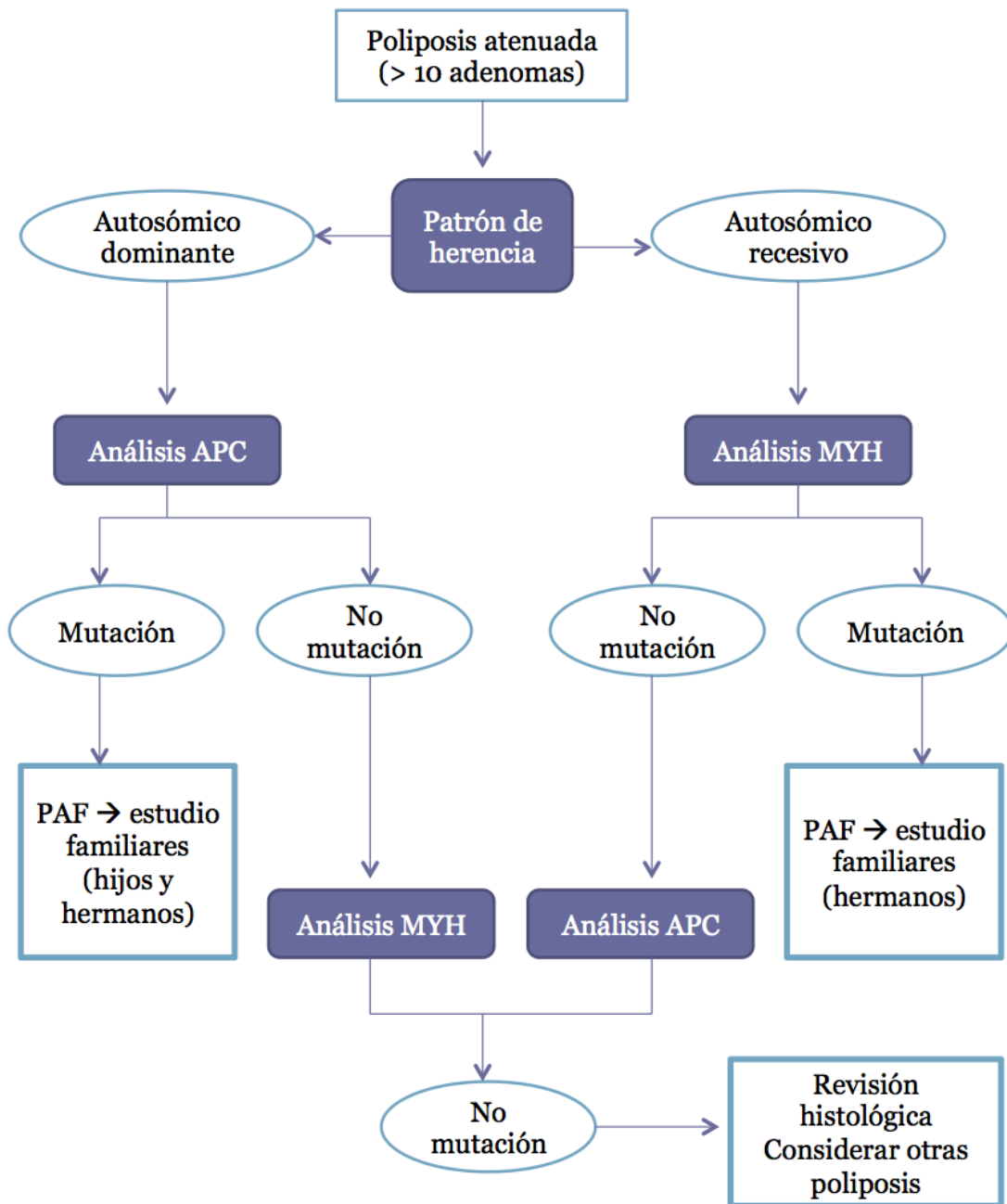


Figura I.14. Algoritmo para el diagnóstico genético en las poliposis atenuadas (adaptado (49))

d) Cribado

El cribado de afectación colorrectal está indicado en pacientes portadores de la mutación y en FPG de un paciente diagnosticado de PAF atenuada, en el que no se ha podido identificar la mutación genética responsable. En estos pacientes es necesario realizar colonoscopia completa debido a la tendencia de presentar sólo pólipos en el colon derecho (135). El cribado debe iniciarse a los 18-20 años con una periodicidad anual o bianual (132). Debido a la heterogeneidad en la edad de presentación, la vigilancia debe mantenerse de forma indefinida. Una vez detectados adenomas, si es posible garantizar el control de los pólipos por vía endoscópica, se realizará una colonoscopia anual (129). Las pautas de cribado de las manifestaciones extracolónicas son las mismas que en la PAF clásica (132).

3.4.3 Poliposis asociada al gen MYH

a) Concepto

La poliposis asociada al gen MYH (PAM) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva clínicamente indistinguible de la PAF, especialmente de la forma atenuada. Al igual que la PAF atenuada, se caracteriza en la mayoría de los casos por numerosos pólipos, generalmente más de 15 y menos de 100, con la presencia de CCR al diagnóstico en más del 50% de los casos (136)

b) Diagnóstico clínico

Se debe sospechar PAM cuando un individuo tiene 15 o más adenomas colorrectales acumulados a lo largo de una o varias exploraciones endoscópicas o cuando tiene múltiples adenomas y es hermano de un paciente con diagnóstico de PAM. Sin

embargo, hasta un tercio de los pacientes portadores de mutación bialélica del gen MYH desarrollan CCR en ausencia de poliposis.

c) Análisis genético

Se encuentra mutación bialélica en el gen MYH en un 16-40% de casos de poliposis atenuada sin mutación en el gen APC, y en un 7.5-12.5 % de las formas clásicas sin mutación en el gen APC (137).

Al tratarse de una enfermedad autosómica recesiva, los individuos afectados han de portar la mutación en ambos cromosomas, por lo que toda su descendencia es portadora. Por ello, para evaluar el correcto riesgo de la descendencia hay que realizar el estudio genético de la pareja del paciente afecto. Al igual que en la PAF atenuada, si existe historia familiar dominante, se comienza con el estudio de APC y se realiza el análisis del gen MYH en caso de negatividad de éste. Por el contrario, se comenzará con el estudio del MYH, si presenta una historia familiar autosómica recesiva (ver figura I.14).

Los portadores de mutaciones monoalélicas se encuentran en el 1-2% de la población general y presentan un riesgo ligeramente incrementado de CCR. Aunque la magnitud de este riesgo se desconoce, la mayoría de los estudios lo estiman en 1.5-2 veces superior al de la población general (138). El manejo de los pacientes con mutaciones monoalélicas podría ser similar al de los pacientes con familiares de primer grado de CCR, ofreciendo colonoscopia de vigilancia cada 5 años y comenzando 10 años antes de la edad al diagnóstico del caso de CCR más precoz de la familia (137).

d) Cribado

El cribado de afectación colorrectal está indicado en pacientes portadores de la mutación y en hermanos de un paciente diagnosticado de PAF atenuada, en el que no se

ha podido identificar la mutación genética responsable y su periodicidad es el mismo que en la PAF atenuada. Así mismo, las recomendaciones sobre el cribado de las manifestaciones extracolónicas son las mismas que en las otras poliposis (137).

3.4.4 Poliposis serrada

a) Concepto

El síndrome de Poliposis serrada (SPS), conocido previamente como poliposis hiperplásica, es una rara condición caracterizada por la presencia de múltiples pólipos serrados y riesgo de CCR. Inicialmente se estableció una incidencia de 1/100000 habitantes basado en un largo estudio con 50148 pacientes de los que sólo 28 tenían SPS (0,06%) (139). Sin embargo, en un estudio español más reciente, la incidencia de SPS en pacientes que se realizaron colonoscopia tras obtener un resultado positivo de sangre oculta en heces, fue del 0.34% (140).

b) Diagnóstico clínico

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido los criterios diagnósticos que incluye la presencia de alguna de las siguientes características (141):

1. Más de 20 pólipos serrados de cualquier tamaño distribuidos a lo largo del colon
2. Cinco pólipos serrados proximales al colon sigmoide, dos o más mayores de 10 mm
3. Cualquier número de pólipos serrados proximales al colon sigmoide en un individuo con familiares de primer grado de SPS

c) Análisis genético

No se ha establecido una clara etiología genética, por lo que no se recomienda realizar de forma rutinaria el análisis genético. Sin embargo, existe un solapamiento en la forma de presentación (y potencialmente en la patogenia) de poliposis asociada al gen MYH y el SPS. Por ello, se debe considerar realizar estudio genético de dicho gen en pacientes con sospecha de SPS que presenten adenomas concomitantemente y/o historia familiar de adenomas (137).

d) Cribado

Está bien establecido que los pacientes con SPS tienen riesgo de CCR. Sin embargo la magnitud exacta se desconoce ya que la mayor parte de los estudios son de cohortes, relativamente pequeños, fenotípicamente diversos y con posibles sesgos de selección. En un estudio de cohortes multicéntrico de 77 pacientes con SPS, en 27 (35%) se diagnosticó CCR, de los cuales 22 fueron detectados en la colonoscopia inicial. Durante la vigilancia se diagnosticó CCR en 5 pacientes con una incidencia acumulativa del 6,5% tras una mediana de seguimiento de 1,3 años. De estos, cuatro se encontraron en pólipos serrados menores de 20 mm (4-16 mm). El riesgo acumulativo de CCR durante la vigilancia fue del 7% a los 5 años (142).

No hay estudios que avalen la efectividad del cribado en estos pacientes. Pero basado en el riesgo de CCR que presentan se recomienda colonoscopia cada 1-3 años con la intención de resear todos los pólipos mayores de 5 mm (137).

Tampoco existe evidencia que apoye la vigilancia de tumores extracolónicos en estos pacientes. En un estudio realizado con 115 pacientes con SPS y 341 familiares de

primer grado no se objetivó aumento de neoplasias extracolónicas en los pacientes ni en sus familiares (143).

Con respecto al riesgo en familiares, en un estudio prospectivo de 78 familiares de primer grado se encontró una incidencia de SPS en el 32% (144). Así mismo, Boparai et al encuentran que los familiares de primer grado de pacientes con SPS tienen cinco veces más riesgo de CCR, lo que sugiere un componente hereditario (145). Por lo tanto, aunque las recomendaciones a los familiares no están bien establecidas, es razonable realizar una colonoscopia a los FPG diez años antes del familiar afecto más joven con vigilancia posterior en función de los hallazgos de la colonoscopia (137).

3.4.5 Síndrome Peutz Jeghers

a) Concepto

Entre las poliposis hamartomatosas, el síndrome de Peutz Jeghers (SPJ) es la más relevante. Se trata de una enfermedad genética rara con herencia autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de pigmentación mucocutánea característica y pólipos hamartomatosos. Su incidencia se estima en 1 por cada 50000-200000 nacimientos (146).

Basados en estudios moleculares y epidemiológicos se acepta actualmente que hay un riesgo incrementado de tumores en estos pacientes. En una revisión sistemática de 21 estudios, entre los que se incluye un metanálisis, se analizan 1644 pacientes con SPJ. Trescientos cuarenta y ocho pacientes desarrollaron 384 tumores a una edad media muy precoz (42 años). El riesgo acumulativo varía del 37 al 93% con un RR de 9.9-18 en comparación con la población general. Además dicho riesgo aumenta a medida que

avanza la edad tanto en neoplasias digestivas como extradigestivas. Según la localización se estima un riesgo del 39% para el CCR, 29% para el cáncer gástrico, 13% para el de intestino delgado, 24-54% para el de mama, 21% para el de ovario, 10-23% para el de cérvix, 9% para el de útero o testículos, 7-17% para el de pulmón y 11-36% para el de páncreas (147).

b) Diagnóstico clínico

El diagnóstico del SPJ es clínico y se basa en la presencia de algunos de estos criterios:

- Si no existen antecedentes familiares de SPJ:
 - dos o más pólipos hamartomatosos confirmados histológicamente ó
 - cualquier número de pólipos hamartomatosos con pigmentación mucocutánea característica.
- Si existen antecedentes familiares de SPJ:
 - cualquier número de pólipos hamartomatoso ó
 - pigmentación mucocutánea característica.

Las lesiones cutáneas aparecen precozmente en el 95% de los pacientes y consisten en máculas pigmentadas de color marrón oscuro-negras localizadas en la región perioral (94%), manos (74%) y mucosa bucal (66%). Aumentan con la edad hasta la pubertad, momento en el que comienzan a disminuir hasta prácticamente desaparecer en la edad adulta. La degeneración maligna es muy rara (148).

La gran mayoría de los pacientes va a presentar pólipos hamartomatosos. Se suelen localizar con más frecuencia en intestino delgado (60-90%), seguido de colon (50-64%), estómago (49%) y recto (32%), pudiendo incluso ser extraintestinales (149). La importancia de estos pólipos, radica especialmente en que son causantes de frecuentes

cuadros de invaginación intestinal y obstrucción, especialmente a edades precoces, por lo que está indicada la resección de pólipos mayores de 10-15mm.

c) Análisis Genético

El SPJ se debe a una mutación germinal en el gen STK11 (Serina-treonina proteína quinasa, antes llamado LKB1) localizado en el cromosoma 19p13.3 que se encuentra hasta en el 94% de las familias con SPJ (150). Una vez que se ha encontrado una mutación en un paciente con SPJ, se debe ofrecer el análisis genético al resto de los miembros de la familia para seleccionar aquellos que precisen una adecuada vigilancia.

d) Cribado

El riesgo de invaginación y de neoplasias intestinales o extraintestinales es lo que va a marcar la vigilancia de estos pacientes. De tal forma que el cribado tiene doble objetivo.: en los primeros años de vida es detectar los pólipos que puedan causar obstrucción y, a edades más avanzadas, es la detección de tumores en estadios precoces.

Ningún protocolo de cribado ha sido validado en ensayos clínicos. Sin embargo existe una guía de vigilancia en el que se establecen unas recomendaciones para el cribado de las neoplasias más frecuentes anteriormente mencionadas (151). Con respecto al cáncer de páncreas en esta guía se establece que sólo debería realizarse en el contexto de ensayos clínicos. Sin embargo, recientemente, el grupo internacional para el cribado de cáncer de páncreas de pacientes con alto riesgo incluye a los pacientes con SPJ, independientemente de la historia familiar de cáncer de páncreas, y recomiendan realizar cribado mediante ecoendoscopia o resonancia como prueba inicial (121).

4. PÓLIPOS COLORRECTALES

4.1 Concepto y clasificación

Se denomina pólipo colorrectal a todo tumor circunscrito que protruye desde la pared hacia la luz intestinal. En estudios realizados a partir de series endoscópicas o necrópsicas se estima que la prevalencia de pólipos de colon en la población occidental es del 25-40% (49).

Los pólipos se pueden clasificar en función de sus características histológicas o macroscópicas

4.1.1 Clasificación macroscópica

Un pólipo se puede clasificar por su aspecto macroscópico de acuerdo con la presencia o ausencia de tallo (pediculado o sésil respectivamente). Se han propuesto diversas clasificaciones para definir los diferentes tipos de pólipos según su aspecto endoscópico o macroscópico con implicaciones para la indicación de resección endoscópica.

La Sociedad Japonesa para el estudio de CCR los divide en tres tipos: lesiones protuberantes o polipoideas, planas y deprimidas (ver tabla I.14.) (152). Los pólipos planos y mayores de 20 mm se conocen como pólipos de extensión lateral (laterally spreading tumours o LST) y se desarrollan circunferencialmente a lo largo de la pared colónica (ver figura I.15). Estas lesiones se subdividen en tipo granular (conocidas tradicionalmente como “lesiones en alfombra”) y no granulares. Kudo et al consideraron que los adenomas planos y pequeños podían crecer hacia la luz intestinal (crecimiento exofítico) para formar los pólipos pediculados, o extenderse lateralmente para desarrollar lesiones de extensión lateral. Las lesiones deprimidas crecerían en profundidad (crecimiento endofítico) y normalmente se asociarían a carcinomas

invasivos, incluso en lesiones de pequeño tamaño. Así, los pólipos pediculados eran considerados lesiones de bajo riesgo y resecables endoscópicamente, mientras que, las lesiones con extensión lateral, planas o sésiles eran consideradas lesiones de alto riesgo por lo que recomendaban el tratamiento quirúrgico como el definitivo (153). Posteriormente estas indicaciones cambiaron como veremos más adelante.

Tabla I.14. Clasificación morfológica de los pólipos según la sociedad Japonesa para el estudio del CCR

Características macroscópicas	Tipo	Descripción
Lesiones protruyentes	Ip	Pólipos pediculados
	Isp	Pólipos semipediculados
	Is	Pólipos sesiles
Lesiones planas	IIa	Elevación plana de la mucosa
	IIb	Cambios de la mucosa planos
Lesiones Deprimidas	IIc	Mucosa deprimida
	IIa+IIc	Elevación plana con depresión central
	IIc+IIa	Depresión mucosa con margen elevado



Figura I.15. Imagen de pólipo plano con extensión lateral tipo granular

Posteriormente se desarrolló la clasificación de París que divide las lesiones neoplásicas del tracto gastrointestinal en tres tipos. Las lesiones polipoideas son las que protruyen sobre la superficie. En los pólipos pediculados la base es estrecha mientras que en los pólipos sésiles la base y la cabeza de la lesión tienen el mismo diámetro. Existe una forma intermedia (semipediculado) cuyo manejo debe ser el mismo que en los sésiles. Las lesiones no polipoideas incluyen las lesiones planas o las deprimidas (154) (ver figuras I.16 y I.17) Siguiendo esta clasificación las lesiones no resecables endoscópicamente serían las deprimidas o ulceradas (0-III) (155).

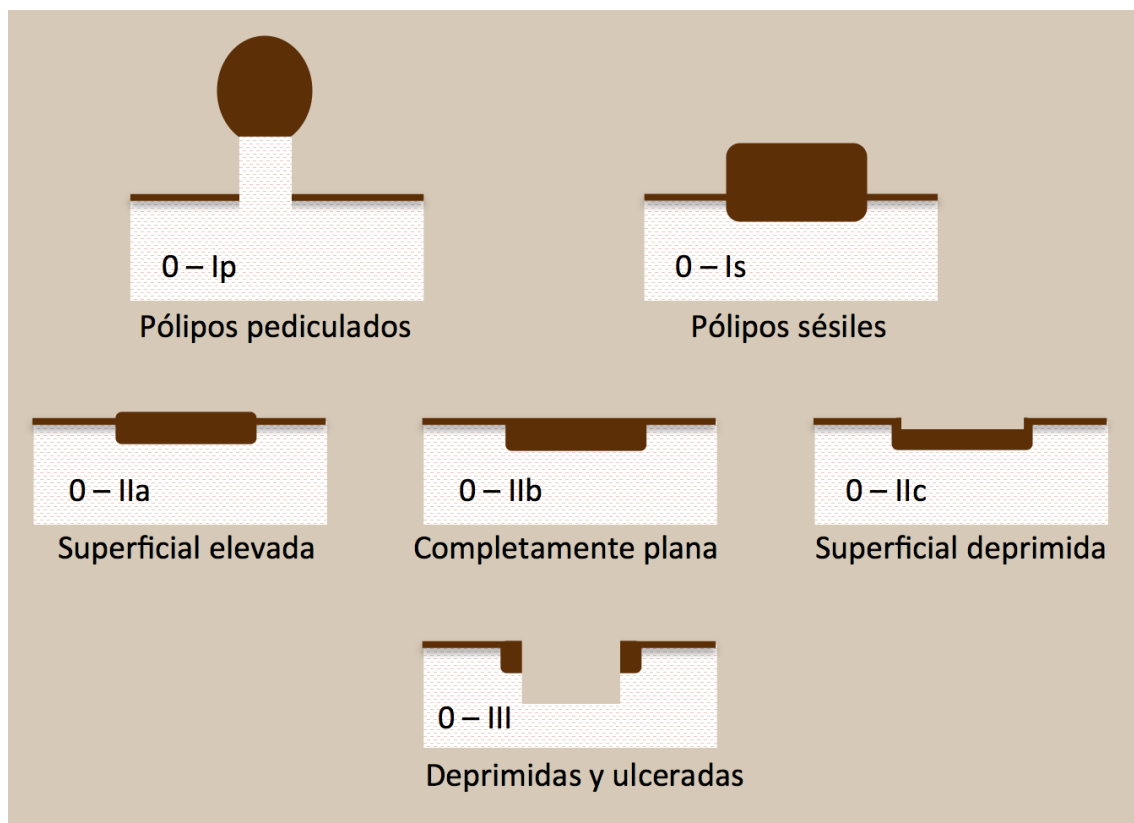


Figura I.16. Clasificación endoscópica de París de las lesiones neoplásicas superficiales gastrointestinales

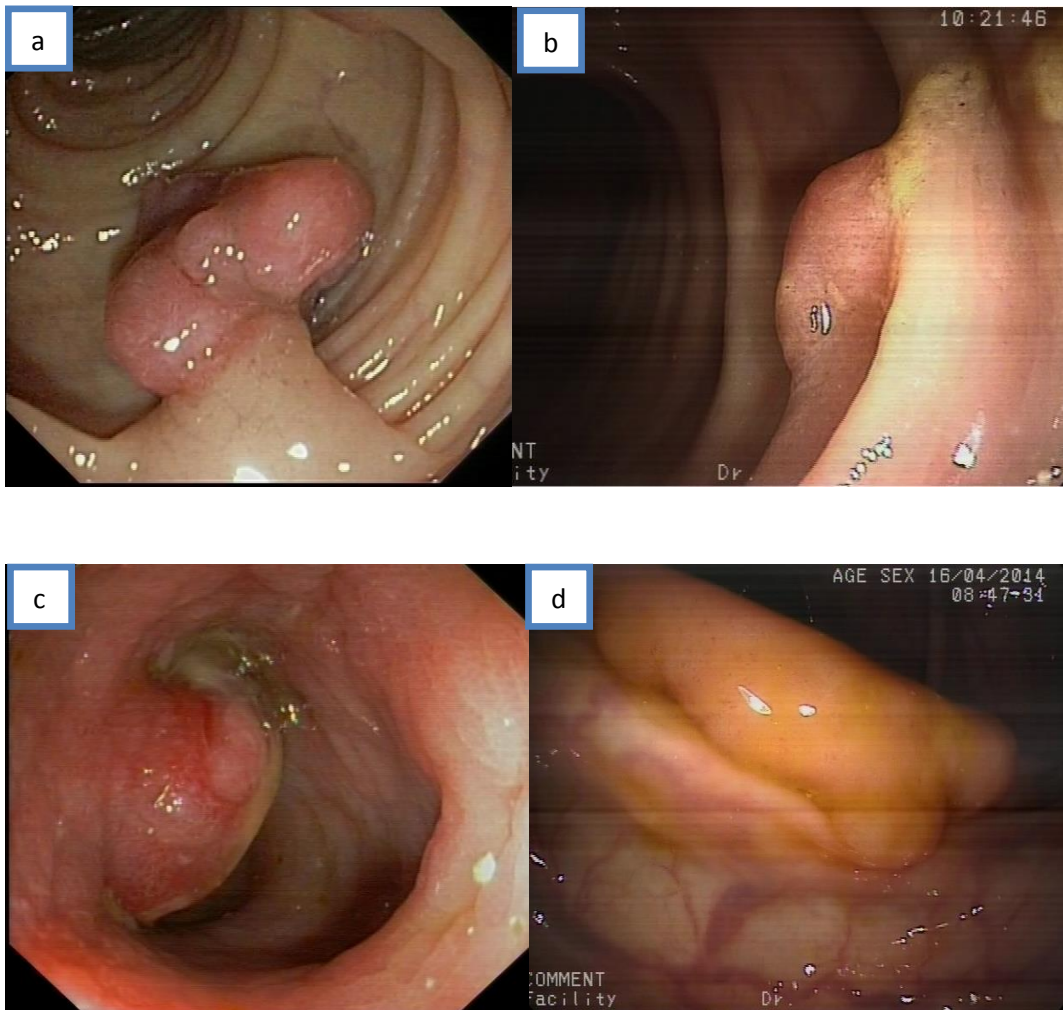


Figura I.17. Imágenes endoscópicas de pólipo pediculado (a), sésil (b), semipediculado (c), y plano (d).

4.1.2 Clasificación Histológica

De acuerdo a sus características histológicas los pólipos se clasifican en adenomatosos (60-70%), serrados (10-30%) y una miscelánea (10-20%) que incluye los pólipos inflamatorios, juveniles y hamartomatosos. Vamos a describir los dos primeros por su importancia e implicación en el presente trabajo.

a) Pólipos adenomatosos

Los pólipos adenomatosos o adenomas constituyen una proliferación no invasiva de células epiteliales. Los adenomas tubulares son el subgrupo más frecuente y se caracterizan por una red compleja de glándulas ramificadas. En los adenomas vellosos, las glándulas adenomatosas se extienden directamente desde la superficie hasta el centro del pólipo, creando de esta manera proyecciones digitiformes largas (ver figura I.18).

Los adenomas tubulovellosos se presentan como una combinación de estos dos tipos histológicos.

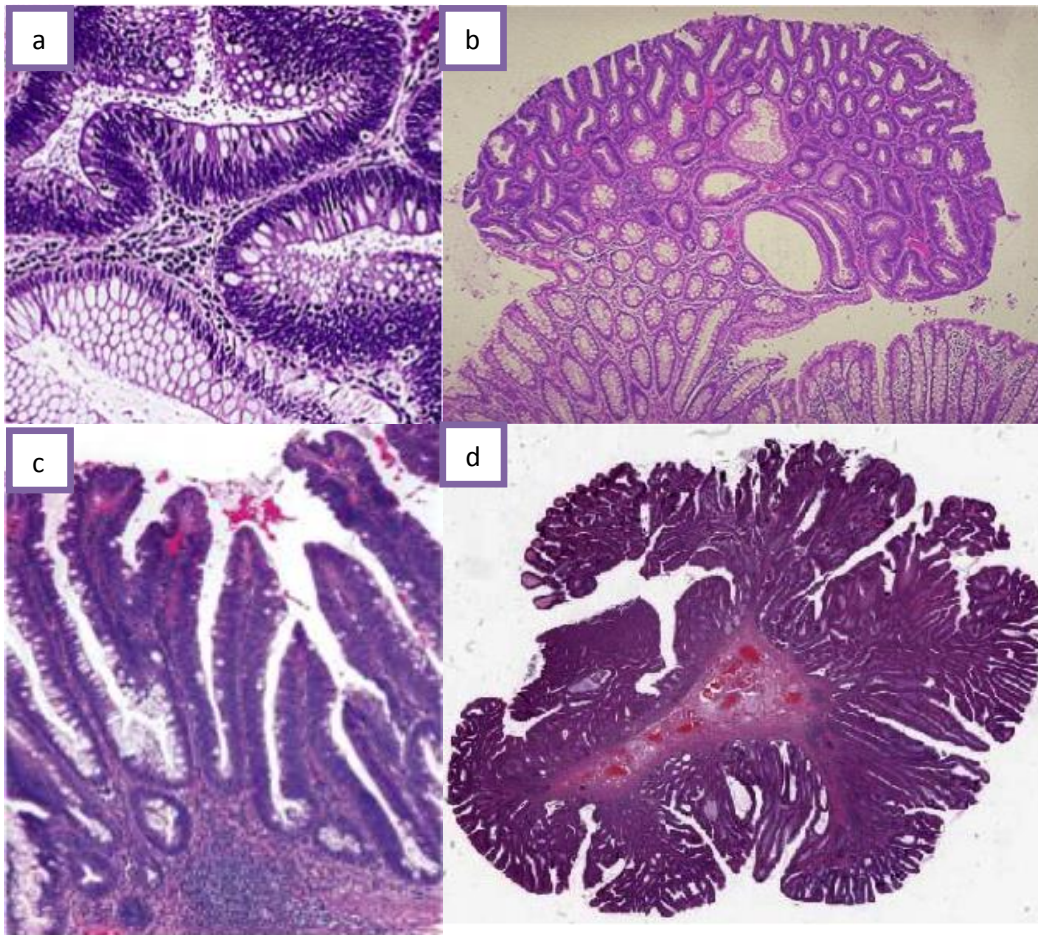


Figura I.18. Cortes histológico que muestran un adenoma tubular (a y b) y uno vellosos (c y d).

Un pólipo adenomatoso se clasifica en alguno de estos tres grupos de acuerdo con su patrón glandular predominante. De acuerdo con la OMS, los adenomas se clasifican como tubulares si al menos el 80% de las glándulas son de tipo tubular ramificado y como vellosos si al menos el 80% de las glándulas son velliformes. Según los resultados del National Polyp Study el 87% de los adenomas son tubulares, el 8% tubulovelloso y el 5% vellosos (156).

Todos los adenomas colorrectales son displásicos. La displasia se puede cuantificar subjetivamente por ciertos datos histológicos y arquitecturales en tres categorías: leve, moderada o grave. La displasia grave se caracteriza por mayor estratificación y pleomorfismo de los núcleos, nucléolos más numerosos y prominentes, aumento de la relación nucleo-citoplasmática y apiñamiento glandular externo. El antiguo concepto de “carcinoma in situ” se corresponde con el de displasia severa, mientras que en la actualidad se reserva la denominación de carcinoma in situ para el caso en el que las células carcinomatosas se limitan a la membrana basal (carcinoma intraepitelial) o a la lámina propia (carcinoma intramucoso) sin llegar a superar la muscularis mucosae, siendo, por tanto, su capacidad de diseminación nula. Sin embargo, cuando la transformación carcinomatosa alcanza la capa submucosa constituye un carcinoma invasivo por su capacidad de diseminación.

Se han propuesto varias clasificaciones para la nominación de estas lesiones. La clasificación de Viena nació con la intención de consensuar los criterios discrepantes entre la clasificación del Este y la Japonesa (157).

En la siguiente tabla I.15 se integran la clasificación TNM, la de Viena y la propuesta por la OMS (50,157,158).

Tabla I.15. Nominación de lesiones neoplásicas de colon según distintas clasificaciones

Clasificación de Viena	OMS	TNM	Otras nominaciones
C.1 Negativo para neoplasia			
C.2 Indefinido para neoplasia			
C.3 Neoplasia mucosa de bajo grado (Displasia/adenoma de bajo grado)	Neoplasia intraepitelial de bajo grado		Displasia leve-moderada
C.4 Neoplasia mucosa de Alto grado 4.1 Adenoma/displasia de alto grado 4.2 Carcinoma no invasivo (carcinoma in situ) 4.3 Sospecha de carcinoma invasivo 4.4 Carcinoma intramucoso	Neoplasia intraepitelial de alto grado	pTis	Displasia severa
C.5 Neoplasia con invasión de la submucosa 5.1 Carcinoma con invasión de la submucosa 5.2 Carcinoma con invasión más allá de la submucosa		pT1 pT2-pT4	

C.: categoría

b) Pólipos serrados

Los pólipos serrados comprenden un grupo heterogéneo de lesiones que comparten como característica común la presencia de una arquitectura en “dientes de sierra” en el epitelio de la cripta, con o sin displasia. Constituyen entre el 20-40% de todos los pólipos. La OMS distingue dentro de estos: los pólipos hiperplásicos (PH), los adenomas serrados sésiles o pólipos serrados, con o sin displasia (ASS), y los adenomas serrados tradicionales (AST) (141).

Los PH representan los pólipos serrados más frecuentes (80-90%) y constituyen el 10-30% de todos los pólipos de colon. Son más prevalentes en personas de edad avanzada y tienden a localizarse en la parte más distal del colon y en el recto. Suelen medir menos de 5 mm y son discretamente elevados. Los PH tienen criptas serradas epiteliales que están orientadas perpendicularmente a la muscularis mucosae y su zona de proliferación está limitada a la base de la cripta (159) (figura I.19). Existen tres subtipos que se diferencian en base al mecanismo secretor de las células epiteliales: los microvesiculares, de células caliciformes y los pobres en mucina. Los microvesiculares (PHMV) son los más frecuentes y suelen localizarse en el colon izquierdo, si bien un 10-15% se encuentran en el colon transversal y colon derecho. Las células de estos pólipos contienen gotitas de mucina eosinofílica dentro del citoplasma y desde el punto de vista molecular destaca su alta tasa de mutación en BRAF. El subtipo de células caliciformes (PHCC) debe su nombre a la presencia de células caliciformes en el epitelio. Son también más frecuentes en el colon izquierdo (90%) pero suelen mostrar mutación en KRAS (160). Estos pólipos pudieran ser lesiones precursoras precoces en la vía serrada como más adelante detallaremos.

Los ASS constituyen el 15-20% de los pólipos serrados. Suelen ser planos o ligeramente elevados y tienden a localizarse en el colon derecho. En este caso muestran una arquitectura anormal que refleja un crecimiento desordenado con criptas dilatadas y con morfología serrada en su base (159) (figura I.19). Desde el punto de vista molecular, se asocia a mutaciones en el gen BRAF en un 80-90% con un fenotipo metilador. Por ellos se les considera la lesión precursora de los adenocarcinomas que siguen la vía serrada asociada a mutación BRAF (160).

Los AST son poco frecuentes y representan el 1-6% de las lesiones serradas. Suelen ser pediculados y más frecuentes en el colon izquierdo (60%). Exhiben una arquitectura vellosa que es flanqueada por columnas celulares eosinófilas. Con frecuencia presentan focos de criptas ectópicas que distinguen estas lesiones de los ASS. Con respecto a las características moleculares, aproximadamente un tercio presentan mutación en BRAF mientras que un 40-50% presentan mutación en KRAS. Estos últimos se les consideran las lesiones precursoras de adenocarcinomas por la vía serrada asociada a mutación en KRAS (160).

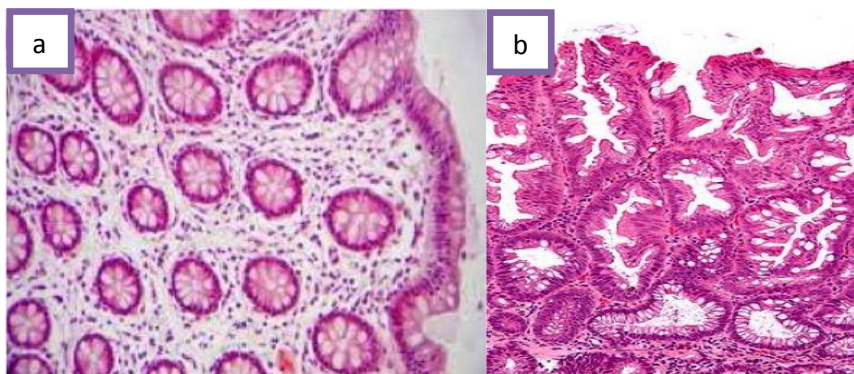


Figura I.19. Cortes histológicos que muestran un pólipo hiperplásico (a) y un adenoma serrado sesil (b).

4.2 Historia natural

Los datos actuales indican que la mayoría de los CCR se originan de adenomas preexistentes. No obstante, tan solo el 5% de los adenomas colorrectales presentan transformación carcinomatosa. En general el crecimiento de los adenomas es lento y se estima que un pólipo menor de 10 mm necesita entre 5 y 10 años para transformarse en carcinoma invasivo (161). A partir de un tumor polipoideo de 1 cm el riesgo acumulado de cáncer en la zona del pólipo es de 2.5%, 8% y 24% a los 5, 10 y 20 años desde el diagnóstico (162). Es probable que los pólipos pequeños tarden aún más tiempo en progresar a cáncer, e incluso, después de varios años, muchos adenomas no aumentan de tamaño y algunos pueden disminuir (163). Un apoyo adicional, aunque indirecto, del crecimiento lento de los adenomas procede de estudios que han comparado la edad media de pacientes con adenomas con la de los pacientes con CCR. Así, del National Polyp study se obtiene que el promedio de edad de los pacientes con un único adenoma es 4-5 años menor que el de los pacientes con CCR (164). Sin embargo, este crecimiento es mucho más rápido en los adenomas avanzados. De tal forma, que la tasa anual estimada de conversión a cáncer invasivo en personas con adenomas mayores de 1 cm, componente vellositario o displasia de alto grado (DAG) se estima en un 3%, 17% y 37% respectivamente (165). Por ello, el objetivo principal de la prevención es detectar a tiempo estos adenomas de mayor riesgo, ya que son los que con mayor rapidez pueden progresar a cáncer.

Históricamente los pólipos eran divididos en adenomas, consideradas como lesiones premalignas, y los PH, sin potencial maligno. Sin embargo, como hemos mencionado, actualmente los PH se incluyen dentro de los pólipos serrados que pueden ser precursoras de CCR por la vía serrada. Como veremos más adelante, se sabe que los PH

grandes o proximales se asocian a un mayor riesgo de neoplasias avanzadas sincrónicas. Por otra parte, la tasa de transformación maligna de los AST se estima similar a la de los adenomas convencionales y también está relacionada con el tamaño y la localización. De tal manera que los AST grandes y proximales tienden a progresar más rápidamente a CCR que los distales (166). La historia natural de los ASS es más controvertida y depende en gran medida de la aparición de displasia. En un estudio longitudinal de 55 pacientes con ASS se encontró una media de 8.3 años (rango de 1-15 años) en la aparición de displasia comparado con un grupo control de adenomas donde el intervalo fue de 3.2 años (rango de 1.1-5.4 años) (167). Del mismo modo, otro gran estudio realizado en 2139 pacientes determinó un intervalo de 15 años desde la transformación de ASS sin displasia a cáncer y de 10 años en la transformación de ASS con displasia de bajo grado a cáncer. Esto contrasta con la diferencia de 5 años de edad obtenida entre los pacientes con adenomas tubulares y cáncer (168) Aunque estos estudios implican una progresión a cáncer más tardía en los ASS que en los adenomas convencionales, otros estudios han demostrado una progresión más rápida una vez que la displasia ha sido identificada. De esta manera, se ha detectado una tasa mayor de proliferación y una tasa menor de apoptosis en los ASS comparado con los adenomas (169). Por otra parte, se han descrito carcinomas invasivos dentro de los 8-24 meses después de una resección incompleta de un ASS, sugiriendo una secuencia más rápida a carcinoma que los adenomas convencionales (170). Hasta obtener resultados de estudios de mayor calidad, se puede concluir que existe una progresión variable de ASS a ASS con displasia pero una progresión más rápida a carcinoma invasivo una vez que desarrollan displasia. En cualquier caso, pone de manifiesto la importancia de las lesiones serradas y la necesidad de establecer unos criterios de vigilancia tras su resección.

4.3 Tratamiento de los pólipos

La mayoría de los CCR se desarrollan a partir de un adenoma, por lo que, aunque no todos los adenomas colorrectales progresan a cáncer, estas lesiones deben considerarse como lesiones premalignas. La mayor evidencia de este hecho proviene de que la polipectomía disminuye la incidencia (164) y mortalidad por CCR (171).

La colonoscopia es el método más efectivo no sólo para la detección de pólipos, sino también para su tratamiento mediante la polipectomía endoscópica.

Existe una gran variabilidad en el método de polipectomía empleado entre diferentes endoscopistas, especialmente para pólipos menores de 7 mm. La guía de práctica clínica de calidad en la colonoscopia de cribado realizada por la AEG y la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED) establece que para pólipos menores de 5-7 mm la resección con asa fría es más adecuada que la extirpación con pinza de biopsia, ya que con ésta última existe riesgo de resección incompleta (GR C, NE 4). La técnica de biopsia caliente puede utilizarse para pólipos de hasta 5 mm pero debe evitarse en el colon derecho (GR C, NE 4). Para pólipos mayores de 7 mm y pediculados la técnica de elección sería el asa mientras que para los sésiles sería el asa o la mucosectomía (mediante inyección de solución salina en la submucosa para facilitar la visualización y extirpación completa). En lesiones planas menores de 20 mm se debe intentar mucosectomía en bloque como primera posibilidad. En las LST de tipo granular deben buscarse signos de sospecha de invasión (nódulos mayores de un cm o erosiones) y, si se realiza mucosectomía en varios fragmentos, deben extirparse primero aquellas áreas con mayor sospecha de mayor grado y asegurar su recuperación. En las lesiones de tipo no granular pueden no existir signos de invasión por lo que se recomienda siempre su resección mediante mucosectomía en bloque, lo cual puede ser complejo (172). La

polipectomía endoscópica se considera el tratamiento definitivo cuando se ha efectuado una resección completa y el estudio histológico descarta la presencia de un carcinoma invasivo por afectación de la submucosa (49).

El CCR temprano se define como la presencia de células neoplásicas en la mucosa y submucosa, independientemente de la presencia o ausencia de afectación ganglionar (173). En estos casos tradicionalmente se ha considerado la polipectomía endoscópica como único tratamiento si la resección es completa, en bloque y cumple todos los criterios de buen pronóstico: margen de resección libre, carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de invasión vascular o linfática. Cuando se confirma carcinoma invasivo y no se cumplen los anteriores criterios de buen pronóstico se debe considerar el tratamiento quirúrgico (49). Sin embargo, y con el advenimiento de nuevas técnicas endoscópicas, existe una gran controversia para decidir cuándo el tratamiento endoscópico se considera suficiente.

Haggitt et al. clasificaron el CCR temprano como pediculado o sésiles en función de si el tallo es más largo que el diámetro de la cabeza. El tallo está formado por mucosa normal, *muscularis mucosae* y submucosa. La unión entre el tallo y la cabeza se denomina cuello y suele ser el punto de transición de mucosa normal a transformación adenomatosa. Los vasos linfáticos transcurren por la submucosa desde el tallo a la cabeza. Haggitt estratificó los pólipos dependiendo de la invasión como se refleja en la tabla I.16 y figura I.20. Los niveles 1, 2 y 3 presentan bajo riesgo de metástasis ganglionares por lo que son resecables endoscópicamente. Haggitt definió la invasión submucosa en todos los pólipos sésiles como nivel 4 y por lo tanto asociado a mal pronóstico, independientemente de la afectación de los márgenes de resección (174).

Tabla I.16. Clasificación de Haggitt para el nivel de invasión de las lesiones polipoideas

Nivel 0	Invasión mucosa superficial de la <i>muscularis mucosae</i> (carcinoma in situ)
Nivel 1	Invasión submucosa, limitada a la cabeza del pólipo
Nivel 2	Invasión submucosa del cuello
Nivel 3	Invasión submucosa de cualquier parte del tallo
Nivel 4	Invasión submucosa por debajo del tallo sin llegar a la <i>muscularis propia</i>

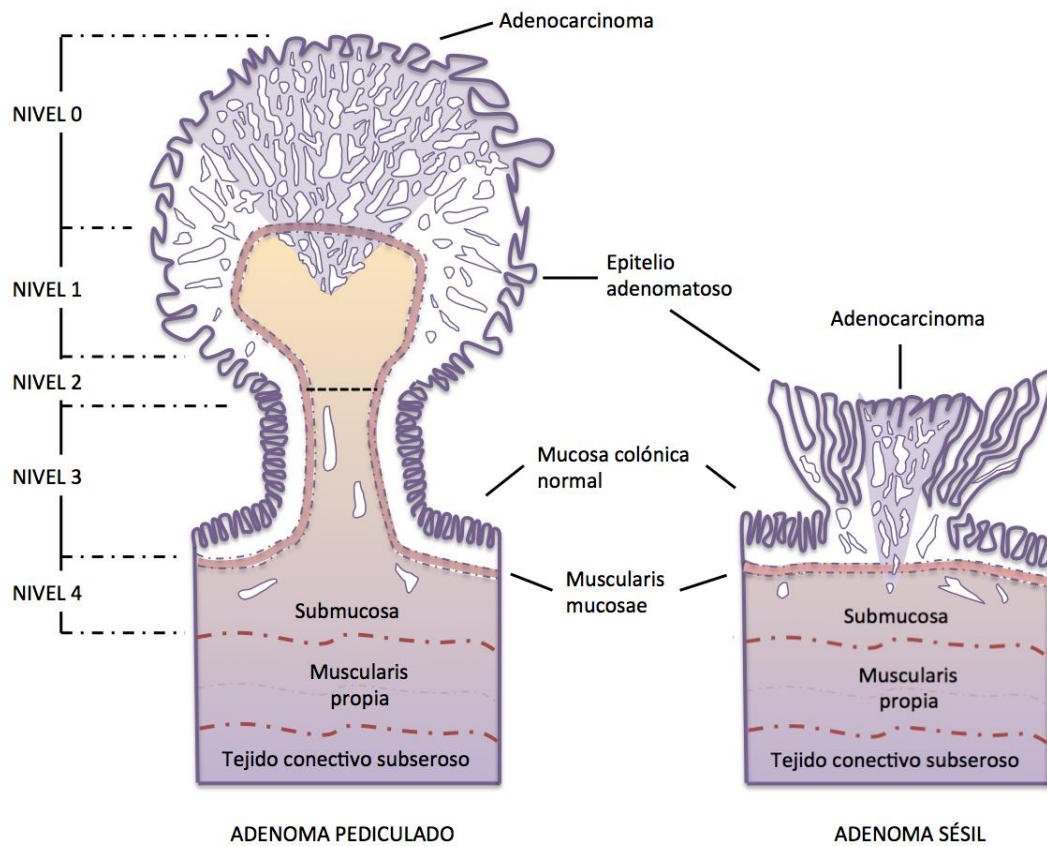


Figura I.20. Esquema de la clasificación de Haggitt en pólipos pediculados y sésiles

Sin embargo, esta clasificación es poco útil para lesiones no pediculadas, planas o deprimidas. En estos casos la clasificación más utilizada es la de Kikuchi que los divide según el grado de invasión submucosa vertical y horizontal en: tercio superior (Sm1), tercio medio (Sm2) y tercio inferior (Sm3). El tercio superior se divide a su vez en tres tipos dependiendo de la extensión horizontal (175) (ver figura I.21).

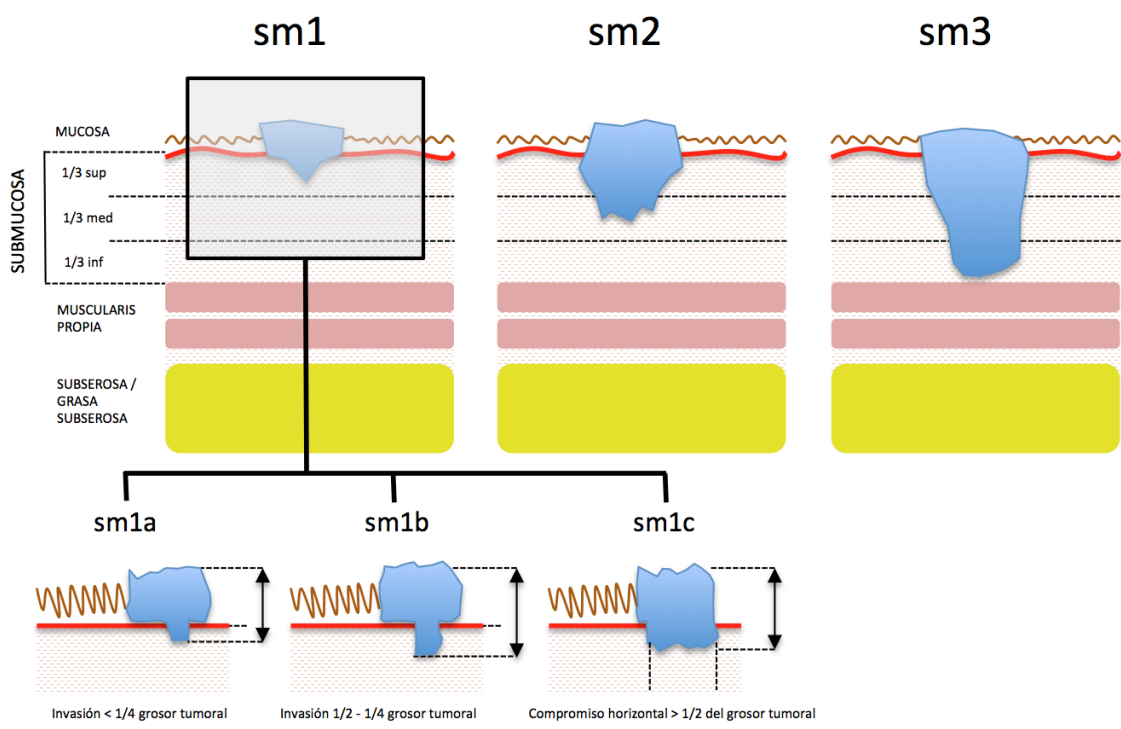


Figura I.21. Esquema de la clasificación de Kikuchi de invasión de la submucosa en el CCR temprano

Con todo ello, las indicaciones para la resección endoscópica del CCR temprano se resumen en la siguiente tabla (173).

Tabla I.17. Indicaciones para la resección endoscópica del CCR temprano

Lesiones polipoideas pediculadas (0-1p)	Lesiones polipoideas sésiles (0-1s), elevadas no polipoideas (0-IIa) y planas (0-IIb)	Lesiones no polipoideas deprimidas sin ulceración (0-IIc)
Haggitt 1,2 y 3		
Lesiones < 2 cm	Lesiones < 2 cm	Lesiones < 1 cm
Tumores bien o moderadamente diferenciados	Tumores bien o moderadamente diferenciados	Tumores bien o moderadamente diferenciados
Ausencia de invasión vascular o linfática	Ausencia de invasión vascular o linfática	Ausencia de invasión vascular o linfática
Invasión de la submucosa <1-2 μ m desde la muscularis mucosae	Invasión de la submucosa <1-2 μ m desde la muscularis mucosae	Invasión de la submucosa <1-2 μ m desde la muscularis mucosae
Afectación máxima del espesor de la submucosa <4 μ m	Afectación máxima del espesor de la submucosa <4 μ m	Afectación máxima del espesor de la submucosa <4 μ m
Resección en bloque	Resección en bloque	Resección en bloque

4.4 Vigilancia postpolipectomía

El efecto beneficioso del cribado endoscópico se basa en dos mecanismos. En primer lugar porque permite reseccionar lesiones precancerosas como son los pólipos o detectar el CCR precozmente, lo que disminuye la incidencia y/o morbimortalidad de CCR. En segundo lugar, permite identificar, en función de los hallazgos, los pacientes de mayor riesgo que se van a beneficiar de una vigilancia endoscópica.

Los pacientes que han presentado pólipos tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias avanzadas (adenomas avanzados o carcinoma invasivo) (176). Esto puede ser debido a que lesiones importantes pueden pasar desapercibidas en la exploración inicial, que los pólipos no hayan sido resecaados de forma completa o porque exista una mayor predisposición individual a la proliferación celular y una carcinogénesis acelerada sobre mucosa aparentemente normal. De aquí proviene la importancia de incluir en programa de vigilancia a todos los pacientes a los que se les haya realizado polipectomía. Es posible estratificar el riesgo de recurrencia de adenomas en función de los hallazgos de la exploración basal y de esta manera, recomendar el intervalo de vigilancia más apropiado.

En este sentido, las diferentes sociedades científicas e instituciones públicas han propuestos guías de seguimiento con el fin de llegar a la máxima efectividad y eficiencia en dichas estrategias.

La guía Europea ha establecido una serie de recomendaciones con el objetivo de estandarizar y unificar las diferentes estrategias entre los países de Europa (177). En esta guía se dispone que, en función de los hallazgos de una colonoscopia inicial completa, los pacientes se puedan dividir en 3 grupos:

- Bajo riesgo: 1-2 adenomas y pequeños (< 10 mm), con componente tubular y neoplasia de bajo grado (estos dos últimos criterios son adicionales). Se propone el mismo seguimiento que el del cribado poblacional (si bien se debe tener en cuenta otros factores como edad o historia familiar).
- Riesgo intermedio: 3-4 adenomas pequeños o al menos uno \geq de 10 mm (pero <20 mm) o componente vellositario o neoplasia de alto grado (estos dos últimos criterios

son adicionales). Se indica un seguimiento con colonoscopia a los 3 años. Si la segunda colonoscopia es normal se recomienda a los 5 años. Tras dos exámenes negativos se recomienda seguimiento como en el cribado poblacional. Si volviera a presentar adenomas, se volvería a clasificar según el riesgo.

- Riesgo alto: 5 o más adenomas pequeños o al menos uno ≥ 20 mm. Se recomienda colonoscopia al año. Si la segunda colonoscopia es normal o tiene adenomas de riesgo bajo o intermedio, se recomienda colonoscopia a los 3 años. Dos exámenes negativos consecutivos, implicaría la realización de colonoscopia a los 5 años.

En el año 2012, el grupo de trabajo Americano (*the United States Multi-Society Task Force o USMSTF*) en CCR estableció una guía de vigilancia postpolipectomía que actualizaba las previamente existentes de 1997 y 2006. Este esquema identifica dos grupos de mayor riesgo en función de la probabilidad de desarrollar neoplasia avanzada durante el seguimiento (178):

- No evidencia de pólipos o PH distales menores de 10 mm: colonoscopia a los 10 años (NE moderado).
- Adenomas de bajo riesgo: 1-2 adenomas tubulares menores de 10 mm. Colonoscopia entre 5-10 años.(NE moderado).
- Adenomas de alto riesgo:
 - 3-10 adenomas: colonoscopia a los 3 años (NE moderado si los pólipos son ≥ 6 mm y bajo si los pólipos son < 6 mm).
 - > 10 adenomas: colonoscopia en menos de 3 años (NE moderado-alto).
 - Uno o más adenomas tubulares ≥ 10 mm: colonoscopia a los 3 años (NE alto).

- Uno o más adenomas de cualquier tamaño con componente vellositario: colonoscopia a los 3 años (NE moderado).

- Uno o más adenomas con DAG: colonoscopia a los 3 años (NE moderado).

A diferencia de la guía Europea establece también una vigilancia las lesiones serradas:

- ASS < 10 mm sin displasia: colonoscopia a los 5 años (NE bajo)

- ASS \geq 10 mm o ASS con displasia o AST: Colonoscopia a los 3 años (NE bajo)

- Poliposis serrada: colonoscopia al año (NE moderado)

Un año más tarde, la ESGE publicó una guía de vigilancia tras polipectomía después de una colonoscopia basal (que debe ser completa, con una limpieza adecuada y con resección de las lesiones encontradas). De esta forma establecen los siguientes grupos de riesgo con sus recomendaciones (176):

- Bajo riesgo: 1-2 adenomas tubulares con displasia de bajo grado. Se debe continuar como en el programa de cribado poblacional y, si este no estuviera disponible, repetir la colonoscopia a los 10 años (GR fuerte, NE moderado,)

- Alto riesgo: adenomas con componente vellositario o DAG o tamaño \geq 10 mm o \geq 3 adenomas. Se recomienda colonoscopia a los 3 años (GR fuerte, NE moderado). Los pacientes con 10 o más adenomas deberían ser remitidos para consejo genético (GR fuerte, NE moderado).

También establece el seguimiento para pólipos serrados. De tal forma que considera que los pólipos serrados menores de 10 mm y sin displasia debería ser clasificados como de bajo riesgo (GR débil, NE bajo). Mientras que los pacientes con pólipos serrados grandes (\geq 10 mm) o con displasia deberían incluirse en los de alto riesgo (GR débil,

88

NE bajo). Los pacientes que cumplieran criterios de poliposis serrada, deben ser remitidos para consejo genético (GR fuerte, NE bajo) (176).

En los casos específicos en los que se reseca un adenoma mayor de 10 mm en fragmentos, se debe repetir la colonoscopia en 6 meses antes de incluirlo en un programa de vigilancia (GR fuerte, NE moderado). Así mismo, si la preparación es subóptima se recomienda repetir la colonoscopia pronto o acortar los intervalos de vigilancia (176).

Las últimas recomendaciones para el seguimiento específicos de lesiones serradas se basan en un consenso establecido por un panel de expertos que se refleja en la siguiente tabla I.18 (179).

Tabla I.18. Recomendaciones en la vigilancia de las lesiones serradas

Histología	Tamaño (mm)	Número	Localización	Intervalo (años)
PH	< 10	Cualquiera	Recto-sigma	10
PH	≤ 5	≤ 3	Proximal al sigma	10
PH	Cualquier	≥ 4	Proximal al sigma	5
PH	> 5	≥ 1	Proximal al sigma	5
ASS o AST	< 10	< 3	Cualquier	5
ASS o AST	≥ 10	1	Cualquier	3
ASS o AST	< 10	≤ 3	Cualquier	3
ASS	≥ 10	≥ 2	Cualquier	1-3
ASS con displasia	Cualquier	Cualquiera	Cualquier	1-3

Considerando los pocos estudios al respecto, los autores sugieren que los niveles de evidencia para apoyar estas recomendaciones son bajos y de poca calidad. Sin embargo, la revisión de la literatura disponible, ha permitido establecer estas recomendaciones basadas no sólo en la histología, sino también en el número, tamaño y localización.

Finalmente, puede haber individuos que tengan tanto adenomas como lesiones serradas. Recientemente se publicó una propuesta de seguimiento (tabla I.19) (180) según la cual los pacientes se clasifican de acuerdo con la lesión de mayor riesgo detectada. En caso de que coexistan adenomas y lesiones serradas del mismo grupo de riesgo, se debe considerar el número total de lesiones.

Tabla I.19. Propuesta de vigilancia en pacientes con adenomas y pólipos serrados

Riesgo	Criterios diagnósticos	Recomendación
Sin riesgo	PH < 10 mm en recto-sigma	Vuelta al cribado poblacional
Bajo riesgo	1-2 adenomas tubulares con DBG ó 1-2 pólipos serrados < 10 mm sin displasia	Vuelta al cribado poblacional
Riesgo intermedio	3-4 adenomas tubulares < 10 mm con DBG o 1-4 adenomas tubulares de 10-19 mm con DBG o 1-4 adenomas con componente vellositario y/o DAG y/o carcinoma intramucoso o 3-4 pólipos serrados < 10 mm sin displasia o 1-4 pólipos serrados 10-19 mm sin displasia o 1-4 pólipos serrados < 20 mm con displasia	Colonoscopia a los 3 años
Riesgo alto	≥ 5 adenomas o pólipos serrados o ≥ 1 adenoma/pólipo serrado ≥ 20 mm	Colonoscopia al año

*DBG: displasia de bajo grado

4.5 Adenomas avanzados

Se define adenoma avanzado (AA) como aquel que mide más de 10 mm, tiene > 25% de componente vellositario, DAG o carcinoma in situ (181). Se define como neoplasia colorrectal avanzada la presencia de un AA o CCR.

La prevalencia de AA en la población de riesgo medio se estima en un 2,5-9,7% (182).

Como hemos visto, los datos de historia natural de los adenomas indican que las estrategias de prevención deben ir dirigidas a detectar de manera precoz los AA por ser los que tienen mayor probabilidad de progresar a cáncer (49). La detección y el tratamiento precoz del CCR se asocian a una reducción de la mortalidad por CCR. Pero la detección y resección de AA se asocia además con una reducción adicional de la incidencia de CCR (183).

La periodicidad de control endoscópico tras la resección de adenomas, viene determinado por el riesgo de desarrollar lesiones metacrónicas, el cual aumenta en determinadas situaciones como son la presencia de 3 o más adenomas o la detección de AA en la colonoscopia inicial (184). En varios estudios prospectivos se obtiene que la incidencia de neoplasia avanzada en estos pacientes es 5-7 veces mayor que en los individuos sin adenomas en la colonoscopia inicial (176). Un metaanálisis de 8 estudios prospectivos que incluyen 9167 pacientes con resección previa de adenomas colorrectales, obtiene que el mayor riesgo de presentar un adenoma metacrónico avanzado aparece en los pacientes con más de cinco adenomas y en aquellos con adenomas mayores de 20 mm. En el análisis multivariante se demuestra que una edad avanzada, el sexo masculino, el número y tamaño de los pólipos así como la presencia de un componente velloso o localización proximal se asocian con el riesgo de presentar neoplasias metacrónicas avanzadas (185).

Pero además estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar CCR. Los pacientes con AA que no llevan a cabo vigilancia endoscópica tienen un riesgo 4.26 superior (IC del 95% 2.28-6.04) de desarrollar CCR (186). El seguimiento a 14 años de pacientes de alto riesgo, sin vigilancia endoscópica, demostró que estos tenían un riesgo de 3.6-6.6 veces superior con respecto a la población general (187). Este riesgo aumenta con la edad. Brenner et al obtuvieron que el riesgo acumulativo a los 10 años de que un AA se transforme a cáncer aumentaba del 25.4% a los 55 años al 42.9% a los 80 años en mujeres, y del 25,2% a los 55 años al 39,7% a los 80 años en hombres. En este estudio el riesgo estimado se basa en la incidencia de CCR y la prevalencia de AA por grupos de edad (181).

Por lo tanto la probabilidad de desarrollo lesiones metacrónicas avanzadas o CCR es mayor en los pacientes con AA si bien la contribución de cada característica (tamaño, multiplicidad, grado de displasia o componente vellositario) es menos consistente.

En conclusión, el objetivo de la prevención de CCR debe ir dirigida a la detección precoz de AA por presentar un mayor riesgo de transformación a cáncer y de una forma más precoz que el resto de los adenomas.

5. VÍAS DE CARCINOGENÉISIS

Desde que en 1990 Fearon y Vogelstein formularan el modelo de carcinogénesis basada en la secuencia adenoma-carcinoma (188), los conocimientos genéticos y moleculares han permitido profundizar y ampliar este campo que tiene importancia, no sólo clasificatoria, si no también como índice predictivo y pronóstico.

El CCR se considera una enfermedad heterogénea que se origina a partir de diferentes lesiones precursoras que siguen distintas vías de carcinogénesis. Estos caminos no son necesariamente compartimentos estancos, si no que pueden cruzarse o incluso solaparse. De esta forma, cada vez con mayor frecuencia, se clasifica el CCR en diferentes fenotipos atendiendo a sus perfiles moleculares. Se conocen actualmente tres vías principales que se diferencian en base a los eventos celulares globales predominantes o al factor iniciador de los acontecimientos: vía de inestabilidad cromosómica (ICr) o vía supresora, que es la más frecuente; la vía de inestabilidad de microsatélites (IMS) o vía mutadora y finalmente, el fenotipo metilador (FM) de las islas CpG (pares de citosina y guanina enlazados por fosfatos) (CIMP) o también llamada vía metiladora o serrada.

5.1 Vía de inestabilidad cromosómica

La vía de ICr es la más estudiada y se estima que el 70% de todos los CCR siguen esta vía (189). En ella se producen alteraciones del cariotipo por cambios en la estructura, ganancia o pérdida de cromosomas (aneuploidía) con la consiguiente pérdida de heterocigosidad (LOH o *Loss Of Heterozygosity*). Los defectos de las copias del cariotipo durante la mitosis celular son los responsables de la ICr.

El factor iniciador es la pérdida del gen supresor de tumores APC que es un miembro esencial de la vía de señalización de Wnt cuya función primordial es mantener la

homeostasis del epitelio intestinal (190). La segunda mutación prevalente en el desarrollo precoz del adenoma es el del proto-oncogen K-RAS. Pertenece a la familia RAS que actúan como interruptores moleculares que controlan la señal de transducción intracelular y son importantes en la proliferación celular y apoptosis. Una mutación en KRAS puede producir una resistencia a la inhibición de EGFR y permitir que la célula evada la apoptosis. De hecho, la detección de mutación somática en KRAS en el CCR metastásico, presente hasta en el 40%, ha supuesto un gran avance ya que su mutación implica la ausencia de respuesta a terapias específicas frente al EGFR como el cetuximab (191). La pérdida de heterocigosidad del cromosoma 18 es una alteración genética que ocurre en el 70% de todos los CCR, ya que muchos genes supresores de tumores están localizados aquí como el DDC (*deleted in colorectal carcinoma*) o SMAD4 que son importantes reguladores de la proliferación celular y la apoptosis (189). Así mismo, es frecuente la mutación en la vía del PI3K (fosfatidilinositol 3 kinasa) que tiene como resultado un crecimiento celular acelerado. Un evento tardío en la carcinogénesis es la mutación en el gen supresor de tumores p53, localizado en el cromosoma 17p, que es definido como el guardián del genoma ya que juega un papel fundamental en su estabilidad. La mutación en dicho gen se ha descrito en el 4-26% de los adenomas, 50% de adenomas con DAG y el 50-75% de los adenocarcinomas. Esta distribución ha llevado a creer que la inactivación funcional de la proteína p53 pudiera estar asociada a la transición de adenoma a carcinoma, pero no queda claro si esta mutación es absolutamente imprescindible para ello (189).

Como inicialmente propusieron Fearon y Vogelstein, estas mutaciones son adquiridas a lo largo del tiempo (entre 10-15 años) progresando desde mucosa normal, a focos de criptas aberrantes (FCA) y de aquí a adenomas con transformación progresiva a adenomas avanzados y eventualmente a carcinoma (192) (figura I.22).

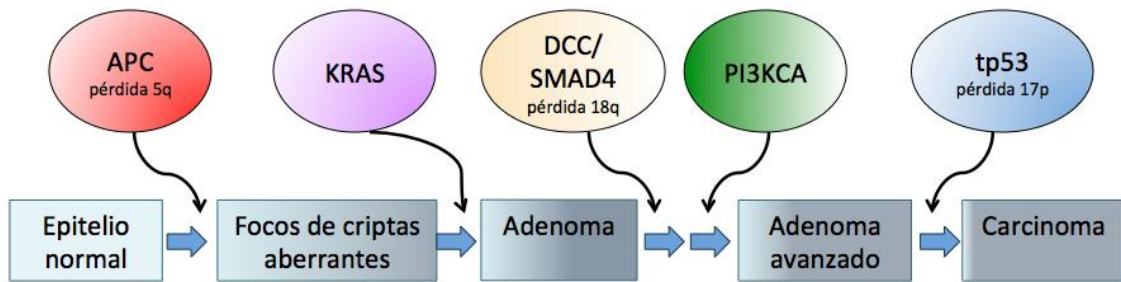


Figura I.22. Secuencia de transformación de adenoma a carcinoma en la vía de inestabilidad cromosómica.

Sin embargo, el mecanismo subyacente de estas mutaciones no se conoce y además existen otros eventos paralelos. Los micro-ácido ribonucleico o miARN también podrían jugar un papel importante en esta vía de carcinogénesis. Los miARN son moléculas de ARN de cadena sencilla (de 21 a 23 nucleótidos) no codificantes pero que contribuyen a regular la expresión de genes mediante inhibición del ARN mensajero. Los miARN pueden actuar como los oncogenes o genes supresores de tumores y, debido a su pequeño tamaño, tienen el potencial de controlar muchos genes distintos gracias a una alta complementariedad. El estudio de estos miARN constituye un campo en expansión en el estudio de la carcinogénesis en general y del CCR en particular(193).

5.2 Vía de inestabilidad de microsatélites

La IMS constituye la segunda gran vía de carcinogénesis. Los tumores con IMS se desarrollan como resultado de la alteración en el sistema MMR. La función de las proteínas codificadas por este sistema (MLH1, MSH2, MSH3, MSH6 y PMS2) es la de reparar los errores de emparejamiento entre bases que se producen de forma habitual y periódica durante la replicación del ADN. Si estos genes no funcionan, se acumulan

mutaciones a lo largo de todo el genoma especialmente en secuencias repetitivas de nucleótidos conocidas como microsatélites. Estos se pueden localizar en zonas no codificantes o en secuencias codificantes de genes que controlan importantes mecanismos celulares como IGFR2, TGF β R2 o BAX (194). La mutación en los genes MMR son un importante factor, pero no el único. La activación de la vía Wnt debido a la mutación en β catenina juega un papel relevante aunque no siempre está presente (189).

Casi un 15% de los CCR tienen inestabilidad genética debida a la IMS. Sin embargo, sólo un 20% son secundarios a mutaciones germinales de algunos de los genes del sistema MMR que causan el síndrome de Lynch. En el resto, la IMS se debe a la hipermetilación del promotor del gen MLH1 con la consecuente inactivación de la transcripción genética y la pérdida de la expresión proteica (195). En este último caso la alteración epigenética es esporádica y juega un papel muy importante en la vía serrada.

Ambos grupos, el síndrome de Lynch y tumores con IMS esporádicos, difieren en el origen pero características comunes. Una de ellas es la falta de respuesta al tratamiento con 5 FU como hemos descrito anteriormente. Histológicamente, estos tumores muestran mayor infiltrado linfocítico, reacción *Crohn-like* y marcada producción de mucina(196). Así mismo, presentan menor estadio al diagnóstico y mejor supervivencia. Este efecto “ventajoso” se puede deber a que las células tumorales con IMS son menos propensas a progresar o metastatizar, aunque esto parece incompatible con la idea de que la inestabilidad conduce al desarrollo de cáncer. Otra posible razón pudiera estar en relación con la respuesta inmune, ya que estos tumores tienen una marcada infiltración por linfocitos CD8 y CD10, que son menos comunes en los tumores estables (197).

Sin embargo, a diferencia del síndrome de Lynch, los tumores esporádicos con IMS alta son más frecuentes en mujeres de edad más avanzada.

Para evaluar la presencia de IMS se pueden usar inicialmente dos técnicas: evaluar la expresión de las proteínas MMR mediante IMH o emplear pruebas basadas en reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El análisis IMH consiste en utilizar anticuerpos contra las proteínas del sistema MMR y determinar si falta la expresión de la misma. Para su realización se debe disponer de controles internos en el epitelio de mucosa normal de colon o en linfocitos. Aunque MLH1 y MSH2 son monómeros estables, y por lo tanto detectables mediante técnicas de IMH, PMS2 y MSH6 forman heterodímeros con MLH1 y MSH2 respectivamente y son rápidamente degradados (192). Por lo tanto, la ausencia de las proteínas MLH1 y MSH2 puede llevar no sólo a la pérdida de tinción de estos marcadores sino también a la ausencia de expresión de PMS2 y MSH6 respectivamente (Tabla I.20).

Tabla I.20. Posibles patrones de inmunohistoquímica y su interpretación

Gen Mutado	Resultado de IMH			
	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
MLH1	-	+	+	-
MSH2	+	-	-	+
MSH6	+	+	-	+
PMS2	+	+	+	-

Entre las ventajas de esta técnica está su amplia disponibilidad, el bajo coste y la potencial capacidad para dirigir el estudio genético a la proteína no expresada. Sin embargo también tiene sus limitaciones. Las mutaciones de significado incierto en los genes MMR pueden hacer que las proteínas pierdan su función pero no su antigenicidad lo que llevaría a una IMH normal en tumores con IMS. Estos falsos positivos son más frecuentes en MLH1 donde las mutaciones de significado incierto pueden inactivar la proteína sin afectar a su expresión. En estos casos, se observa también pérdida de expresión de PMS2 aunque la verdadera mutación resida en el gen MLH1. Otra de las limitaciones es la dificultad para interpretar algunos patrones como la pérdida de tinción focal o la ausencia de un control interno positivo (198).

Las técnicas de PCR para la IMS se basan en la detección de diferentes tamaños de secuencias repetitivas de microsatélites cuando se compara el tejido a estudio con el tejido sano. El instituto Nacional de Cáncer junto con el grupo colaborador en el estudio de síndrome de Lynch han propuesto cinco marcadores (panel de Bethesda) que incluye dos marcadores cuasimonómorficos (BAT25 y BAT26) y tres dinucleótidos (D2S123, D5S346 Y D17S250) (199). En el 2002 se desarrolló un panel de cinco mononucleótidos (BAT25, BAT26, NR-21, NR-22 y NR-24) más sensible para la detección de tumores con IMS alta (200). Actualmente está disponible otro panel similar (BAT25, BAT26, MONO-27, NR-21y NR-24) (201). Según los resultados se puede clasificar en tumores con inestabilidad alta (MSI-H) si $\geq 30-40\%$ de los marcadores tienen inestabilidad); IMS baja (MSI-L) con $<30-40\%$ marcadores inestables y tumores estables (MSS) si no muestran inestabilidad en ninguno de los marcadores. Una de las principales limitaciones de esta técnica es su dificultad para detectar mutaciones en el gen MSH6 debido a la parcial redundancia de su función a

cargo del heterodímero MSH6-MSH3. Otro de los inconvenientes es la necesidad de realizar IMH para dirigir el análisis genético a la proteína mutada cuando se detecta inestabilidad alta (198).

A pesar de tener estas limitaciones, ambas técnicas tienen una sensibilidad similar, por lo que su uso dependerá de la experiencia y disponibilidad de cada centro (201).

Para diferenciar el síndrome de Lynch de los tumores con IMS esporádicos, se utiliza la mutación BRAF. La mutación más común corresponde a un cambio de T (timina) >A (adenina) en la posición 1799 que resulta en la sustitución de Valina por Glutamato en la posición 600 de la proteína (p.Val600Glu). Esta mutación es más frecuente en CCR esporádico con IMS alta y se asocia con hipermetilación en el promotor del gen MLH1(198). Dicha alteración no se ha encontrado en pacientes con mutaciones germinales en MLH1, MSH2 o MSH6, pero sí en mutaciones monoalélicas del gen PMS2 (202). Por lo tanto, la mutación p.Val600Glu de BRAF es útil para distinguir CCR con IMS esporádico o hereditario, si bien no es aplicable en los casos de mutaciones en PMS2.

Otra forma de discriminar ambas entidades es analizar directamente la metilación en MLH1. Se sabe que el silenciamiento de MLH1 se debe fundamentalmente a la metilación de la región proximal del promotor pero no en la distal. Sin embargo, la mayoría de los estudios no especifican las regiones analizadas, por lo que es difícil establecer conclusiones en su uso (198).

5.3 Vía Serrada

La vía serrada es responsable del 30% de los CCR. La característica clave de la oncogénesis de esta vía es la hipermetilación de las islas CpG en las regiones promotoras de los genes supresores de tumores con su consiguiente silenciamiento. Por esta razón, la vía serrada también se conoce como vía metiladora o CIMP.

Difiere del resto de vías de carcinogénesis tanto en su lesión precursora como en los cambios genéticos y epigenéticos posteriores. El fenotipo metilador se encuentra en el 20-26% de los pólipos serrados y hasta en el 63% de los ASS. Sin embargo, el CIMP se encuentra sólo en el 1% de los adenomas lo que indica una asociación entre los pólipos serrados y los tumores con dicho fenotipo (189). El CIMP es una manera común de describir el estado de metilación de la lesión y se expresa como CIMP alto, CIMP bajo o CIMP negativo.

Hay varias vías por las que las lesiones serradas pueden progresar a cáncer.

La característica clave por la que los ASS pueden malignizar es la mutación en el oncogen BRAF que regula a la baja la apoptosis permitiendo la proliferación celular. Esta mutación se sigue de cambios epigenéticos en forma de hipermetilación de las islas CpG (CIMP). Finalmente, en la transformación de ASS a ASS con displasia actuaría la metilación de la región promotora del gen MLH1, lo que lleva al desarrollo de CCR con IMS alta. Sin embargo, la metilación de otros genes supresores de tumores puede llevar al desarrollo de CCR CIMP positivos pero con microsatélites estables (MSS). La presencia de mutación BRAF en los PHMV ha llevado a la idea de que este subtipo de PH pudiera ser la lesión precursora de los ASS (203). Un paso todavía anterior, podría ser el desarrollo de FCA que son criptas ampliadas o racimos de criptas que se creen que puedan tener riesgo de neoplasia. Algunos FCA tienen criptas serradas y mutación

en BRAF lo que sugiere que pudieran participar en esta vía mediante el desarrollo de PHMV o ASS directamente (204). Los tumores que se desarrollan a partir de ASS y siguen esta vía suelen ser proximales y más frecuentes en mujeres de edad avanzada. Los tumores con BRAF mutado pero MSS tienen además características histológicas de mayor agresividad como son pobre diferenciación celular, células en anillo de sello o invasión vascular (160).

La vía por la que los AST sufren transformación carcinomatosa es más desconocida. Los AST se caracterizan por mayor frecuencia de mutación en el oncogen KRAS. Se cree que progresan a CCR MSS con CIMP bajo, posiblemente mediante la metilación de genes supresores de tumores y la inactivación del gen reparador de ADN MGMT(203). Los PHCC tienen características moleculares similares a los AST y por eso se creen que pudieran ser las lesiones precursoras de los AST. Los tumores que se desarrollan a partir de esta vía suelen localizarse en el colon izquierdo.

Con menor frecuencia, los AST también pueden presentar mutación en BRAF con el desarrollo de CCR MSS pero con CIMP alto (160) (figura I.23).

Otras alteraciones moleculares descritas en ambas vías son el silenciamiento de los genes supresores de tumores p16 y el factor de crecimiento IGFBP7 (proteína de unión al factor de crecimiento semejante a la insulina 7). El p16 es un inhibidor del ciclo celular y su disfunción produce que la lesión no avanzada progrese a lesión avanzada. El silenciamiento del gen IGFBP7 imita la inactivación del gen p53 lo que lleva a la transformación de lesiones avanzadas a CCR (189).

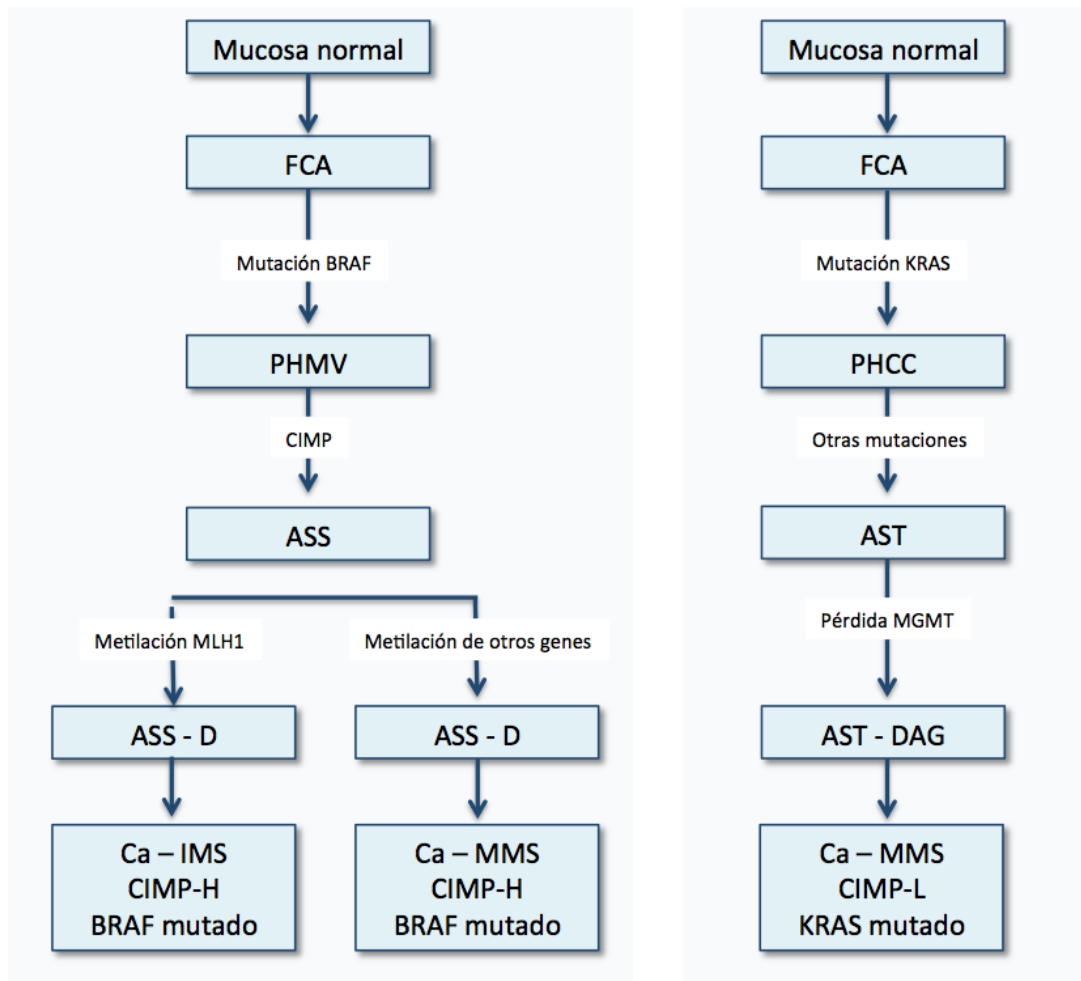


Figura I.23. Esquema de las diferentes vías serradas de carcinogénesis.

Finalmente, en la última clasificación de tumores de la OMS, se ha incluido el concepto de “carcinoma serrado”. Se caracterizan por ser CCR adyacentes a pólipos serrados o tumores que se desarrollan en pólipos serrados (160). Son frecuentemente CCR inestables con mutación en BRAF. De hecho, la IMS es tres veces más frecuente en los carcinomas serrados que en los adenocarcinomas que se desarrollan a partir de adenomas convencionales. Hay datos que sugieren que los carcinomas serrados con IMS alta se asocian con menor supervivencia comparada con los CCR convencionales (203).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El CCR es el tumor más frecuente en España si se consideran ambos sexos y constituye la segunda causa de fallecimiento por cáncer (49). Se sabe que la mayoría de los CCR se inician a partir de un adenoma, por tanto, aunque no todos los adenomas colorrectales progresan a cáncer, esta lesión debe ser considerada premaligna. La mejor prueba científica de esto lo constituye el hecho de que la polipectomía endoscópica da lugar a una incidencia más baja de lo esperado de cáncer colorrectal, como se demuestra en el ensayo clínico aleatorizado del National Polyp Study (164).

La presencia de adenomas avanzados (definidos como los mayores de un centímetro, displasia de alto grado o componente vellositario) son considerado como grupos de alto riesgo según las guías de vigilancia postpolipectomía ya que en estos pacientes existe un riesgo de CCR marcadamente superior con respecto a la población general.

Por otra parte, los pólipos serrados son un grupo heterogéneo de pólipos caracterizados por su morfología en dientes de sierra que incluyen los pólipos hiperplásicos (PH), adenomas serrados sesiles (ASS) y adenomas serrados tradicionales (AST). Estos pólipos tienen importancia por su potencial maligno a través de una vía diferente de carcinogénesis, que es la vía serrada. Se ha observado que la mayoría de los CCR de intervalo detectados en los programas de cribado proceden precisamente de este tipo de lesiones. Más aún, las lesiones serradas mayores de un centímetro o proximales se asocian a riesgo de neoplasia avanzada sincrónica (179).

Por ello, las estrategias de prevención del CCR deben ir dirigidas fundamentalmente a detectar de manera temprana estas lesiones con un riesgo superior de progresión a cáncer. En este sentido la búsqueda de nuevos indicadores que consigan identificar,

dentro de estos pólipos, los de mayor probabilidad de asociación a CCR, permitirá guiar y mejorar las estrategias de prevención, así como establecer unas recomendaciones más individualizadas en la vigilancia.

Partiendo de estas premisas, nuestra hipótesis inicial de trabajo es que la presencia de carcinoma invasivo en pacientes con adenomas avanzados o lesiones serradas se asocia a factores de riesgo específicos, lo cual permite identificar a aquellos pacientes que se puedan beneficiar de estrategias de vigilancia más dirigidas e individualizadas.

2. OBJETIVOS

Los objetivos que se sustentan en la hipótesis planteada son los siguientes:

- Objetivo principal

Evaluar los factores clínicos, histológicos o moleculares asociados a la presencia de cáncer invasivo en pacientes con adenomas avanzados y pólipos serrados.

- Objetivos secundarios

- 1) Identificar los factores asociados a la presencia de cáncer invasivo en pacientes con pólipos no avanzados.
- 2) Determinar la asociación de disfunción del sistema reparador de ADN en adenomas avanzados y lesiones serradas con la presencia de CCR.
- 3) Evaluar la utilidad de investigar la alteración en el sistema reparador de ADN en adenomas para identificar pacientes con síndrome de Lynch.

- 4) Caracterizar la vía de carcinogénesis implicada en función de la lesión precursora asociada.
- 5) Valorar la frecuencia de pólipos serrados y su asociación con adenomas avanzados.
- 6) Definir las características clínicas, histológicas y moleculares en función de la localización del pólipo y evaluar los factores asociados a la presencia de CCR en pacientes con AA/LS distales.
- 7) Calcular la tasa de adenomas avanzados o lesiones serradas no detectados previamente o recurrentes e identificar los posibles factores relacionados.
- 8) Determinar la proporción de adenomas avanzados de pequeño tamaño y evaluar los características asociadas a la presencia de componente avanzado en adenomas subcentimétricos.
- 9) Comparar las características clínicas y endoscópicas de pacientes con adenomas avanzados o lesiones serradas y pacientes con pólipos no avanzados.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico observacional con recogida de datos prospectiva en el que se comparan pacientes con adenomas avanzados (AA) o lesiones serradas (LS) asociados a CCR con los pacientes con AA o LS no asociados a CCR. Para evaluar algunos de los objetivos específicos se incluyen así mismo pacientes con pólipos no avanzados, asociados o no a CCR.

2. SELECCIÓN DE PACIENTES

La población diana la constituye todos los pacientes atendidos en el Hospital Infanta Leonor a los que, tras la realización de una colonoscopia o durante la cirugía de un neoplasia maligna de colon o de recto se les identifique y reseque un pólipo de colon (adenomas avanzados, lesiones serradas y pólipos no avanzados) durante el periodo comprendido entre el 1 de Septiembre del 2013 y 30 de Septiembre del 2014.

El Hospital Universitario Infanta Leonor, situado en Madrid capital, atiende a la población del área de influencia, así como a aquellos otros ciudadanos de la región 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 289852 habitantes. La estructura de la población es la que se describe a en la siguiente figura II.1.

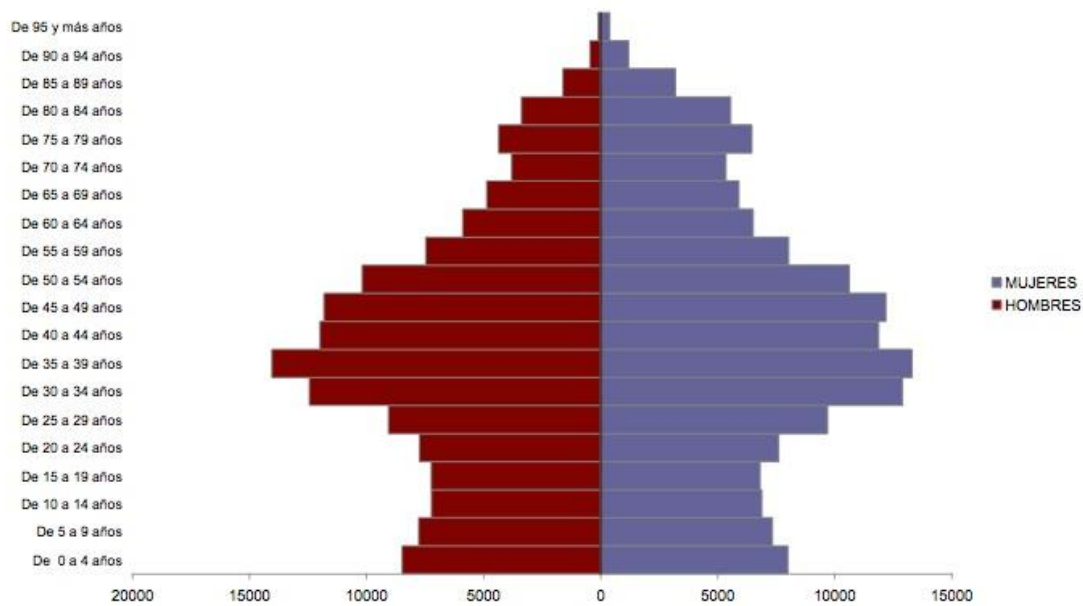


Figura III.1. Estructura de la población de referencia del Hospital Infanta Leonor.

2.1 Criterios de Inclusión

Se establecen como criterios de inclusión pacientes mayores de 18 años que cumplan alguna de las siguientes características

- Pacientes con al menos un adenoma avanzado que haya sido resecado endoscópica o quirúrgicamente.
- Pacientes con al menos una lesión serrada no hiperplásica (ASS o AST), un pólipo hiperplásico de tamaño superior o igual a 10 mm o un pólipo hiperplásico localizado en el colono derecho que haya sido resecado endoscópica o quirúrgicamente.
- Pacientes con pólipos no avanzados de colon detectados y resecados durante en una colonoscopia.

- Pacientes con diagnóstico confirmado histológicamente de CCR que esté asociado a adenomas sincrónicos.

2.2 Criterios de exclusión

Se excluyen del estudio aquellos que cumplan algunas de las siguientes características:

- Pacientes con colonoscopias incompletas
- Pacientes en los que no se obtiene confirmación histológica, bien porque no se llegar a resear el pólipo o tumor o bien por resección pero no recuperación para análisis histológico.
- Pacientes con CCR y pólipo sincrónico intervenido en otro centro

3. DEFINICIÓN DE VARIABLES

3.1 Variables clínicas

- Hábito tabáquico:
 - Fumador: el paciente fuma en el momento de la selección para el estudio
 - Exfumador: el paciente ha sido fumador pero no lo es en el momento de inclusión en el estudio.
 - No fumador: el paciente no fuma en el momento de inclusión en el estudio y no ha fumado previamente.
- Consumo de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs): consumo de AINEs durante los últimos 3 meses a cualquier dosis.

- Antecedentes personales de CCR: pacientes con diagnóstico confirmado histológicamente de cáncer de colon o recto en cualquier momento antes de la inclusión en el estudio.
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor al diagnóstico del pólipo actual: años que pasan desde el diagnóstico histológico del tumor hasta el diagnóstico histológico del pólipo que motiva la inclusión en el estudio.
- Antecedentes de colonoscopias: pacientes que se han realizado colonoscopias completas (hasta ciego) realizadas en los cinco años previos a la inclusión en el estudio.
 - Colonoscopia previa primera: la primera colonoscopia realizada en los cinco años previos a la inclusión en el estudio.
 - Colonoscopia previa última: la última colonoscopia realizada en los cinco años previos a la inclusión en el estudio.
- Número de colonoscopias previas: número de colonoscopias realizadas en los cinco años previos a la inclusión en el estudio.
- Tiempo transcurrido entre la colonoscopia previa primera y la colonoscopia previa última: años transcurridos desde que se hizo colonoscopia previa primera hasta que se hizo la colonoscopia previa última.
- Tiempo transcurrido entre la colonoscopia previa última y la colonoscopia guía: años transcurridos desde que se hizo colonoscopia previa primera hasta que se hace la colonoscopia que motiva la inclusión en el estudio.
- Antecedentes de pólipos: pacientes a los que les ha resecado pólipos en los cinco años previos a la inclusión en el estudio.
- Número de pólipos previos: media de pólipos resecados en los cinco años previos a la inclusión en el estudio.

- Antecedentes de adenomas avanzados o lesiones serradas: pacientes a los que les ha resecado adenomas avanzados o lesiones serradas en los cinco años previos a la inclusión en el estudio
- Número de adenomas avanzados previos: media de adenomas avanzados resecados en los cinco años previos a la inclusión en el estudio
- Tiempo transcurrido entre el diagnóstico del último pólipo hasta el actual: años que pasan desde el diagnóstico histológico del último pólipo resecado hasta el diagnóstico histológico del pólipo actual que motiva la inclusión en el estudio.
- Antecedente de tumor extracolónico: pacientes con antecedentes de tumor localizado fuera del colon
- Tumores asociados al síndrome de Lynch: endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter, pelvis renal, vía biliar, intestino delgado, cerebrales, adenomas sebáceos o queratoacantomas (101).
- Antecedentes familiares de CCR:
 - Familiares de primer grado: padres, hermanos o hijos
 - Familiares de segundo grado: abuelos, tíos o sobrinos
 - Familiares de tercer grado: bisabuelos y primos
 - Criterios de Ámsterdam II: si cumple todos los siguientes criterios de Ámsterdam anteriormente expuestos (105)
 - Criterios de Bethesda: si cumple cualquiera de los criterios de Bethesda anteriormente expuestos (106).

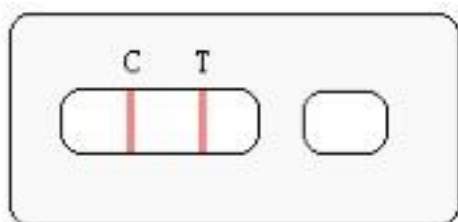
3.2 Variables relacionadas con la colonoscopia y sus hallazgos

- Colonoscopia guía: es la colonoscopia que presenta los hallazgos que motivan la inclusión en el estudio.

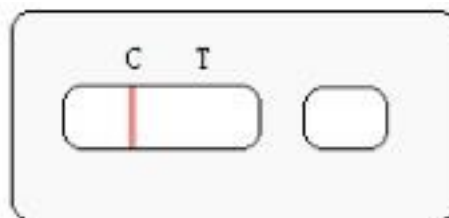
- Pólipo guía: pólipo que presenta las características que motiva la inclusión en el estudio.
- Motivo de indicación: causa por la que se solicita la colonoscopia
 - Sintomático: síntomas o signos por los que se solicita la colonoscopia
 - Anemia: disminución de la concentración de hemoglobina en sangre por debajo de 13 g/decilitro (dl) en el varón y de 12 g/dl en la mujer
 - Cambio en el ritmo intestinal: alteración de la frecuencia habitual del ritmo deposicional que se puede manifestar como alternancia del ritmo intestinal, diarrea o estreñimiento en pacientes con hábito previo normal. También se incluye el empeoramiento del estreñimiento en un paciente con hábito habitual estreñado
 - Estreñimiento: cuando en más del 25% de las deposiciones, presenta dos o más de los siguientes síntomas: precisa de un esfuerzo excesivo, presenta heces duras o caprinas, no logra una sensación confortable de desocupación rectal, tiene sensación de obstrucción en el área anorrectal, utiliza maniobras manuales para facilitar la expulsión o evacúa menos de tres veces por semana (205).
 - Rectorragia: emisión de sangre roja por el ano de forma aislada o junto con las heces.
 - Dolor abdominal: Síntoma que engloba todas las molestias que se producen en el abdomen.
 - Síndrome constitucional: definido por la conjunción de astenia, hiporexia y pérdida ponderal.
 - Masa abdominal o rectal palpable: signo que consiste en el hallazgo de una tumoración a nivel del abdomen o recto mediante la

exploración física abdominal o mediante el tacto rectal respectivamente.

- Asintomáticos: Pacientes sin signos o síntomas de enfermedad al que se le solicita la colonoscopia por los siguientes motivos:
 - Antecedentes familiares de CCR o pólipos.
 - Vigilancia: cualquier revisión endoscópica tras resección de un cáncer de colon o recto o tras resección de pólipos.
 - Sangre oculta en heces positiva: presencia de dos líneas rosadas en el área de control (“C”) y prueba (“T”) con el método inmunocromatográfico visual rápido FOB MonlabTest®. Se considera negativo si aparece la línea de control pero no la de prueba.



Resultado positivo



Resultado negativo

Figura III.2. Interpretación de los resultados con el método inmunocromatográfico visual rápido FOB MonlabTest®.

- Demora en la realización de la colonoscopia: tiempo transcurrido en días entre la petición y la realización de la colonoscopia.
- Grado de preparación: Se considera que la preparación es excelente o buena cuando existe líquido claro pero permite visualizar más del 90% de la mucosa. Se considera

regular si se objetivan restos fecales semisólidos que se pueden aspirar para explorar más del 90% de la mucosa e inadecuada si presenta heces semisólidas no aspirables que impiden explorar más del 90% de la mucosa (172).

- Sedación: se considera que la colonoscopia es con sedación cuando ésta fue controlada por anestesiólogo. Si la colonoscopia se realizó con sedación por endoscopista se incluye dentro de las de sin sedación.
- Hospitalizado: la colonoscopia se realiza durante el ingreso de un paciente.
- Ambulante: la colonoscopia se realiza en un paciente que no está ingresado.
- Localización del pólipo o CCR
 - Por segmentos: Se localiza el pólipo o CCR en función de los segmentos del colon y recto: recto, sigma, colon ascendente, ángulo esplénico, colon transverso, ángulo hepático, colon descendente, ciego.
 - General:
 - colon derecho: proximal al ángulo esplénico
 - colon izquierdo: distal al ángulo esplénico
- Distancia del pólipo: medido como centímetros desde el margen anal hasta la localización del pólipo
- Morfología del pólipo: se usa la clasificación de París:
 - Polipoide (0-I): si sobrepasa los 2,5 mm de la mucosa.
 - Sésil (0-Is): el diámetro de la base no excede el de la cabeza.
 - Pediculado (0-Ip): la base es más estrecha y forma un pedículo evidente.
 - Semipediculado (0-Isp): la base del pólipo es estrecha pero el pedículo no es evidente
 - No polipoide (0-II): no sobrepasa los 2,5 mm de la mucosa

- Pólipos totales: número de pólipos resecados durante la misma colonoscopia o intervención quirúrgica, incluido el pólipo objeto de estudio.
- Pólipos sincrónicos: número de pólipos resecados durante la misma colonoscopia o intervención quirúrgica, sin incluir el pólipo objeto de estudio.
- Tasa de detección de adenomas: proporción de pacientes sometidos a una colonoscopia en los que se ha detectado al menos un adenoma. Se calcula dividiendo el número de colonoscopias con al menos un adenoma por el número total de colonoscopias realizadas.
- Tasa de detección de adenomas avanzados: proporción de pacientes sometidos a una colonoscopia en los que se ha detectado al menos un adenoma avanzado. Se calcula dividiendo el número de colonoscopias con al menos un adenoma avanzado por el número total de colonoscopias realizadas.
- Tasa de detección de lesiones serradas: proporción de pacientes sometidos a una colonoscopia en los que se ha detectado al menos una lesión serrada. Se calcula dividiendo el número de colonoscopias con al menos un adenoma avanzado por el número total de colonoscopias realizadas.
- Adenomas avanzados o lesiones serradas “no detectadas” o “recurrentes”: adenomas avanzados o lesiones serradas detectadas en un paciente con colonoscopia limpia en los cinco años previos.
- Colonoscopia limpia: colonoscopia en la que no se encuentran pólipos o, si se detectan, se considera que han sido totalmente resecados, dejando el colon libre de lesiones neoplásicas.
- Tasa de AA o LS no detectadas: se define como la proporción de pacientes con antecedentes de colonoscopia limpia que presenta AA o LS en la colonoscopia guía. Se calcula dividiendo el número de pacientes con antecedentes de colonoscopia que

presenta AA o LS en la colonoscopia guía por el número total de pacientes con colonoscopia previa. Se define como tasa aunque no incluya un factor de tiempo en el denominador.

- CCR de intervalo: CCR diagnosticado en paciente con antecedente de colonoscopia previa normal.
- Tasa de crecimiento del AA/LS: expresa el tamaño de crecimiento del AA/LS en un mes. Se calcula dividiendo el tamaño del pólipo medido en mm por el tiempo transcurrido entre la colonoscopia previa última y la colonoscopia guía, medido en meses.
- Tasa de AA/LS recurrentes o no detectados en un mes: define el número de AA/LS detectados en un mes en pacientes con colonoscopia previa limpia. Se calcula dividiendo el número de pólipos totales de la colonoscopia guía por el tiempo transcurrido entre la colonoscopia previa última y la colonoscopia guía medido en meses.

Para calcular las tasas de AA/LS no detectadas, las tasa de crecimiento y la tasa de recurrencia en un mes sólo se consideran las colonoscopias previas en las que se hayan resecado todos los pólipos visibles.

- Asociación con CCR: Todo paciente con pólipo que tenga CCR sincrónico, antecedente de CCR o CCR metacrónico.
 - Pólipo y CCR sincrónicos: cuando se detecta tumor y pólipo separado por mucosa normal durante la misma exploración endoscópica o cirugía.
 - CCR anterior: CCR diagnosticado antes que el pólipo. Equivale al antecedente de CCR.
 - CCR metacrónico: CCR diagnosticado en el seguimiento de un paciente con pólipo separado al menos 6 meses desde el diagnóstico del pólipo.

3.3 Variable relacionadas con el tratamiento del pólipo o tumor

- Pólipo o tumor tratado endoscópicamente: pólipo o tumor que se reseca mediante polipectomía endoscópica.
- Pólipo tratado quirúrgicamente: pólipo o tumor extirpado mediante resección quirúrgica. En este caso se engloban los pólipos no resecables endoscópicamente o los que están incluidos en la pieza quirúrgica tras la resección de un tumor.
- Pólipo tratado endoscópica y quirúrgicamente: se incluyen los pólipos resecados inicialmente por endoscopia que precisan completar tratamiento mediante resección quirúrgica por invasión histológica de la submucosa en el análisis histológico.

3.4 Variables histológicas

- Adenomas avanzados: se incluyen como adenomas avanzados aquellos pacientes que presentan alguna de las siguientes características o combinación de las mismas:
 - Tamaño superior o igual a 10 mm
 - Presencia de componente vellositario: si tiene más del 25% de componente vellositario
 - Presencia de displasia de alto grado
 - Carcinoma in situ: cuando las células carcinomatosas se limitan a la membrana basal (carcinoma intraepitelial) o a la lámina propia (carcinoma intramucoso) sin llegar a superar la muscularis mucosae.
- Lesiones serradas: Pólipos con morfología en dientes de sierra según criterios de la OMS (141). Los clasificamos en:

- Pólipos hiperplásicos
- Lesiones serradas no hiperplásicas: que incluyen los adenomas serrados sésiles y adenomas serrados tradicionales
- Carcinoma invasivo cuando las células malignas alcanzan la submucosa.
- Neoplasia colorrectal avanzada: se define como la presencia de un adenoma avanzado o un carcinoma invasivo
- Pérdida de expresión de las proteínas del sistema de reparación: ausencia de tinción nuclear de las proteínas correspondientes mediante técnicas de inmunohistoquímica.
- Mutación BRAF: presencia de mutación V600E (1799 T>A) mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real.
- Estadaje CCR: para el estadaje se utiliza el sistema AJCC/TNM descrito anteriormente (50).

3.5 Otras variables

Determinación sérica del antígeno carcinoembrionario (CEA): proteína que normalmente se encuentra en el tejido de un feto, cuyo nivel sérico desaparece o se vuelve muy bajo después del nacimiento. En nuestro laboratorio los niveles normales oscilan entre 0 y 5 nanogramos (ng)/ml.

4. PROCEDIMIENTO ENDOSCÓPICO

Todos las colonoscopias se realizan por facultativos especialistas de digestivo, ningún médico residente en formación, con endoscopios de luz blanca EC-380LKp (Pentax, Tokio, Japón) y CF-Q145L (Olympus, Tokio, Japón). El paciente se prepara

previamente mediante dieta baja en residuos cuatro días antes de la exploración, dieta líquida el día previo a la prueba y la toma cuatro litros de la solución oral con polietilenglicol (Solucion Evacuante Bohm; Bohm Laboratories, Fuenlabrada, España) siguiendo el protocolo establecido en nuestro centro. Se entrega consentimiento informado específico de la colonoscopia previo al procedimiento de la prueba. Desde marzo del 2014 en nuestro centro se ofrece sedación universal para la realización de procedimientos endoscópicos, ya sea por endoscopistas o anestesiólogos, en función de la clasificación de la Asociación American de (Anestesiología American Society of Anesthetics o ASA). Anteriormente a esta fecha, el paciente que deseara realizarse la colonoscopia con sedación era remitido previamente a la consulta de anestesia independientemente del riesgo anestésico.

Solamente se consideran para el estudio las colonoscopias que hayan sido completas (hasta ciego o en las que se identifica la válvula ileocecal) y en aquellas, en las que si se identifica pólipo, éste se reseca.

El instrumento usado para la polipectomía endoscópica es la pinza de biopsia o asa con/sin cauterio (Olympus PSD-60 o ERBE VIO 200D) en función del tamaño y la preferencia personal del endoscopista. No obstante, la forma de actuar en general es la de utilizar pinza de biopsia para resección de pólipos menores de 5-7 mm y asa para pólipos mayores de este tamaño. Los pólipos que por tamaño, accesibilidad o base de implantación ancha, hacen difícil su resección endoscópica segura o completa, son remitidos para resección quirúrgica.

5. PROCEDIMIENTO DE SELECCIÓN DE CASOS Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN

5.1 Método de selección de pacientes

Para la selección de pacientes que cumplieran los criterios endoscópicos de inclusión (mayor de 10 mm o presencia de CCR) tuvo lugar varias sesiones informativas en el servicio de digestivo con la presentación del diseño del estudio y sus objetivos.

Para identificar el resto de adenomas avanzados y las lesiones serradas, se revisan de forma prospectiva los informes histológicos de las polipectomía endoscópicas o quirúrgicas realizadas, así como los informes de las resecciones quirúrgicas intestinales por CCR. Dichos informes se evalúan en un buzón de anatomía patológica desde el que se puede acceder por la historia informatizada del paciente (selene SP7; cerner @2015 cerner Health Services, Inc).

Si un paciente tuviera más de una lesión, se considera la más avanzada teniendo en cuenta la histología, el tamaño, el patrón glandular y el grado de displasia.

Finalmente, los pólipos no avanzados, se identifican a través de los informes de las colonoscopias que se pueden consultar desde el programa departamental Endobase®, cotejando con su resultado histológico a través del programa departamental Novopath®.

En el caso de las colonoscopias externalizadas, se han evaluado en formato papel, en la historia electrónica del paciente si habían sido escaneados previamente o desde el visor Horus® que permite visualizar la historia de atención primaria así como los informes de exploraciones especiales, como son las endoscopias.

5.2 Recogida de información clínica

Las variables demográficas y clínicas se recogen mediante historia clínica dirigida.

Se valoran los datos referentes a la estructura y antecedentes de la familia relacionados con enfermedades neoplásicas, tratando de recoger los siguientes datos de al menos tres generaciones: número y relación de familiares con CCR o tumor asociado al síndrome de Lynch, edad al diagnóstico y grado de parentesco con el paciente. De esta forma se establece si el paciente cumple criterios de Ámsterdam o Bethesda.

Para recoger los antecedentes de colonoscopias y polipectomías realizadas en los cinco años previos, se consulta la historia informatizada así como los programas departamentales Endobase® y Novopath®. Si el paciente se realizó la colonoscopia en otro centro, se consulta Horus o se solicita al paciente que aporte el informe en formato papel si lo tuviera.

5.3 Recogida de variables endoscópicas

El motivo de indicación de la colonoscopia se recoge a partir de la anamnesis de la historia clínica del paciente. En el caso de que el motivo fuera SOH en heces positivo, se ha incluido entre los pacientes asintomáticos a los que se les solicita la detección de SOH por antecedentes familiares de CCR o dentro del cribado oportunista, ya que en nuestro medio no está instaurado el cribado poblacional en el momento del estudio.

Para la obtención de las variables endoscópicas se consultan los informes de las colonoscopias desde el programa departamental Endobase® si han sido realizadas en nuestro centro, o en formato papel o desde el visor Horus® para aquellas colonoscopias externalizadas.

El grado de preparación se registra en base a la descripción del informe endoscópico o mediante la escala validada de Boston si ésta aparece reflejada.

Con respecto al tamaño del pólipo, se considera el que consta en el informe histológico. Si el pólipo no se ha podido recuperar por completo o se ha fragmentado, se incluye el tamaño registrado durante la endoscopia. En este caso, la determinación del tamaño de las lesiones se efectúa mediante comparación con el tamaño de la pinza abierta (6 mm) con el diámetro mayor del pólipo. Así mismo, para evaluar la morfología del pólipo según la clasificación de París en polipoide o no polipoide se toma como referencia el tamaño de la pinza de biopsia cerrada.

6. ANÁLISIS HISTOLÓGICO

Todos los pólipos visualizados durante la endoscopia y que son resecados endoscópica o quirúrgicamente, se remiten para estudio anatomopatológico en formaldehído.

El estudio histopatológico fue llevado a cabo por los facultativos especialistas de anatomía patológica del centro. Para el estudio microscópico se utiliza el microscopio óptico.

6.1 Tinción hematoxilina-eosina.

- Tomando el bloque de tejido incluido en parafina, se realiza un corte de 3 μm con un microtomo.
- Se incuba a 60°C durante una hora.
- Se añade xilol a la muestra con objeto de desparafinar, durante 2 minutos, dos veces.
- Se hidrata la muestra con etanol en dos fases. La primera con etanol absoluto durante 2 minutos, y la segunda, al 95% durante el mismo período de tiempo.
- Se lava con agua destilada otros dos minutos.
- Durante 10 minutos se tiñe con hematoxilina de Carazzi

- Se vuelve a lavar mediante el mismo procedimiento previo.
- Se tiñe con eosina durante 2 minutos.
- Se añade etanol al 70% con el fin de eliminar los restos de eosina.
- Por medio de varios pasos sucesivos, se deshidrata la muestra, con etanol al 96% (30 segundos), absoluto (2 minutos), y xilol (2 minutos, dos veces).
- Por último, se monta el cubre con Eukitt o DPX.

6.2 Técnicas de inmunohistoquímica para evaluar la expresión de las proteínas del sistema reparador de ADN

En 120 pacientes con adenomas avanzados y lesiones serradas se determina mediante técnicas de inmunohistoquímica la presencia expresión de las proteínas del sistema reparador de ADN; MLH1 y MSH2. Dentro de este subgrupo, si el paciente o familia cumple criterios de Ámsterdam o Bethesda, se analizan los cuatro marcadores: MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2.

La IMH también se ha realizado en la pieza tumoral de 17 pacientes en los que se cumplían criterios de Bethesda o Ámsterdam o que presentaba rasgos histológicos característicos de síndrome de Lynch.

6.2.1 Técnica de inmunotinción

Las hibridaciones inmunohistoquímicas con los anticuerpos seleccionados se realizaron en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid por la misma patóloga (Dra. Ana Burdaspal).

El proceso consta de los siguientes pasos:

- Se desparafinan las secciones de 3 a 4µm de tejido fijado en formol e incluido en parafina durante 1 horas en la estufa a 60°C.
- Posteriormente se procede al pretratamiento de los portaobjetos colocándose los racks con los portaobjetos en el tanque de PT Link con la solución de desparafinado y desenmascaramiento adecuada, que para estas técnicas en concreto, es con solución High-Ph9. Se cierra el equipo y se deja 20 minutos a 95°.
- Una vez pasado este tiempo, se abre y se colocan los racks con las preparaciones en el PT Wash con Wash Buffer al 1x del Autostainer Plus Link (Dako) durante al menos cinco minutos para que atempere.

A continuación, procedemos a realizar las técnicas de inmunohistoquímicas que queremos analizar con el sistema de visualización Envision™ (Dako). El protocolo de actuación tiene los siguientes pasos:

- Desenmascaramiento antigénico a través de la incubación en Peroxidasa durante cinco minutos.
- Se realizan varios lavados en Buffer.
- Se incuba durante 30 minutos el anticuerpo primario que se quiera utilizar.
- Se realizan varios lavados en Buffer.
- Se introduce en el sistema de detección donde se incuba con un polímero que irá marcado con una enzima durante 30 minutos.
- Se lava en Buffer
- Posteriormente se pone de manifiesto esa unión a través de un cromógeno que dependerá de la enzima con la que vaya marcado el polímero. En nuestro caso, se utiliza la Diaminobenciclina (DAB) durante 10 minutos.
- Lavado en Buffer.
- Lavado en agua destilada

- Contratación con Hematoxilina de Carazzi durante 10 minutos
- Lavado abundante en Buffer y agua destilada
- Una vez finalizado este proceso, el cual esta automatizado, se retratan los racks y se dejan en agua destilada durante 10 minutos. Posteriormente se deshidratan y se montan con xilol.

Todas estas tinciones se han llevado a cabo con el sistema de Autostainer Link (Dako).

Las características de los anticuerpos utilizados en cada caso se presentan en la siguiente tabla I.20.

Tabla III.1. Anticuerpos, clones y proveedores utilizados para realizar la técnica de inmunohistoquímica

Marcador	Clon	Proveedor
MLH1	ES05	DAKO
MSH2	FE11	DAKO
MSH6	EP49	DAKO
PMS2	EP51	DAKO

6.2.2 Interpretación de la inmunorreacción y controles

La interpretación se llevó a cabo bajo microscopio Nikon eclipse e400, a 10 y 20 aumentos.

Para su valoración siempre se dispone de controles internos positivos (estroma, linfocitos), necesarios para poder determinar que la ausencia de 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 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 nuclear debe ser fuertemente positiva en la base de las criptas normales y tenue en la región apical. Se consideró pérdida de expresión, cuando no se observó inmunotinción en el tejido analizado.

El resultado inmunohistoquímico se expresará como presencia o ausencia de expresión de cada una de las proteínas o como no valorable si no se obtienen controles internos adecuados (figura II.3)

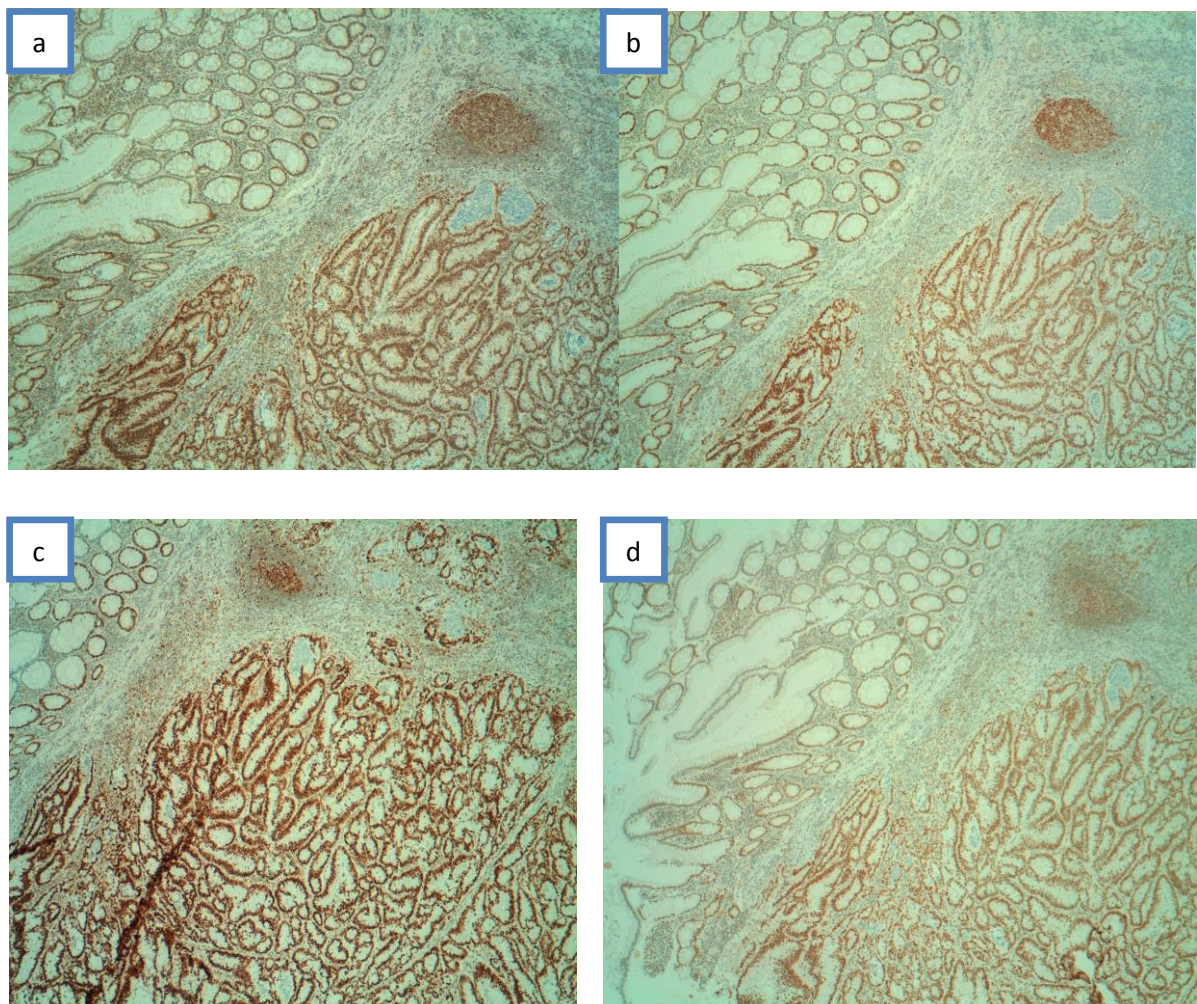


Figura III.3. Adenocarcinoma de intestino grueso, con expresión conservada en las células neoplásicas de las proteínas MLH1 (a), MSH2 (b), MSH6 (c) y PMS2 (d)

6.3 Detección de la mutación somática del gen BRAF

En las muestras en las que se objetivó pérdida de expresión de MLH1, la detección de la presencia de mutación V600E (1799 T>A), se realizó en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real con el método cobas® 4800(206). En la figura II.4 se describe el proceso.

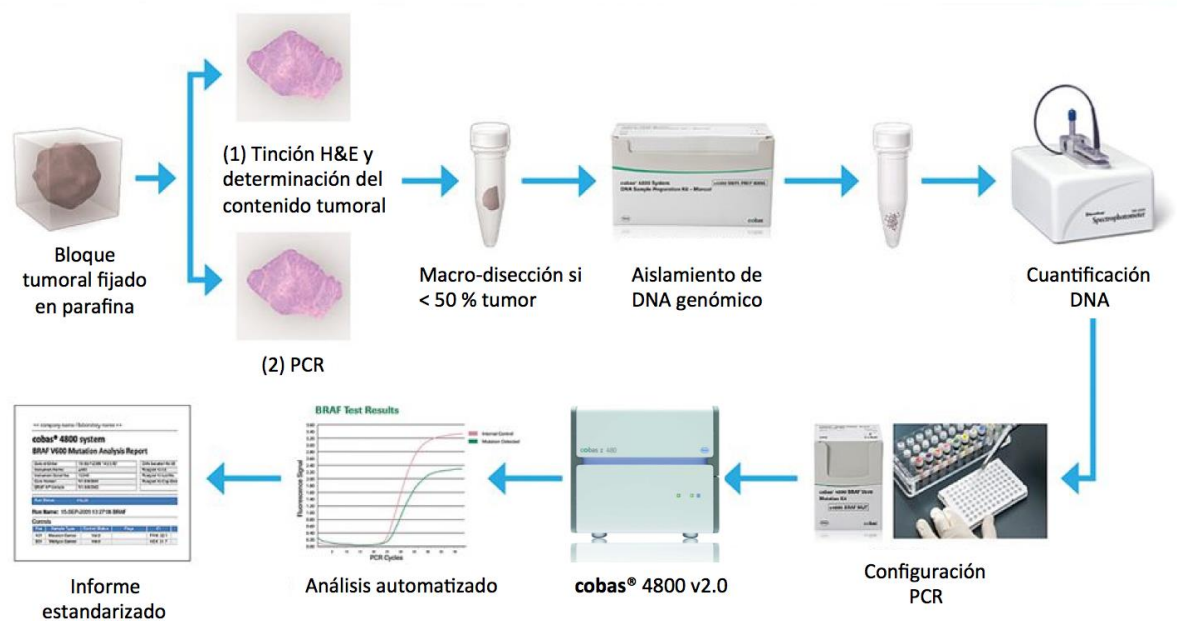


Figura III.4. Procedimiento para la detección de mutación BRAF V600E mediante el método cobas® 4800. HE: hematoxilina-eosina

El proceso consiste en dos pasos: en primer lugar la preparación de la muestra para obtener el ADN del material fijado en formol e incluido en parafina; en segundo lugar la amplificación mediante PCR y la detección del ADN diana usando un par de cebadores complementarios y dos sondas de oligonucleótidos marcadas con diferentes colores

fluorescentes. Una sonda está diseñada para detectar la secuencia salvaje (WT) del BRAF V600 (GTG) mientras que la otra sonda detecta la secuencia de mutación (GAG) del BRAF. Se proporcionan dos controles externos dirigidos, uno el BRAF WT y el otro el control mutante V600E.

a) Preparación de la muestra y extracción del ADN

El material tisular fijado es procesado y el ADN extraído mediante el equipo de cobas de preparación de ADN (Roche Molecular Systems, Branchburg, NJ, USA). Se desparafina una sección de 5 μm que se somete a lisis mediante proteinasa K y posterior calentamiento a alta temperatura. Después se purifica mediante centrifugación y es diluido en solución acuosa. La cantidad de ADN se determina por duplicado mediante el espectrofotómetro Nanodrop ND-1000 o ND-2000 UV-vis (Thermo Fisher Scientific, Wilmington DE)

b) Detección de la mutación BRAF V600E

El propio sistema carga el ADN extraído de cada muestra, los controles y los reactivos de amplificación en una placa de 96 pocillos. Esta placa se sella manualmente y se coloca en el sistema cobas 4800 donde se realizará la PCR a tiempo real. Los resultados se generan automáticamente en un informe y se describen como mutación detectada, mutación no detectada, error (error en la extracción de la muestra) o inválido (el control interno fue negativo) según un algoritmo del software de interpretación del c4800 pudiendo además determinarse el valor umbral de cada muestra.

El tiempo total del procedimiento, incluido la extracción de ADN, es de aproximadamente 8 horas.

7. ANÁLISIS DE LAS MUTACIONES GERMINALES DE LOS GENES

REPARADORES DE ADN

El estudio de las mutaciones de MLH1 y MSH se llevó a cabo en el laboratorio central del Hospital Infanta Sofía mediante el panel de Genes Reparadores (Genes 5).

El ADN se obtiene a partir de una muestra de sangre periférica, mediante digestión proteolítica, purificación posterior con fenol, cloroformol, alcohol isoamílico y precipitación con etanol.

Posteriormente el ADN de los 5 genes (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM) se enriquece y se secuencian mediante una plataforma de secuenciación de alto rendimiento. Estas nuevas plataformas también conocidas como de secuenciación de nueva generación o de secuenciación masiva paralela se distinguen por su capacidad de secuenciar millones de fragmentos de ADN de forma paralela a un coste menor por base.

Se analizan todos los exones y las dos pares de bases flanqueantes de los genes. Las variaciones detectadas incluyen mutaciones puntuales, pequeñas inserciones o deleciones (menos de 20 pares de bases). No obstante, grandes duplicaciones y deleciones, translocaciones balanceadas, inversiones, cambios de ploidía, disomía uniparental y alteraciones en la metilación, no pueden ser detectados por este ensayo.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó protegiendo la identidad del paciente en el análisis de los datos, cumpliendo los criterios de seguridad y confidencialidad necesarios y oportunos.

En los casos en los que se realizó IMH sobre el pólipo, se aportó un consentimiento informado para su realización (Anexo A) y dicho estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Gregorio Marañón. (Anexo B).

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

9.1 Fase descriptiva

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas en el estudio. Las variables cualitativas se describieron como medida de tendencia central (media o mediana) acompañadas de su medida de dispersión (desviación estandar o rango intercuartílico) según fuera la distribución de la variable. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias relativas y absolutas.

9.2 Fase Analítica

9.2.1 Análisis bivariante

Para el análisis bivariente se realizaron las pruebas de ji-cuadrado para variables cualitativas y la prueba de la t-student (con la corrección de Fisher cuando fue oportuno) o U-Mann Whitney para la comparación de las variables cuantitativas, según las distribución de las variables.

9.2.2 Análisis multivariante

Todas aquellas variables explicativas que han tenido una relación con cada una de las variables respuesta con una significación $p > 0.20$ según el criterio de Maldonado y Greenland (2007) han sido consideradas candidatas para formar parte de los modelos multivariantes de la regresión logística. Se ha utilizado como criterio de entrada en los modelos finales una significación de $p < 0.05$, aunque adicionalmente se incluyeron algunas variables clínicamente relevantes con mayor significación. Los resultados se expresaron como Odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95% (IC95%) . Se utilizó un valor de $p < 0.05$ como significación estadística.

Todos los cálculos fueron realizados mediante el programa estadístico PASW versión 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

IV. RESULTADOS

1. RESULTADOS GLOBALES

De 4143 colonoscopias realizadas entre el 1 de septiembre del 2013 y el 30 de Septiembre del 2014, en 1111 se reseca al menos un adenoma, lo que supone una tasa de detección de adenomas (TDA) del 26.8%. De ellos, 638 (57.4%) son hombres y 473 (42.6%) son mujeres. La edad media de los pacientes fue de 64.8 (13.4) años, con un rango de 18 a 95 años. Trescientos ochenta y un pacientes (34.3%) tenían adenomas avanzados o lesiones serradas, mientras que 730 (65.7%) tenían adenomas no avanzados.

1.1 Adenomas avanzados o lesiones serradas

De los pacientes incluidos, 275 tenían adenomas avanzados y 106 lesiones serradas, lo que implica una tasa de detección de adenomas avanzados y lesiones serradas del 6,6 y 2,6% respectivamente.

A continuación, se recogen las características de adenomas avanzados y lesiones serradas en conjunto (global) y por separado. Los porcentajes se refieren al número de pacientes con respecto al total de cada grupo.

1.1.1. Características clínicas

a) Características demográficas

La edad media de los pacientes fue de 65.7 (\pm 13.2) años, con un rango de 23 a 92 años. El 43.3% de los pacientes fueron mujeres y el 56.7% fueron hombres

Las características principales se recogen en la tabla IV.1. Como se observa, la edad media de los pacientes con AA fue mayor que la de los pacientes con lesiones serradas.

Tabla IV.1. Edad media al diagnóstico del pólipo y distribución por sexos

Características	Global	Adenoma avanzados	Lesiones serradas	p
Edad media	65.7 (13.2; 23 – 92)	67.5 (13;23 - 92)	61.2 (12.9; 27 – 86)	<0.001
Grupos de edad				
- < 65 años	175 (45.9%)	108 (39.3%)	67 (63.2%)	<0.001
- ≥ 65 años	206 (54.1%)	167 (60.7%)	39 (36.8%)	
Hombres	216 (56.7%)	155 (56.4%)	61 (57.7%)	0.835
Mujeres	165 (43.3%)	120 (43.6%)	45 (42.5%)	

Con respecto al lugar de nacimiento, dos eran procedentes de la Unión Europea, once procedentes de otros países y el resto de España. De los que nacieron en España, la comunidad de origen más frecuente fue la de Cataluña seguida de la de Madrid. La distribución por nacionalidad y lugar de nacimiento se representan en las siguientes figuras:

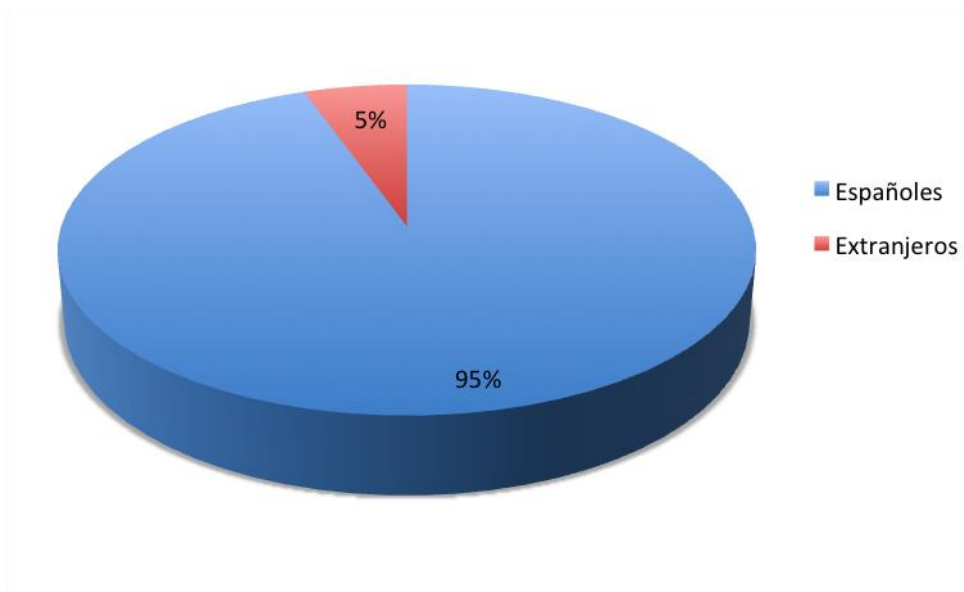


Figura IV.1. Nacionalidad de los pacientes

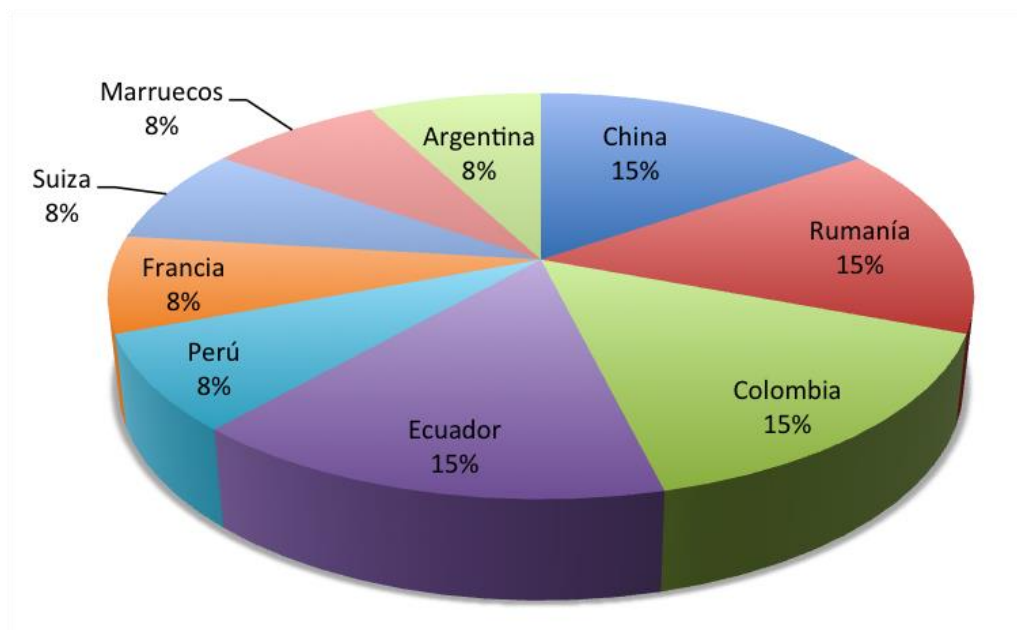


Figura IV.2. Distribución por país de los pacientes nacidos en el extranjero

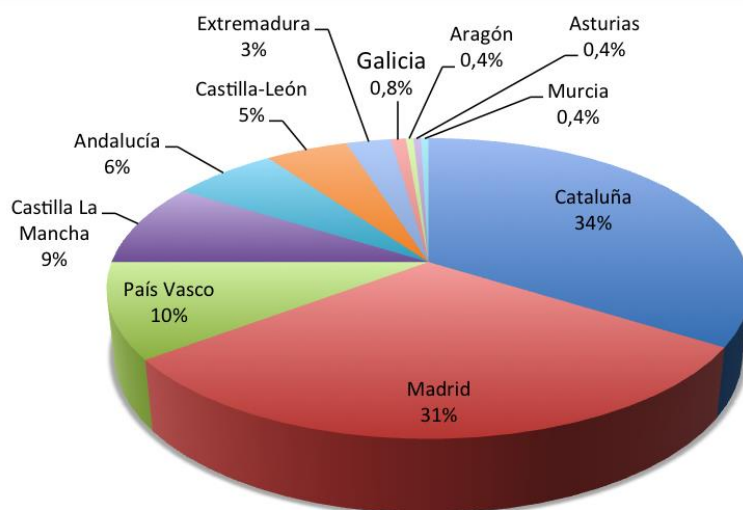


Figura IV.3. Distribución por comunidad autónoma en los pacientes nacidos en España

b) Antecedentes personales

- Hábito tabáquico y consumo de AINEs.

Como se refleja en la siguiente tabla, más de la mitad de los pacientes no fuma y la mayoría de los pacientes no consumen AINEs.

Tabla IV.2. Hábito tabáquico o consumo de AINEs

	Global	Adenomas avanzados	Lesiones serradas	p
Hábito tabáquico				
- No	203 (54,6%)	148 (55.2%)	55 (53.4%)	0.227
- Sí	73 (19.6%)	47 (17.5%)	26 (24.3%)	
- Exfumador	96 (25.8%)	73 (27.2%)	23 (22.3%)	
Consumo de AINEs				
- No	313 (82.2%)	220 (80%)	91 (87.5%)	0.077
- Sí	68 (17.8%)	55 (20%)	13 (12.5%)	

- Antecedente de CCR.

Como se describe en la siguiente tabla, 31 pacientes (8.1%) tienen antecedente personales de CCR. Destaca que en los pacientes con lesiones serradas, el antecedente de CCR ocurre a una edad más precoz que en los pacientes con adenomas avanzados.

Tabla IV.3. Antecedentes de CCR y edad media al diagnóstico

Antecedentes de CCR	Global	Adenomas Avanzados	Lesiones serradas
Antecedentes personales de CCR	31 (8.1%)	24 (8.7%)	7 (6.7%)
Edad media al diagnóstico del CCR	68.6 (9.9; 45 – 83)	71,3 (7,2; 51-83)	59,7 (12,6; 45-80)
Tiempo (años) entre el diagnóstico del CCR y el del pólipo guía	2.8 (2.2)	2.9 (2.5)	2.2 (0.6)

- Antecedente de colonoscopias y pólipos

Un 28% de los pacientes tenían ya antecedentes de pólipos antes del diagnóstico del adenoma avanzado o lesión serrada actual, con una media de casi 6 pólipos. El antecedente tanto de pólipos como de adenomas avanzados fue mayor entre los pacientes con lesiones serradas, si bien la media de adenomas avanzados previa fue mayor entre los pacientes con adenoma avanzado actual. Sólo un paciente con lesión serrada presentaba antecedente de pólipo serrado.

Tabla IV.4. Antecedentes de pólipos

Antecedentes de pólipos	Global	Adenoma Avanzado	Lesión Serrada
Presencia previa de pólipos	107 (28.1%)	72 (26.2%)	35 (33.7%)
Media de pólipos previos*	5.9 (5.3; 1 – 48)	4.9 (3.8; 1 – 43)	6.9 (9; 1 – 48)
Antecedente de AA	61 (16%)	42 (15.3%)	19 (18.3%)
Media de AA previos *	2.4 (2.3; 1 – 12)	2.6 (2.7; 1 – 12)	1.8 (1.2; 1 – 5)
Antecedente de LS	1 (0.9%)	0	1 (3.3%)
Tiempo (años) entre el diagnóstico del último pólipo hasta el pólipo guía	2.2 (1.4; 0.13 – 5)	2.1 (1.4; 0.13 – 5)	2.4(1.4;0.4–5)

* La media de pólipos y adenomas avanzados previos está realizada sólo entre los pacientes con antecedentes de pólipos y adenomas avanzados respectivamente.

Con respecto a las colonoscopias previas, casi un 35% de los pacientes ya se habían realizado al menos una colonoscopia cinco años antes, siendo más frecuente entre los pacientes con lesiones serradas, con una media de dos colonoscopia por paciente. Así mismo, se recoge el número de pólipos y adenomas avanzados detectados en las colonoscopias previas primera y última así como el tiempo transcurrido entre ambas y con la colonoscopia guía. Como queda reflejado en la siguiente tabla, la media de adenomas avanzados es superior en la primera colonoscopia. También destaca que los pacientes con lesiones serradas tienen más antecedentes de colonoscopias ($p=0.031$), aunque no existen diferencias en cuanto a la media de colonoscopias previas ($p=0.565$).

Tabla IV.5. Antecedentes de colonoscopias

Colonoscopia previa	Global	Adenoma Avanzado	Lesión Serrada
Realización de colonoscopia previa	133 (34.9%)	87 (31.6%)	46 (44.2%)
Media de colonoscopias previas	2.1 (1.9; 1 – 13)	2.2 (2.1; 1 – 13)	2 (1.1; 1 – 5)
Colonoscopia previa primera			
- Media de pólipos	2.7 (3.1; 0 – 15)	2.63 (3.2; 0 – 15)	2.7 (3; 0 – 15)
- Media de AA	0.7 (1.2; 0 – 7)	0.8 (1.4; 0 – 7)	0.5 (0.9; 0 – 5)
Tiempo (años) entre la colonoscopia previa primera y la previa última	2.2 (1.3; 1 – 5)	2.3 (1.54; 1 – 5)	2 (1.2; 1 – 5)
Colonoscopia previa última			
- Media de pólipos	2.2 (2.7; 0 – 15)	2.3 (2.9; 0 – 15)	1.8 (2.2; 0 – 9)
- Media de AA	0.5 (1.1; 0 – 7)	0.6 (1.2; 0 – 7)	0.3 (0.8; 0 – 5)
Tiempo (años) entre la colonoscopia previa última y la colonoscopia guía	2.1 (1.3; 0.3 – 6)	2 (1.3; 0.3 – 6)	2.3 (1.4; 0.3- 6)

- Otros antecedentes

Un 1.3% y un 9.2% presentaban antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal o tumor extracolónico respectivamente. De los tumores extracolónicos, sólo dos fueron tumores asociados al síndrome de Lynch (dos pacientes con tumor endometrial). La distribución de tumores extracolónicos se refleja en la siguiente figura.

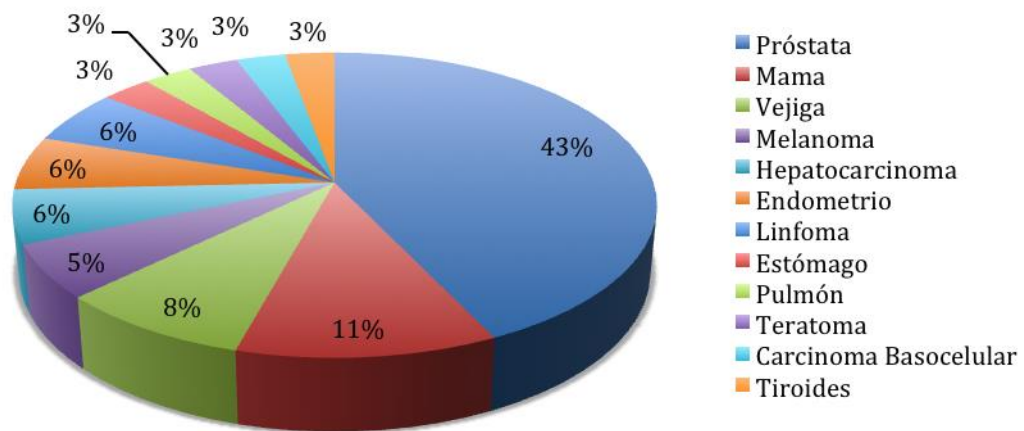


Figura IV.4. Distribución de los tumores extracolónicos

c) Antecedentes familiares

Casi una tercera parte tienen antecedentes familiares de CCR, de los cuales, la mayoría son familiares de primer grado y un 30.2% cumplían criterios de Bethesda (figuras IV.5 y IV.6)

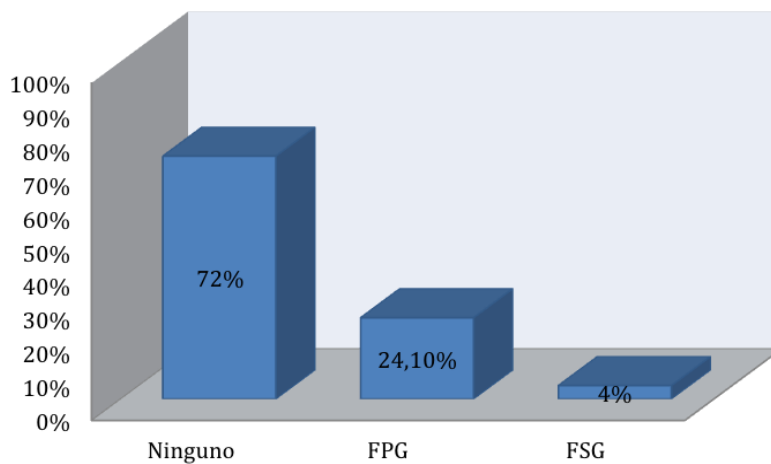


Figura IV.5. Antecedentes familiares de CCR

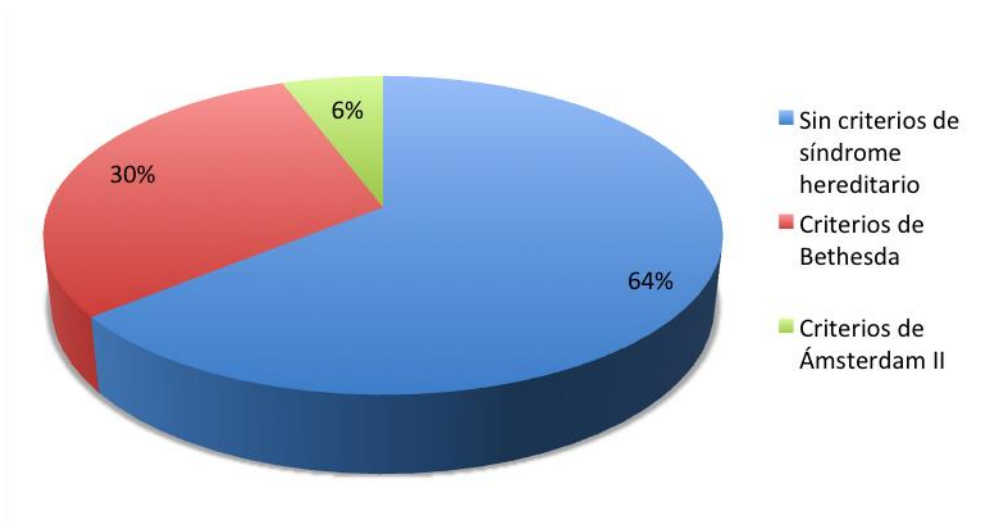


Figura IV.6. Antecedentes familiares con criterios clínicos de síndrome hereditario

1.1.2 Características endoscópicas

a) Motivo de indicación de la colonoscopia

La gran mayoría de las colonoscopias fueron solicitadas ante la presencia de síntomas, mientras que sólo un 39.1% fueron indicadas en pacientes asintomáticos en el contexto de cribado por antecedentes familiares de CCR o pólipos o por vigilancia de paciente con antecedentes personales de CCR o pólipos (figura IV.7). Destaca que los adenomas avanzados fueron diagnosticados con mayor frecuencia en pacientes sintomáticos, mientras que en las lesiones serradas el porcentaje de pacientes con síntomas fue similar al de los pacientes asintomáticos con diferencias significativas ($p=0.025$)

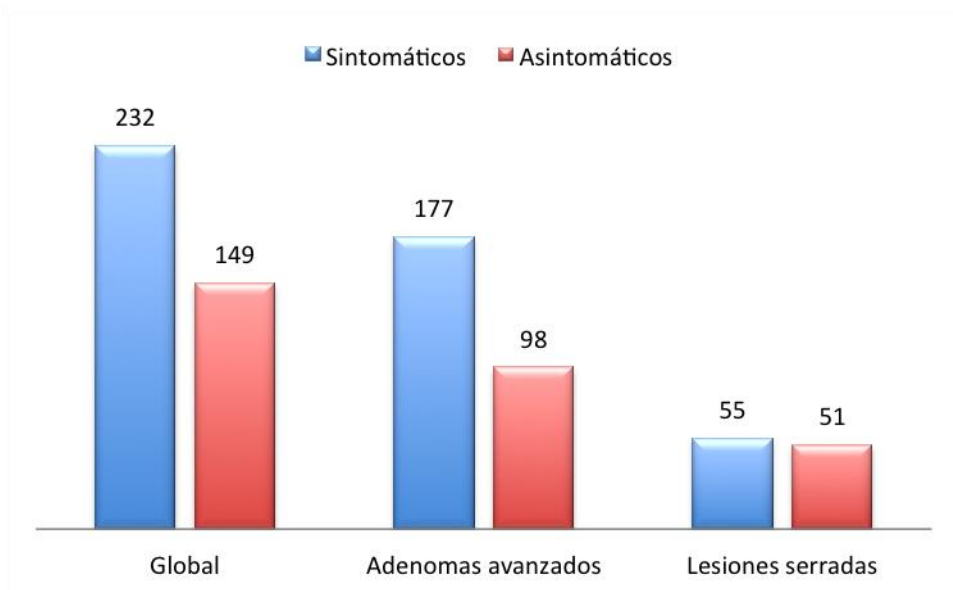


Figura IV.7. Motivo de indicación de la colonoscopia

Cuando la colonoscopia fue solicitada por clínica, el síntoma más frecuente fue la rectorragia seguido de anemia.

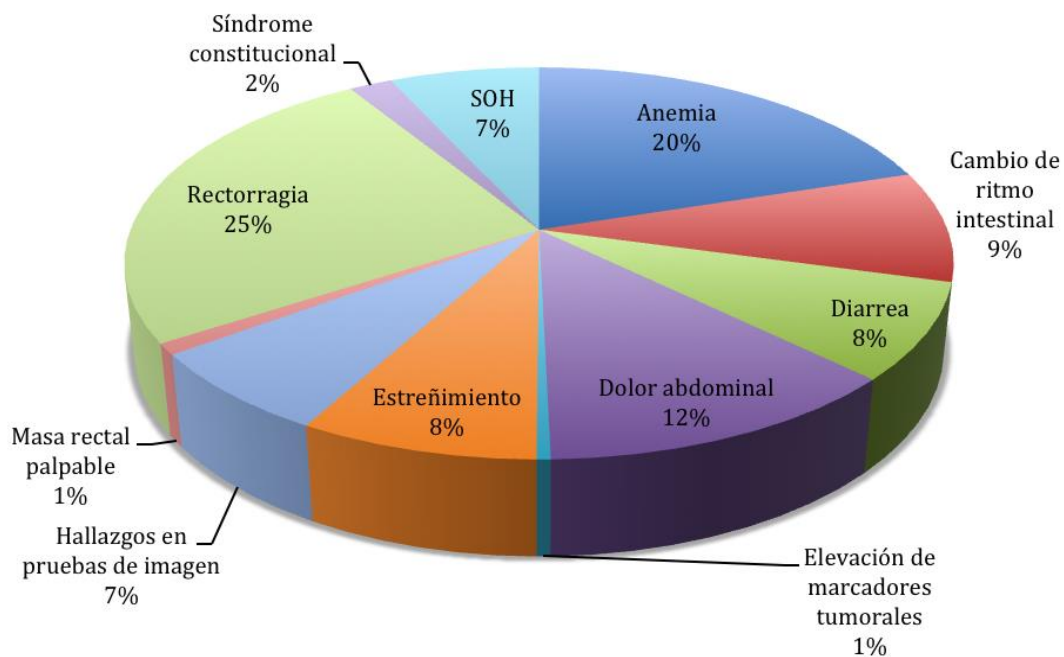


Figura IV.8. Distribución de motivo de indicación entre pacientes sintomáticos

Entre los pacientes asintomáticos, el motivo más frecuente de forma global fue el seguimiento tras polipectomía previa o cirugía de CCR. Sin embargo, en las lesiones serradas, el número de colonoscopias solicitadas por antecedentes familiares de CCR/pólipos y las realizadas por seguimiento fue el mismo

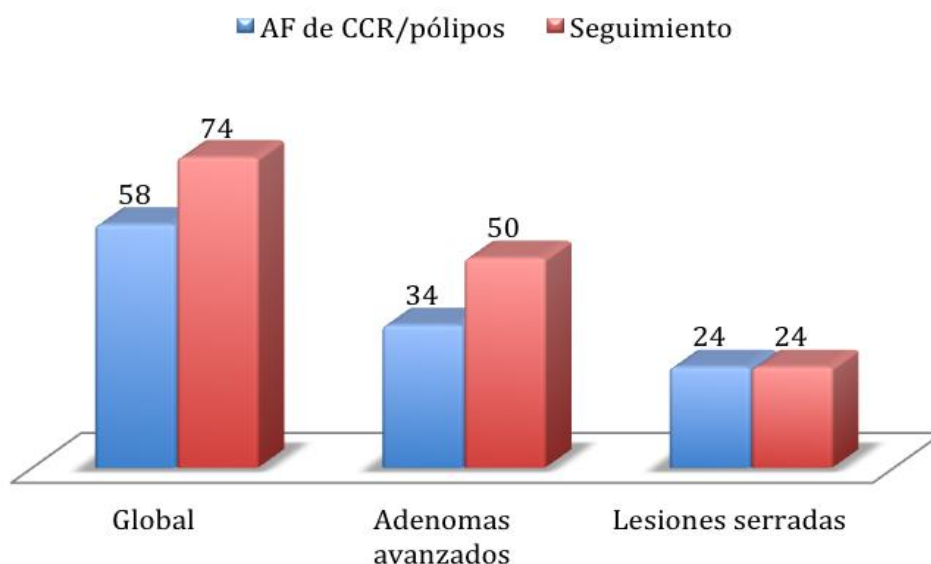


Figura IV.9. Distribución de motivo de indicación entre pacientes asintomáticos.

b) Limpieza colónica

El grado de limpieza del colon fue adecuado en más de la mitad de los casos. Destaca que en las lesiones serradas, la limpieza mala o regular fue menos frecuente, aunque no se alcanzaron diferencias significativas ($p=0.199$) (figuras IV.10 y IV.11).

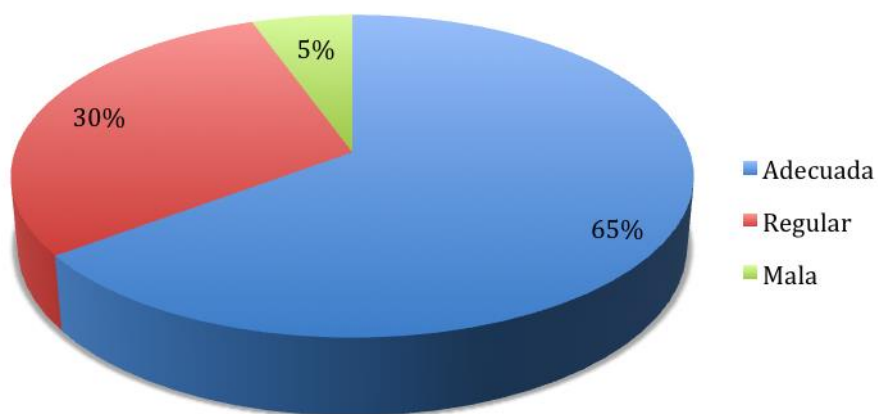


Figura IV.10. Grado de limpieza colónica

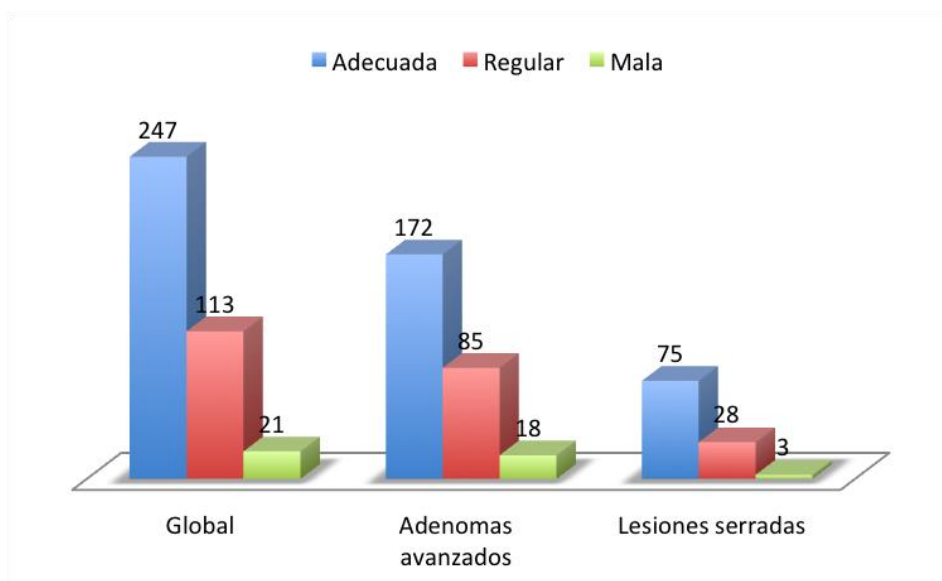


Figura IV.11. Distribución de grado limpieza según el tipo de pólipo

c) Sedación y demora

Finalmente cabe destacar que la mitad (50,4%) fue realizada con sedación por anestesiólogo mientras que el resto fue realizada sin sedación o por sedación por endoscopista. Solamente un 3,4% se realizaron en pacientes hospitalizados

Tabla IV.6. Aplicación de sedación, ámbito y demora de realización de colonoscopia

	Global	Adenoma Avanzado	Lesión Serrada
Sedación	192 (50,4%)	143 (52%)	49 (46.2%)
Hospitalizado	13 (3,4%)	10 (3,6%)	3 (2,8%)
Demora realización de colonoscopia (días)	121 (130; 0 – 535)	115 (127; 0 – 519)	136 (134.3; 1- 535)

.La media de demora en la realización de las colonoscopia fue de 121 días, con diferencias significativas entre pacientes sintomáticos y asintomáticos.

Tabla IV.7. Demora de colonoscopia en función del motivo de indicación

	Asintomáticos	Sintomáticos	p
Demora realización colonoscopia (días)	180.9 (149.3)	82.8 (97.9)	<0.001

1.1.3 Características de los pólipos

a) Número y morfología de los pólipos

Con respecto a la morfología, los más frecuentes fueron los pólipos sesiles especialmente entre las lesiones serradas. Casi la mitad de los pacientes presentaron 3 o más pólipos. Comparado con los pacientes con lesiones serradas, los pacientes con AA tienen más número de número de pólipos sincrónicos y de mayor tamaño y tienen con mayor frecuencia AA sincrónicos.

Tabla IV.8. Características endoscópicas de los adenomas avanzados y lesiones serradas

Características	Global	Adenoma Avanzado	Lesión Serrada	p
Distancia del pólipo al margen anal (cm)	43.6 (30.6; 2 – 150)	38.9 (27.8; 3 – 130)	60.7 (34.5; 2 – 150)	<0.001
Morfología del pólipo				
- 0-Ip	72 (18.9%)	70 (25.5%)	2 (1.9%)	< 0.001
- 0-Is	234 (61.4%)	138 (50.2%)	94 (90.4%)	
- 0-Isp	51 (13.4%)	49 (17.8%)	2 (1.9%)	
- 0-II	24 (6.3%)	18 (6.5%)	6 (5.85)	
Pólipos totales				
- Dos o menos	199 (52.2%)	134 (48.7%)	64 (61.5%)	0.027
- Tres o más	182 (47.8%)	141 (51.3%)	40 (38.5%)	
Media de pólipos sincrónicos*	2.4 (3.5; 0 – 32)	2.6 (3.8; 0 – 32)	1.9 (2.3; 0 – 10)	0.016
Pacientes con AA sincrónicos	80 (21%)	72 (26,2%)	8 (7,5%)	<0.001
Media de AA sincrónicos*	0.5 (1; 0 – 7)	0.6 (1.2; 0 – 7)	0.1 (0.3; 0 – 2)	0.127
Tamaño medio de resto de pólipos (mm)	5.4 (3.4; 2 – 30)	5.8 (3.6; 2 – 30)	4.3 (2.2; 2 – 15)	<0.001

* Pólipos sincrónicos sin contar con el pólipo objeto de estudio

b) Localización de los pólipos

Con respecto a la localización, la más frecuente de forma global fue la del colon distal (52.8%) sin embargo las lesiones serradas asentaron con mayor frecuencia en el colon proximal ($p < 0.001$). A continuación se refleja la localización de los pólipos y su distribución por segmentos colónicos.

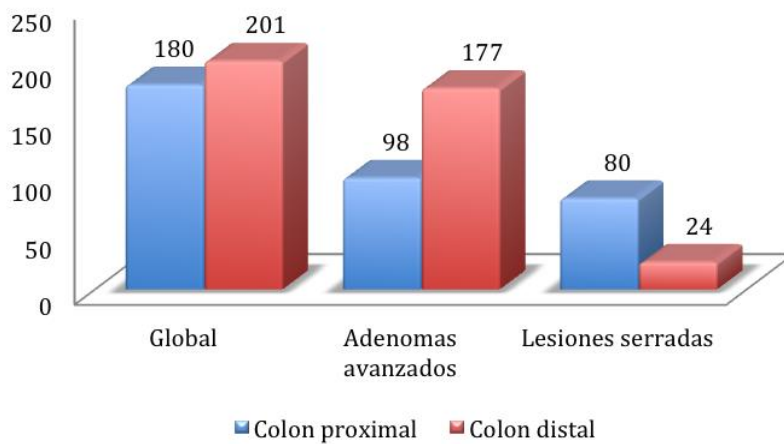


Figura IV.12. Localización del adenoma avanzado o lesión serrada

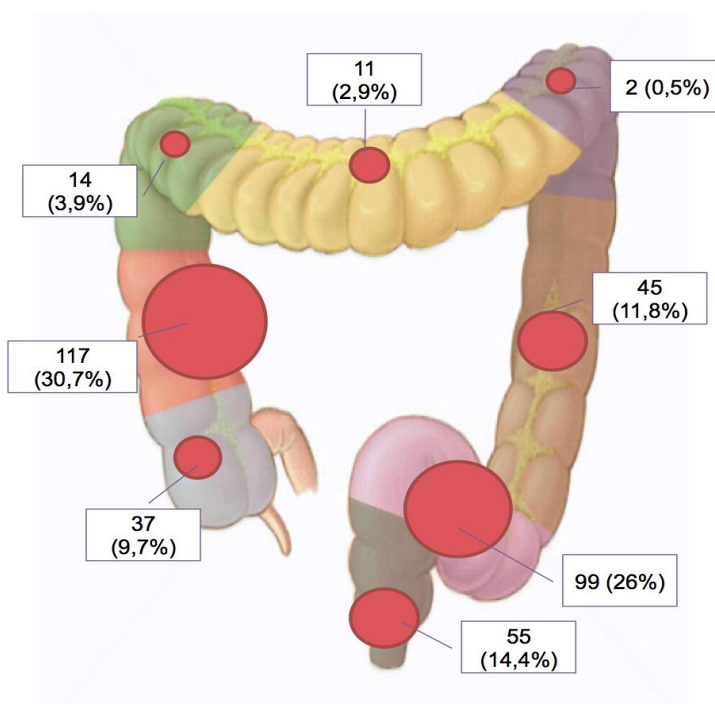


Figura IV.13. Localización por segmentos de los adenomas en global (adenomas avanzados y lesiones serradas)

Tabla IV.9. Localización de los adenomas avanzados y lesiones serradas por segmentos del colon.

Localización	Global	Adenomas Avanzados	Lesiones serradas
Ciego	37 (9.7%)	15 (5.5%)	21 (20.2%)
Colon ascendente	117 (30.7%)	64 (23.3%)	53 (51%)
Ángulo hepático	14 (3.9%)	10 (3.6%)	4 (3.8%)
Colon transverso	11 (2.9%)	9 (3.3%)	2 (1.9%)
Ángulo esplénico	2 (0.5%)	2 (0.7%)	-
Colon descendente	45 (11.8%)	38 (13.8%)	7 (6.7%)
Sigma	99 (26%)	92 (33.5%)	7 (6.7%)
Recto	55 (14.4%)	44 (16%)	10 (9.6%)

c) Características histológicas

El tamaño medio del pólipo fue de 12 mm, superior en los AA (13.8 +/- 9 mm) que en las LS (7.4 +/- 7,2 mm) ($p < 0.001$).

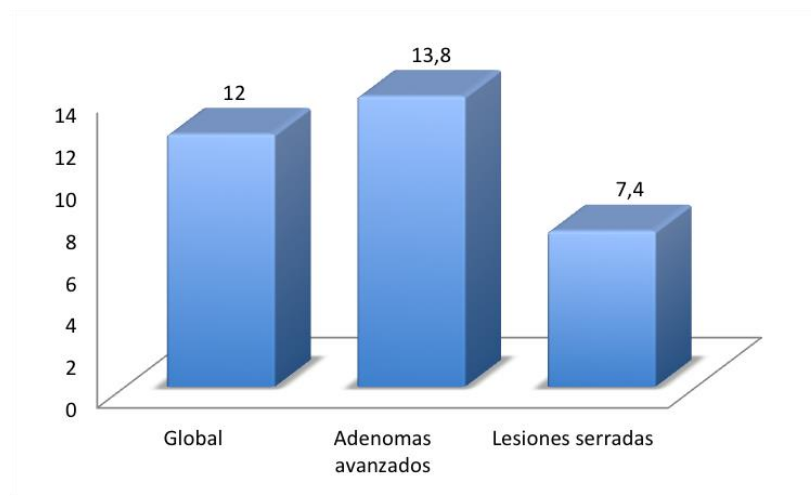


Figura IV.14. Tamaño medio de los adenomas avanzados o lesiones serradas

- Adenomas avanzados.

Como hemos comentado, dentro de los adenomas avanzados se incluyen los mayores de un centímetro (figura IV.15.a), los que tengan componente vellositario (figura IV.15.b), displasia de alto grado (figura IV.16) o presencia de carcinoma in situ (figura IV.17).

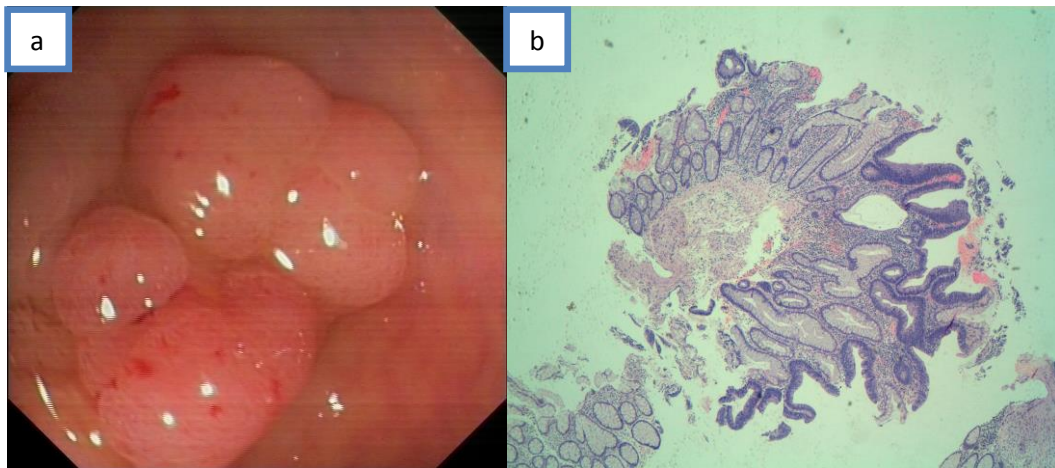


Figura IV.15. a) Imagen endoscópica de pólipo sésil mayor de 10 mm; b) Adenoma tubulo-velloso con displasia de bajo grado (HE 4x).

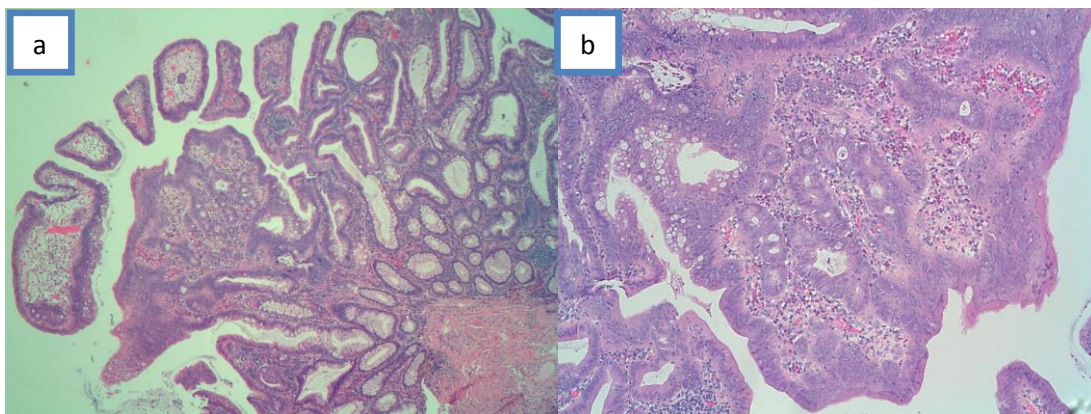


Figura IV.16. Pólipo adenomatoso con displasia grave. Pedículo y base libres. a) HE 4x;

b) HE 10x.

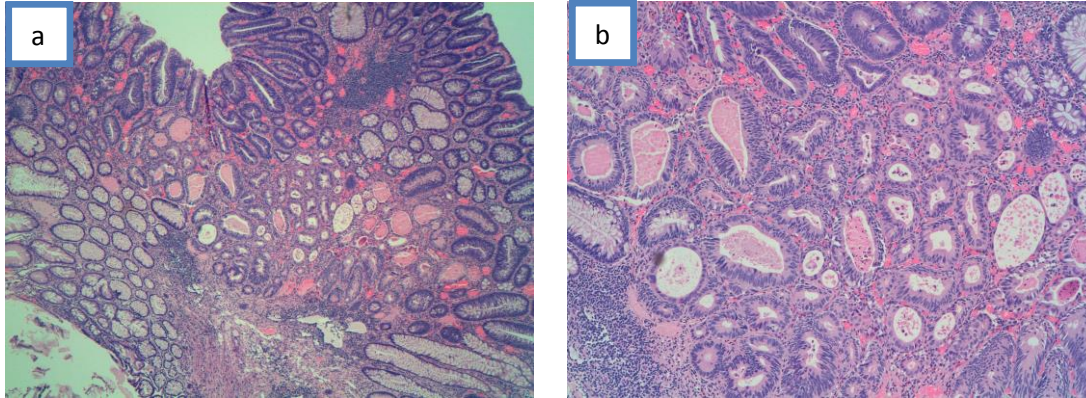


Figura IV.17. Pólipo adenovelloso con un foco de adenocarcinoma in situ (Nivel 0 de Haggitt). a) HE 4x; b) HE 10x.

En 187 pacientes (68%) los pólipos fueron mayores de 10 mm y el componente vellositario se evidenció en 142 pacientes (51%), mientras que la displasia de alto grado sólo se detectó en 77 pacientes (28%). Los tres componentes se presentaron en 40 pacientes (14%). Veintiún pacientes (8%) fueron incluidos por presentar carcinoma in situ (tabla).

Tabla IV.10. Características histológicas de los adenomas avanzados

Característica Histológica	Número de pólipos
DAG	77 (28%)
Tamaño \geq 10 mm	187 (68%)
Componente vellositario	142 (51%)
Carcinoma in-situ	21 (8%)

Agrupados por criterios de inclusión o combinación de los mismos, se obtiene la siguiente distribución

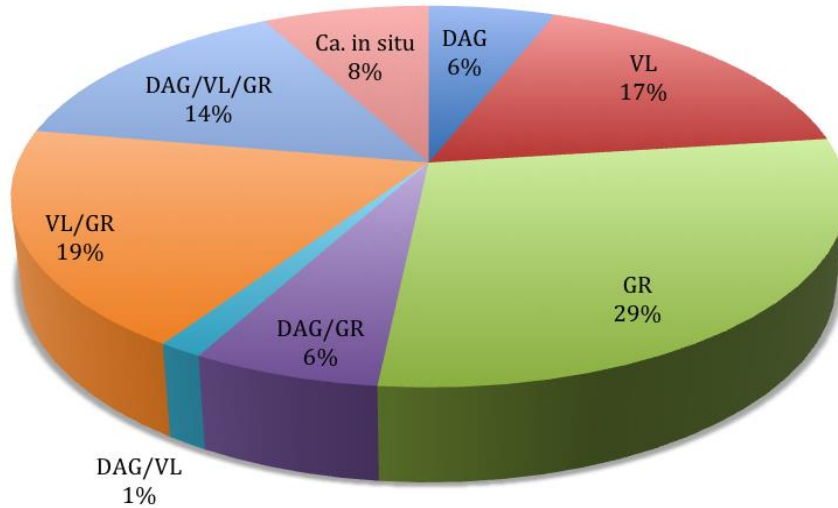


Figura IV. 18. Distribución de los criterios de inclusión en los adenomas avanzados

* DAG: displasia de alto grado; GR: grande (> 10 mm); VL: componente vellositario;
Ca.in situ: carcinoma in situ

- Lesiones serradas.

Dentro de las lesiones serradas se han incluidos los pólipos hiperplásicos mayores de un centímetro o los situados en colon derecho así como las lesiones serradas no hiperplásicas. La distribución de cada una de las características es como se describe en la siguiente figura

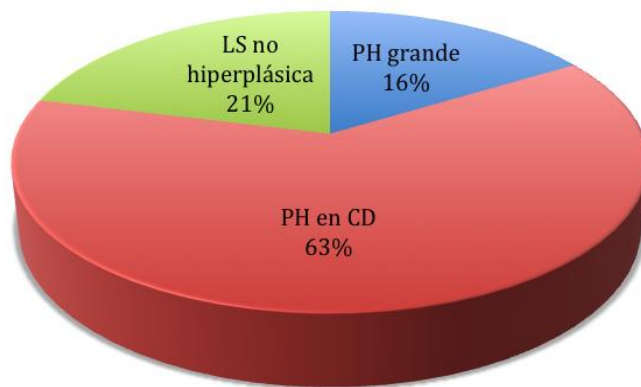


Figura IV.19. Distribución de los criterios de inclusión en las lesiones serradas

* PH: pólipo hiperplásico; CD: colon derecho; LS: lesión serrada

d) Tratamiento del pólipo

El tratamiento más frecuente del adenoma avanzado o lesión serrada fue la polipectomía endoscópica (93,2%). En el resto de los 26 pacientes se realizó tratamiento quirúrgico, de los cuales en 12 el pólipo estaba incluido en el área de resección quirúrgica del tumor, mientras que en los 14 restantes se realizó cirugía por no ser el pólipo resecable endoscópicamente.

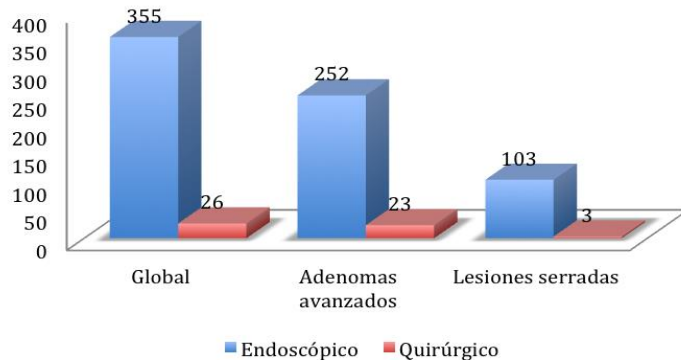


Figura IV.20. Tipo de tratamiento del adenoma avanzado y lesión serrada

1.1.4 Valor sérico del CEA

En la mayoría de los pacientes (96%) el valor serológico del CEA fue normal mientras que sólo en 10 (4%) éste estaba elevado. Entre los pacientes con valores aumentados, cuatro tenían asociado tumor sincrónico (uno con estadio IIA, otro IIIA y dos estadio IV) y otros cuatro tienen o han tenido hábito tabáquico. El valor medio fue de 1,8 ng/ml (+/- 3,9; 0-56,3), correspondiendo el mayor valor a un paciente con tumor sincrónico estadio IV.

1.1.5 Características del cáncer colorrectal asociado

a) Diagnóstico anterior o sincrónico del CCR

Sesenta y seis pacientes (17,3%) tenían pólipos asociados a CCR, ya fuera diagnosticado anteriormente (31) o de forma sincrónica (35). Entre los pacientes con adenomas avanzados, el diagnóstico de CCR sincrónico (n=28) fue más frecuente que el antecedente de CCR (n=24). Entre las lesiones serradas, la asociación a CCR se distribuyó equitativamente en ambos grupos (n=7). No se alcanzó diferencias significativas en cuanto al antecedente de CCR o tumor sincrónico (p=0.798).

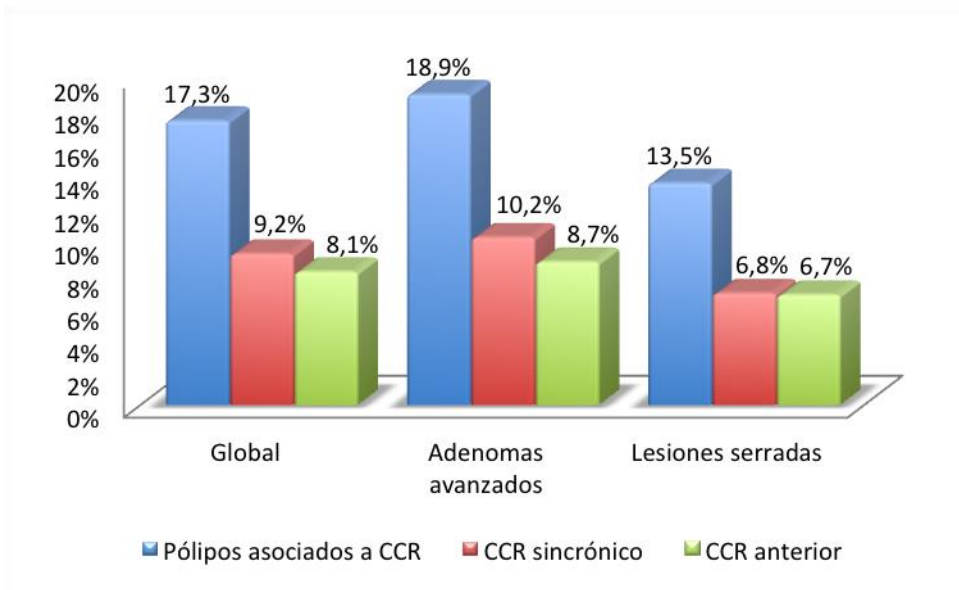


Figura IV.21. Adenomas avanzados y lesiones serradas asociadas a CCR

* Los porcentajes se refieren al número de pacientes con CCR asociado respecto al total de cada grupo

b) Localización del CCR

La mayor parte de los tumores (71,2%) estaban localizados en el colon distal, siendo el segmento más frecuente el sigma (figuras IV.22 y IV.23). La distancia media del tumor al pólipo fue de $11.6 + 30.7$ cm (11.3 ± 32.4 cm para los AA y 13.3 ± 23.9 para las LS).

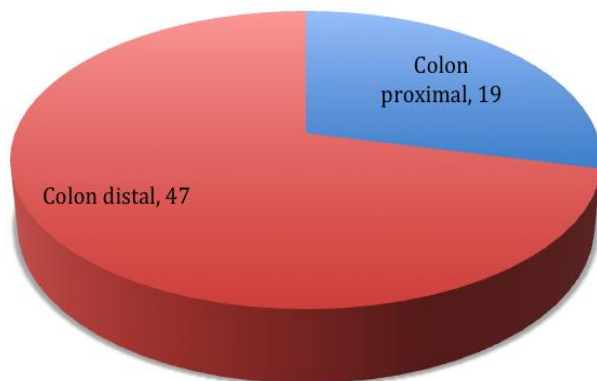


Figura IV.22. Localización del CCR asociado

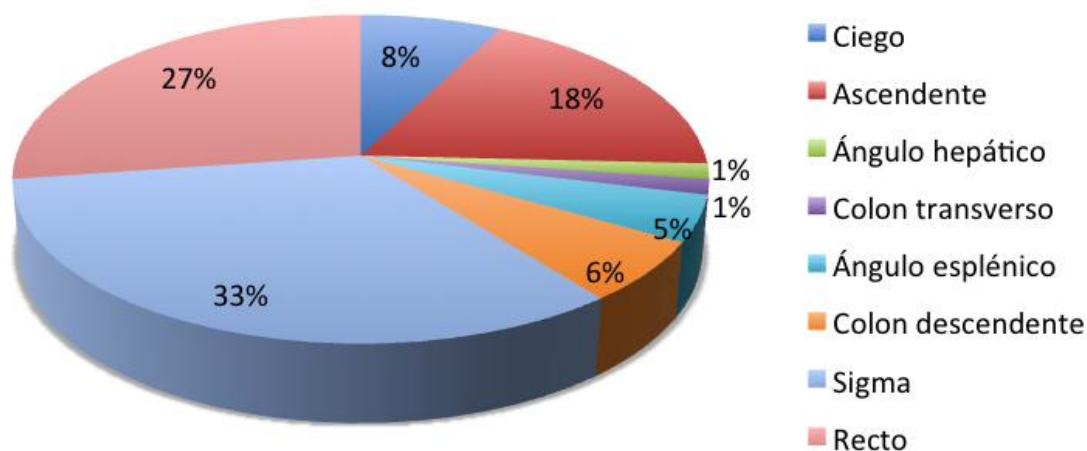


Figura IV.23. Localización por segmentos del CCR

c) Estadíaaje

En la siguiente tabla se presenta la estadificación del CCR según el sistema AJCC/TNM. Como se observa, la mayor parte de los tumores de la muestra estaban en un estadio inicial, casi un 32% presentaban afectación ganglionar y destaca que sólo el 6% presentaban metástasis en el momento del diagnóstico. No existieron diferencias en ni en la afectación ganglionar ($p=0.519$) ni en la presencia de metástasis ($p> 0.999$) entre los pacientes con CCR asociado a AA o a LS.

Tabla IV.11. Estadiaje del CCR asociado a adenomas avanzados o lesiones serradas

<u>Estadiaje</u>	
I	29 (43.9%)
II	16 (24.2%)
III	17 (25.8%)
IV	4 (6.1%)
<u>Afectación ganglionar</u>	
Sí	21 (31.8%)
No	45 (68.2%)
<u>Metástasis a distancia</u>	
Sí	4 (6.1%)
No	62 (93.9%)

Si comparamos el estadiaje entre los 42 (63.6%) pacientes sintomáticos y los 24 (36.4%) asintomáticos se comprueba que los pacientes sintomáticos tienen menor porcentaje de metástasis a distancia pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

Tabla IV.12. Estadaje del CCR asociado a adenomas avanzados o lesiones serradas en pacientes asintomáticos y sintomáticos.

<u>Estadaje</u>	Asintomáticos	Sintomáticos	p
I	13 (54.2%)	16 (38%)	0.172
II	3 (12.5%)	13 (31%)	
III	5 (20.8%)	12 (28.6%)	
IV	3 (12.5%)	1 (2.4%)	
<u>Afectación ganglionar</u>			
Sí	8 (33.3%)	13 (31%)	0.587
No	16 (66.7%)	29 (69%)	
<u>Metástasis a distancia</u>			
Sí	3 (12.5%)	1 (2.4%)	0.133
No	21 (87.5%)	41 (97.6%)	

d) Tratamiento del CCR

El tratamiento más frecuentemente utilizado fue el quirúrgico (87.9%). En 6 pacientes (9.1%) la polipectomía endoscópica fue considerado el tratamiento suficiente (tres paciente con adenocarcinoma sobre pólipo nivel 2 de Haggitt, dos con nivel 3 de Haggitt y uno con nivel 4 de Haggitt y alto riesgo quirúrgico). En dos pacientes se hizo tratamiento inicial endoscópico completado con cirugía por tratarse de adenocarcinoma sobre pólipo nivel IV de Haggitt con riesgo de diseminación linfática o vascular como hemos comentado anteriormente.

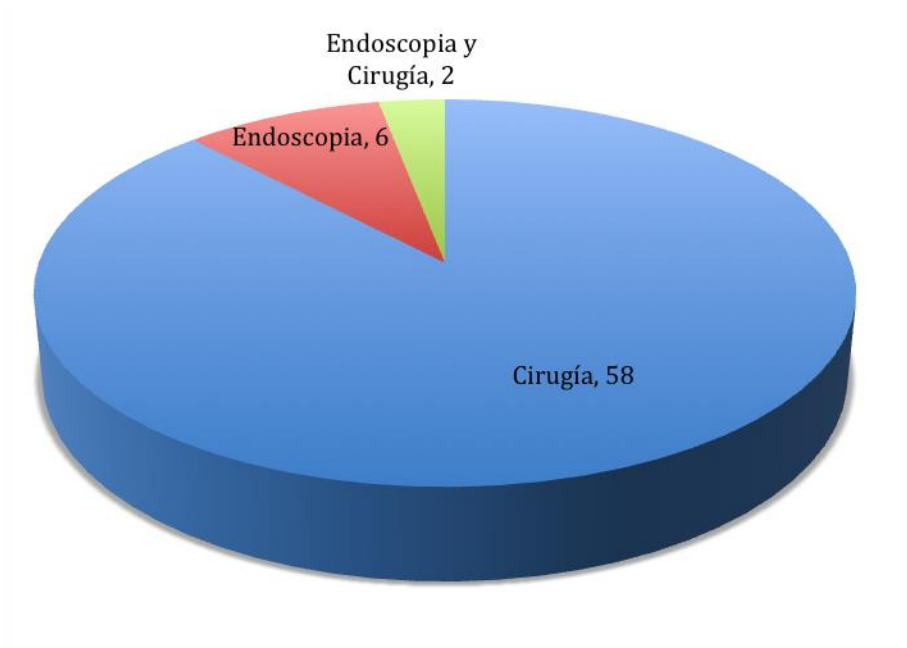


Figura IV.24. Tratamiento local del CCR asociado

Cuarenta y cuatro pacientes (60.6%) no precisaron tratamiento complementario, mientras que el resto precisó tratamiento adyuvante (17) o neoadyuvante (9).

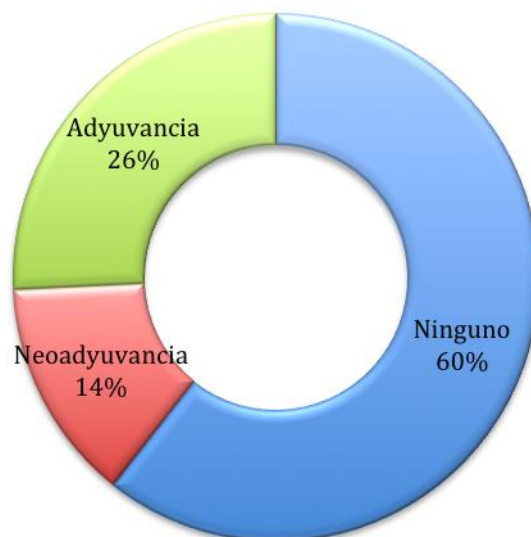


Figura IV.25. Tratamiento complementario al tratamiento local del tumor

e) Diferencias entre los pacientes con antecedentes de CCR y pacientes con CCR sincrónico

Dado que en varios análisis comparativos del presente estudio se va a incluir los pacientes con CCR asociado, independientemente de que sea CCR anterior o sincrónico, comparamos las principales características en ambos grupos. Sólo se obtienen diferencias significativas en el sexo (existen mayor frecuencia de hombres entre los pacientes con antecedente de CCR) (tabla IV.13), en el tamaño medio del pólipo (mayor en los pacientes con tumor sincrónico) (tabla IV.14) y en el tratamiento efectuado (tabla IV.15)..

Tabla IV.13. Diferencias clínicas entre los pacientes con antecedentes de CCR y con presencia de CCR sincrónico

Características Clínicas	Antecedente de CCR	CCR sincrónico	p
Edad media	71.6 (10.3)	71.6 (11.9)	0.994
Grupos de edad			
• < 65 años	7 (22.6%)	24 (77.4%)	0.579
• ≥ 65 años	24 (77.4%)	25 (71.4%)	
Hombres	25 (80.6%)	20 (57.1%)	0.041
Mujeres	6 (19.4%)	15 (42.9%)	
Historia familiar de CCR			
Antecedentes familiares de CCR	5 (16.1%)	7 (20%)	0.684
Bethesda	3 (9.7%)	4 (11.4%)	> 0.999
Ámsterdam II	0	1 (2.9%)	> 0.999

Tabla IV.14. Diferencias en las características de los pólipos entre los pacientes con antecedentes de CCR y con presencia de CCR sincrónico

Características de los pólipos	Antecedente de CCR	CCR sincrónico	p
Características generales			
Localización Pólipo			
- Colon derecho	13 (41.9%)	17 (48.6%)	0.589
- Colon izquierdo	18 (58.1%)	18 (51.4%)	
Distancia Pólipo-tumor (cm)	11.4 (25.9)	11.8 (34.6)	0.971
Media de pólipos sincrónicos	3.8 (2.3)	6 (7.3)	0.168
Media de AA sincrónicos	1.6 (1)	2.6 (1.9)	0.116
VARIABLES HISTOLÓGICAS			
Tamaño medio (mm)	9 (5.6)	15.2 (9)	0.001
Tipo de pólipo			
- AA	24 (77.4%)	28 (80%)	0.798
- LS	7 (22.6%)	7 (20%)	
Tipo de AA			
- Sin DAG	16 (66.7%)	14 (50%)	0.476
- Con DAG	7 (29.2%)	12 (42.9%)	
- Carcinoma intramucoso	1 (4.2%)	2 (7.1%)	
Tipo LS			
- PH	3 (42.9%)	5 (71.4%)	0.592
- Serrados no hiperplásicos	4 (57.1%)	2 (28.6%)	

Tabla IV.15. Diferencias entre las características del tumor anterior o sincrónico

Características del tumor	Antecedente de CCR	CCR sincrónico	p
CEA (ng/ml)	3.4 (10.4)	2.2 (2.4)	0.520
Estadía del CCR			
- Afectación ganglionar	10 (34.5%)	9 (27.3%)	0.539
- Metástasis	3 (9.7%)	1 (2.9%)	0.335
Tratamiento primario del CCR			
- Cirugía	28 (90.3%)	30 (85.7%)	0.105
- Endoscopia	1 (3.2%)	5 (14.3%)	
- Cirugía y endoscopia	2 (6.5%)	0	
Tratamiento complementario			
- Adyuvancia	11 (35.5%)	4 (11.4%)	0.016
- Neoadyuvancia	3 (9.7%)	6 (17.1%)	
- No tratamiento complementario	6 (19.4%)	2 (5.7%)	

1.1.6 Análisis inmunohistoquímico de las proteínas del sistema reparador de ADN

a) Análisis inmunohistoquímico de las proteínas del sistema reparador de ADN sobre el pólipo.

En 120 pacientes se determinó la presencia mediante inmunohistoquímica de la expresión de las proteínas MMR. En este subgrupo de pacientes, sigue destacando el predominio de sexo masculino y con una edad media superior a los 65 años. Treinta y siete pacientes (31%) tenían antecedentes familiares de CCR, de los cuales 23 cumplían

criterios de Bethesda y 4 criterios de Ámsterdam. Las principales características de los pólipos sobre los que se realizó IMH se resumen en las siguientes tablas IV.16 y IV.17.

Tabla IV.16. Características clínicas de los pacientes con pólipos sobre los que se realiza inmunohistoquímica

Características clínicas	AA/LS con realización de IMH
Edad media (DE; rango)	67.7 (13.4; 24-88)
Grupos de edad	
- < 65 años	53 (44.2%)
- ≥ 65 años	67 (55.8%)
Hombres	72 (60%)
Mujeres	48 (40%)
Hábito tabáquico	
- No	57 (49.5%)
- Sí	27 (23.5%)
- Exfumador	31 (27%)
Consumo de AINEs	
- No	92 (76.7%)
- Sí	28 (23.3%)
Antecedente de pólipos	39 (32.5%)
Antecedente de AA	22 (18.3%)
Antecedente de colonoscopia	50 (41.7%)
Antecedentes familiares de CCR	37 (31.1%)
Bethesda	23 (19.2%)
Ámsterdam	4 (3.3%)

Tabla IV.17. Características del pólipo y tumor asociado en pacientes con pólipos sobre los que se realiza inmunohistoquímica

Características del pólipo y tumor asociado	AA/LS con realización de IMH
Localización del pólipo	
- Colon derecho	51 (42.5%)
- Colon izquierdo	69 (57.5%)
Tamaño medio del pólipo (mm)	14.3 (10.8; 2-60)
Media de pólipos sincrónicos	4.8 (4.9; 1-32)
Media de AA sincrónicos	2.2 (1.8; 1-7)
Tipo de pólipo	
- AA	82 (68.3%)
- LS	38 (31.7%)
Tipo de AA	
- Sin DAG	46 (56.1%)
- Con DAG	26 (31.7%)
- Carcinoma Intramucoso	10 (12.2%)
Tipo de LS	
- Serrados no hiperplásicos	22 (57.9%)
- Hiperplásicos	16 (42.1%)
CCR asociado	60 (50%)
- Anterior	31 (51.7%)
- Sincrónico	29 (48.3%)

Todos los pólipos analizados menos uno presentaban positividad nuclear intacta para las proteínas del sistema MMR (figura IV.26). Sólo en un paciente se detectó pérdida de expresión de MSH2 sobre el pólipo. Se trata de un varón de 45 años con antecedentes familiares de CCR donde se cumplen criterios de Ámsterdam II. En la colonoscopia se resecan dos pólipos planos de 15 y 18 mm a 70 y 40 cm de margen anal respectivamente. La histología de ambos muestra transformación adenomatosa con displasia de alto grado. Al realizar la inmunohistoquímica sobre el situado en colon proximal se objetiva pérdida de positividad nuclear para MSH2 y MSH6 (figura IV.27). Ante estos hallazgos se realiza estudio genético comprobando que el paciente es portador de una mutación patogénica (delección del exón 8) del gen MSH2, lo que nos permitió confirmar el diagnóstico de síndrome de Lynch en el paciente.

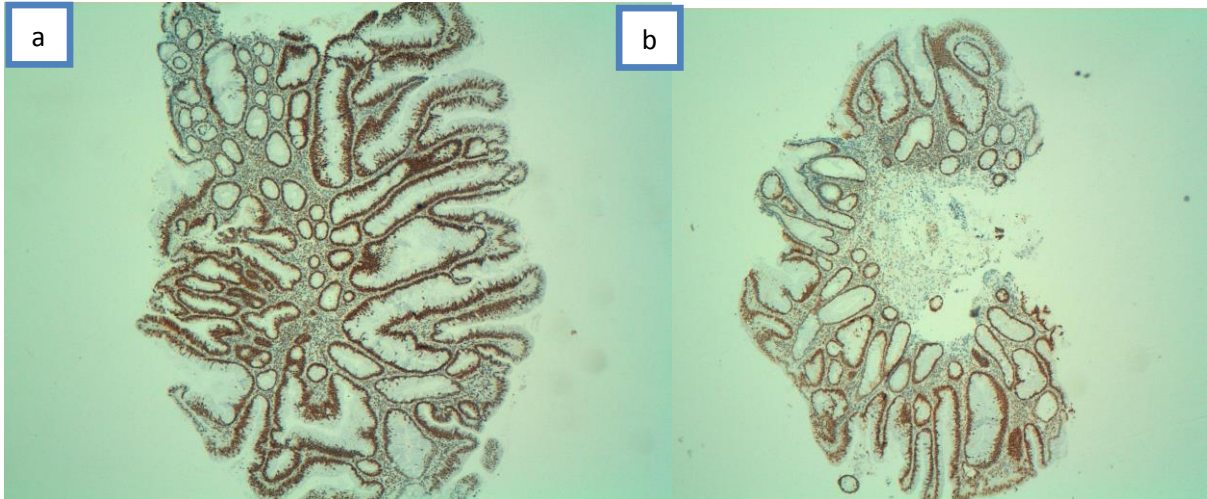


Figura IV.26. Pólipo adenovelloso con displasia de bajo grado en la que se objetiva expresión conservada de MLH-1 (a) y MSH-2 (b).

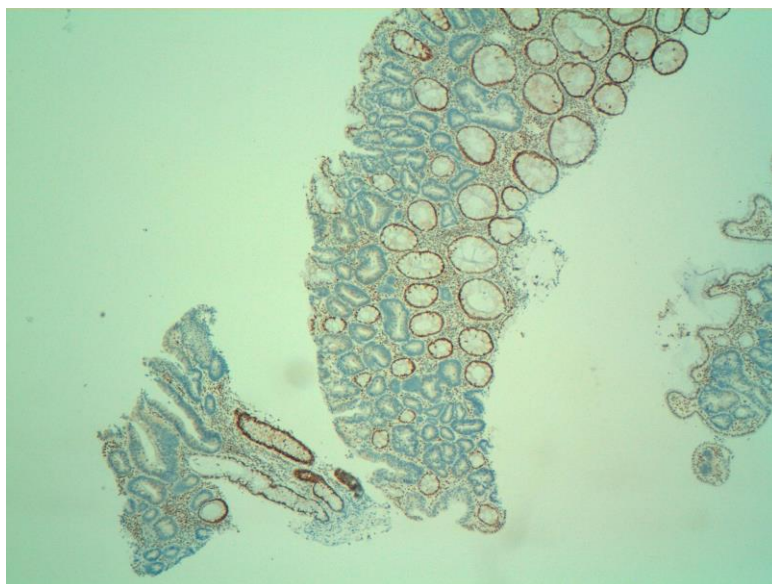


Figura IV.27. Mucosa de intestino grueso con transformación adenomatosa superficial con displasia de alto grado en la que se observa pérdida de positividad para MSH-2.

Destaca que en otros dos pacientes con síndrome de Lynch y presencia de adenoma avanzado, no se demostró alteración inmunohistoquímica en los adenomas. Las características de los pacientes con síndrome de Lynch se reflejan en la siguiente tabla

Tabla IV.18. Pacientes con síndrome de Lynch con estudio inmunohistoquímico sobre el pólipo

Edad	Tipo de AA	Localización Pólipo	IMH Pólipo ¹	Mutación germinal	Tumor asociado	Localización tumor	IMH tumor ¹
24	DAG/GR	Ángulo hepático	Normal	MLH1	Sí	Recto	MLH1
45	DAG/GR	Ascendente	MSH2	MSH2	No	-	-
51	DAG	Descendente	Normal	MLH1	No	-	-

¹ La IMH del pólipo o tumor, se refiere a la pérdida de expresión de la proteína señalada

b) Análisis inmunohistoquímico de las proteínas del sistema reparador de ADN sobre el tumor

En trece pacientes con CCR y AA/LS asociada se determinó la presencia de expresión de proteínas del sistema reparador de ADN en el tumor, en 7 de los cuales también se realizó la IMH sobre el pólipo asociado. Se objetivó pérdida de expresión nuclear de MLH1 en cuatro tumores (30,8%).

Uno de ellos fue un paciente de 24 años con antecedente de dos FSG de CCR, que fue diagnosticado de tumor rectal y adenoma avanzado en colon derecho sincrónico. Se realizó IMH con pérdida de expresión de MLH1 con BRAF no mutado (figura IV.28). En el estudio genético se comprobó mutación patogénica en MLH1 (portador heterocigoto de la mutación p.Arg487Ter).

En otro paciente de 73 años con antecedentes familiares de CCR y criterios de Bethesda, en el tumor situado en colon ascendente se objetivó pérdida de expresión de MLH1 pero con mutación BRAF lo que sugiere origen esporádico.

Otro paciente de 78 años sin antecedentes familiares de CCR pero con tumor inicial de sigma y otro metacrónico en ciego, mostró pérdida de expresión de MLH1 en el tumor de ciego sin mutación BRAF asociado. Se realizó estudio genético sin encontrar mutación patogénica conocida diagnóstica de síndrome de Lynch.

Finalmente otra paciente de 65 años, sin antecedentes familiares de CCR, se la realizó IMH sobre el tumor localizado en colon ascendente (por presencia en la histología de áreas cribiformes y sólidas de tipo medular) objetivando pérdida de expresión de MLH1/PMS2 con BRAF no mutado en el tumor. Posteriormente se realizó secuenciación genética de dichos genes sin encontrar mutación patogénica conocida.

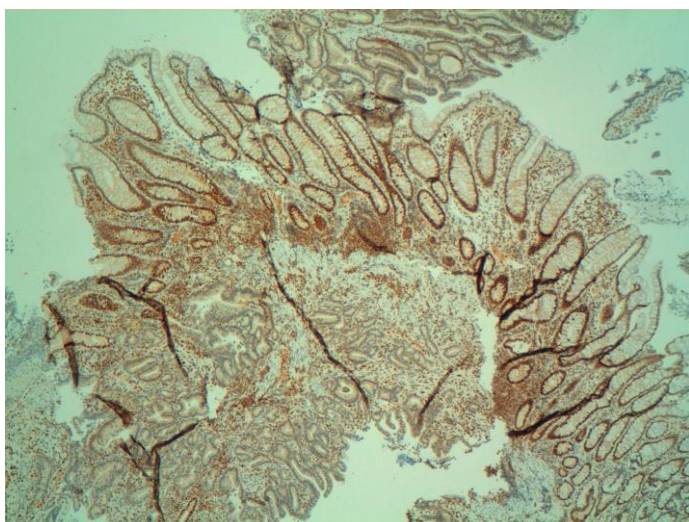


Figura IV.28. Adenocarcinoma de intestino grueso, con pérdida de expresión de la proteína MLH1 en las células neoplásicas.

Las características de los pacientes con tumores con alteración inmunohistoquímica en las proteínas MMR se refleja en la siguiente tabla

Tabla IV.19. Pacientes con estudio inmunohistoquímico sobre el pólipo y tumor, con pérdida de expresión proteica en el tumor

Edad	Bethesda	Tipo AA	Localización Pólipo	IMH Pólipo ¹	Localización tumor	IMH tumor ¹	BRAF	Mutación germinal
24	Sí	DAG/GR	Ángulo hepático	Normal	Recto	MLH1	Nativo	MLH1
73	Sí	VL/GR	Descendente	Normal	Ascendente	MLH1	Mutado	-
78	Sí	DAG	Ascendente	Normal	Sigma/ciego	Sigma: normal Ciego: MLH1	Nativo	No mutación
65	No	PH CD	Ciego	Normal	Ascendente	MLH1/ PMS2	Nativo	No mutación

¹ La IMH del pólipo o tumor, se refiere a la pérdida de expresión de la proteína señalada

Las características del resto de los pacientes con tumores con IMH normal se resumen en la siguiente tabla. En los tres primeros además se realizó IMH en el pólipo asociado que fue normal

Tabla IV.20. Características de los pacientes con estudio inmunohistoquímico sobre el tumor normal

Edad	Bethesda	Localización
71	No	Ascendente
62	No	Recto
57	No	Ascendente
83	No	Ciego
57	Sí	Sigma
82	No	Sigma
84	No	Ángulo hepático
80	No	Ascendente
65	No	Ciego

1.2 Pólipos no avanzados

De los pacientes con pólipos no avanzados se recogen las variables que se reflejan a continuación.

1.2.1 Características clínicas

a) Características demográficas

Setecientos treinta pacientes tenían pólipos no avanzados. La edad media de los pacientes fue de 64.13 (+/-13) años, con un rango de 18 a 95 años. El 42.2% de los pacientes fueron mujeres y el 57.8% fueron hombres

b) Antecedentes personales

Casi la mitad de los pacientes (48.1%) se habían realizado al menos una colonoscopia en los cinco años anteriores. En 238 pacientes (39.5%) se había reseado algún pólipo anteriormente y en 139 (19.1%) el adenoma era avanzado.

Tabla IV.21. Antecedentes personales de pacientes con pólipos no avanzados

Antecedentes personales	Resultados
Antecedente de colonoscopia previa	351 (48.1%)
Media de colonoscopias previas	2 (1.5; 1-12)
Antecedente de pólipos	288 (39.5%)
Antecedente de AA	139 (19.1%)

1.2.2 Características de los pólipos

a) Número de pólipos

La mayor parte de los pacientes (69.2%) tenían dos o menos adenomas, mientras que sólo 225 (30,8%) presentaban 3 o más adenomas. La media de adenomas diagnosticados durante la colonoscopia guía fue de 2.5 (+/-2.5; 1-22)

b) Localización de los pólipos

La localización del pólipo más frecuente fue la del colon izquierdo o distal (45%). En 172 pacientes (24%) los pólipos estaban situados tanto en colon derecho como en colon izquierdo

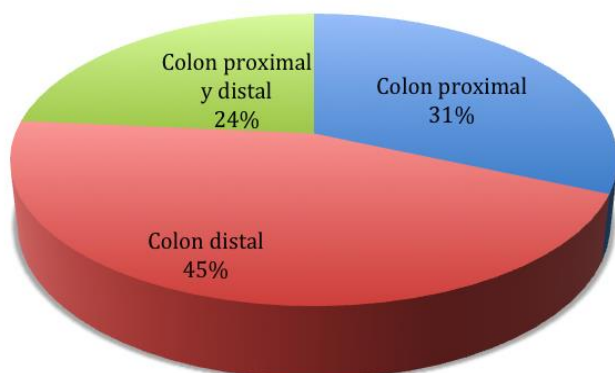


Figura IV.29. Localización del pólipo no avanzado

1.2.3 Características del cáncer colorrectal asociado

a) Diagnóstico anterior o sincrónico del CCR

Noventa y siete pacientes (13.3%) tenían tumor asociado, ya fuera diagnosticado previamente (n=76, 78.4 %) o de forma sincrónica al pólipo (n= 21, 21.6%).

b) Estadíaaje

En la tabla IV.22 se presenta la estadificación del CCR según el sistema AJCC/TNM. En dos pacientes no se pudo determinar la estadificación debido a la ausencia de información de cirugías realizadas hace más de 20 años y en otra por realizarse resección endoanal paliativa por comorbilidad. Como se observa, la mayor parte de los tumores de la muestra estaban en un estadio inicial y sólo el 9.5% tenía enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico

Tabla IV.22. Estadiaje del CCR asociado a pólipos no avanzados

<u>Estadiaje</u>	
I	33 (35.1%)
II	23 (24.5%)
III	29 (30.9%)
IV	9 (9.5%)
<u>Afectación ganglionar</u>	
Sí	38 (40.4%)
No	56 (59.6%)
<u>Metástasis a distancia al diagnóstico</u>	
Sí	9 (9.5%)
No	85 (90.5%)

c) Análisis inmunohistoquímico de las proteínas del sistema reparador de ADN sobre el tumor

En cuatro pacientes que cumplían criterios de Bethesda se realizó IMH sobre el tumor que fue normal. Sus características se reflejan en la siguiente tabla.

Tabla IV.23. Características de los pacientes con estudio inmunohistoquímico sobre el tumor asociado a pólipos no avanzados

Edad	Bethesda	Localización
55	Sí	Ciego/sigma
87	Sí	Ciego/recto
83	Sí	Ascendente/sigma
41	Sí	Transverso

2. ANÁLISIS COMPARATIVO

2.1. Análisis de factores asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pólipos

2.1.1 Factores asociados a la presencia de carcinoma invasivo en adenomas avanzados y lesiones serradas

Se comparan los pacientes con AA o LS asociados a CCR (N=66) con los pacientes con AA/LS que no tengan ni hayan tenido CCR (N=315) y se obtienen los resultados que se presentan a continuación.

No hemos encontrado un mayor riesgo general de presentar CCR sincrónico o anterior en pacientes con AA o LS (tabla IV.24), sin embargo existen factores que se asocian a una mayor probabilidad de presentar dicha asociación.

Tabla IV.24. Riesgo de CCR asociado en pacientes con adenomas avanzados o lesiones serradas.

	CCR asociado	No CCR asociado	OR* (IC del 95%)
Adenomas Avanzados	52 (18.9%)	223 (81.1%)	0.899 (0.778-1.038)
Lesiones serradas	14 (13.2%)	92 (86.8%)	1.377 (0.839-2.260)

* OR: odds ratio

a) Características clínicas

- Características demográficas

La asociación con CCR es más frecuente en hombres a una edad media más avanzada.

Tabla IV.25. Diferencias de edad y sexo entre pacientes con AA/LS asociados a CCR y AA/LS no asociados a CCR

Características Demográficas	AA/LS con CCR	AA/LS sin CCR	p
Edad media	71.6 (11.1)	64.5 (13.3)	< 0.001
Grupos de edad			
- < 65 años	17 (25.8%)	158 (50.2%)	<0.001
- ≥ 65 años	49 (74.8%)	157 (49.8%)	
Hombres	45 (68.2%)	171 (54.3%)	0.038
Mujeres	21 (31.8%)	144 (45.7%)	

- Antecedentes personales y familiares

En la siguiente tabla se comprueba que los tumores extracolónicos fueron más frecuentes en pacientes con CCR.

Con respecto a la historia familiar de CCR, ésta fue más frecuente en los pacientes con AA/LS no asociados a CCR, con diferencias en el límite de la significación estadística.

Sin embargo, los criterios de Ámsterdam o de Bethesda, fueron más frecuentes en el grupo de CCR.

Tabla IV.26. Diferencias en los antecedentes personales y familiares entre pacientes con AA/LS asociados a CCR y AA/LS no asociados a CCR

Antecedentes	AA/LS con CCR	AA/LS sin CCR	p
Hábito tabáquico			
- No	29 (45.3%)	174 (56.5%)	0.236
- Sí	14 (19.2%)	59 (21.9%)	
- Exfumador	21 (32.8%)	75 (24.4%)	
Consumo de AINEs			
- No	55 (83.3%)	258 (81.9%)	0.783
- Sí	11 (16.7%)	57 (18.1%)	
Antecedentes de EII	0	5 (1.6%)	0.592
Antecedentes de tumor extracolónico	13 (19.7%)	22 (7%)	0.001
Antecedentes familiares de CCR	12 (18.2%)	94 (30.1%)	0.05
Bethesda	7 (10.6%)	25 (8 %)	0.497
Ámsterdam II	1 (1.5%)	5 (1.6%)	> 0.99

b) Características endoscópicas

Se objetivan diferencias significativas en la demora de realización de colonoscopia entre pacientes sintomáticos y asintomáticos. La presencia de tumor asociada a pólipo fue más frecuente en las colonoscopias realizadas en ámbito hospitalario.

Tabla IV.27. Comparación de las características endoscópicas entre pacientes con AA/LS asociados a CCR y AA/LS no asociados a CCR

Características endoscópicas	AA/LS con CCR	AA/LS sin CCR	p
Motivo de indicación			
- Sintomáticos	42 (63.6%)	190 (60.3%)	0.615
- Asintomáticos	24 (36.4%)	125 (39.7%)	
Demora realización Colonoscopia (días)	114.3 (118)	135.7 (122.2)	0.153
- Asintomáticos	171.1 (143.1)	182.8 (151)	<0.001*
- Sintomáticos	57.4 (93)	88.6 (93.4)	
Hospitalizado	6 (9.1%)	7 (2.2%)	0.014
Sedación	35 (53%)	457 (49.8%)	0.638
Grado de preparación			
- Adecuada	42 (63.6%)	205 (65.1%)	0.964
- Regular	20 (30.3%)	93 (29.5%)	
- Mala	4 (6.1%)	17 (5.4%)	

* Estas diferencias significativas se refieren a la demora de realización de colonoscopia entre pacientes sintomáticos si la comparamos con los asintomáticos) Características de los pólipos

- Características generales

Destaca que la presencia de AA sincrónicos y el tratamiento quirúrgico fue más frecuente en los pólipos asociados a CCR. En 12 pacientes, los pólipos estaban incluidos dentro del área de resección quirúrgica del tumor.

Tabla IV.28. Comparación de las características generales de AA/LS asociados a CCR y AA/LS no asociados a CCR

Características de los pólipos	AA/LS con CCR	AA/LS sin CCR	p
Localización del pólipo			
- Colon derecho	30 (45.4%)	152 (48.3%)	0.679
- Colon izquierdo	36 (54.5%)	163 (51.7%)	
Morfología del pólipo			
- 0-Ip	10 (15.2%)	62 (19.7%)	0.301
- 0-Is	47 (71.2%)	187 (59.4%)	
- 0-Isp	7 (10.6%)	44 (14%)	
- II	2 (3%)	22 (7%)	
Pólipos totales			
- 2 o menos	28 (42.4%)	171 (54.3%)	0.079
- 3 o más	38 (57.6%)	144 (45.7%)	
Media de pólipos sincrónicos	3.4 (5.3)	2.2 (3)	0.083
Media de AA sincrónicos	1.1 (1.6)	0.4 (0.9)	0.003
Tratamiento del pólipo			
- Quirúrgico	14 (21.2%)	10 (3.2%)	<0.001
- Endoscópico	51 (77.3%)	304 (96.5%)	
- Endoscópico y quirúrgico	1 (1.5%)	1 (0.3%)	
CEA			
- Normal	58 (92.1%)	184 (97.2%)	0.127
- Elevado	5 (7.9%)	5 (2.6%)	
- Valor numérico	2.8 (7.2)	1.5 (1.6)	0.166

- *Características histológicas*

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el tamaño de los pólipos sincrónicos. Dentro de los AA, la DAG fue más frecuente en AA/LS asociados a CCR, pero sin alcanzar diferencias significativas. Dentro de las LS, destaca que los PH fueron menos frecuentes en el grupo asociado a CCR. Como hemos comentado anteriormente, el único paciente que presentó pérdida de expresión de una de las proteínas del sistema MMR en el pólipo, no tenía asociado CCR.

Tabla IV.29. Comparación de las características histológicas entre AA/LS asociados a CCR y AA/LS no asociados a CCR

Características histológicas	AA/LS con CCR	AA/LS sin CCR	p
Tamaño medio del pólipo (mm)	12.3 (8.2)	12 (9.2)	0.784
Tamaño medio de los pólipos sincrónicos (mm)	6.4 (4.6)	5.2 (3)	0.026
Tipo de pólipo			
- AA	52 (78.8%)	223 (70.8%)	0.188
- LS	14 (21.2%)	92 (29.2%)	
Tipo de AA			
- Sin DAG	30 (57.7%)	147 (65.9%)	0.300
- Con DAG	19 (36.5%)	58 (26%)	
- Carcinoma intramucoso	3 (5.8%)	18 (8.1%)	
Tipo de LS			
- PH	8 (57.1%)	76 (82.6%)	0.029
- Serrados	6 (42.9%)	16 (17.4%)	

d) Antecedentes de colonoscopias y pólipos en pacientes con historia personal de CCR y pacientes sin CCR asociado

Sólo hubo un caso de CCR de intervalo, por lo que los demás casos con colonoscopia previa o antecedentes de pólipos que tienen un CCR asociado son pacientes con historia personal de CCR. Es destacable que en los pacientes con antecedente de CCR el tiempo transcurrido desde la colonoscopia previa última hasta la actual fue menor.

Tabla IV.30. Realización de colonoscopias previas en pacientes con AA/LS con antecedente de CCR y pacientes con AA/LS no asociados a CCR

Colonoscopias previas	AA/LS con AP de CCR	AA/LS sin CCR	p
Realización de colonoscopia previa	31 (47%)	102 (32.4%)	0.024
Media de colonoscopias previas	2 (1.4)	2.7 (2.8)	0.205
Colonoscopia previa primera			
- Media de pólipos	1.6 (2.1)	3 (3.3)	0.025
- Media de AA	0.4 (0.8)	0.8 (1.4)	0.174
Tiempo entre la colonoscopia previa primera y la previa última (años)	2.1 (1.4)	2.3 (1.3)	0.677
Colonoscopia previa última			
- Media de pólipos	1.3 (1.7)	2.4 (2.8)	0.006
- Media de AA	0.33 (0.7)	0.51 (1.2)	0.444
Tiempo entre colonoscopia previa última y colonoscopia guía (años)	1.5 (1.1)	2.3 (1.4)	0.001

Con respecto al antecedente de pólipos en los 5 años previos al diagnóstico del pólipo guía, los pacientes con antecedente de CCR, tienen a su vez más antecedentes de pólipos y AA pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Destaca que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del último pólipo hasta el actual también fue menor en los pacientes historia personal de CCR.

Tabla IV.31. Diferencias en antecedentes de pólipos entre pacientes con AA/LS con historia personal de CCR y pacientes con AA/LS no asociados a CCR

Antecedentes de pólipos	AA/LS con CCR	AA/LS sin CCR	p
Presencia previa de pólipos	22 (33.3%)	85 (27%)	0.297
Media de pólipos previos.	1.69 (3.2)	1.88 (5.6)	0.794
Antecedente de AA	13 (19.7%)	48 (15.2%)	0.369
Media de adenomas avanzados previos	2 (1.3)	2.46 (2.5)	0.533
Antecedente de lesión serrada	0	1 (1.4%)	> 0.999
Tiempo entre el diagnóstico del último pólipo hasta el actual (años)	1.6 (1)	2.4 (1.5)	0.004

e) Resumen de variables significativas

Las principales variables del análisis univariante se resumen en la siguiente tabla.

Tabla IV.32. Principales variables asociadas a CCR en pacientes con AA y LS en el análisis univariante

Variabes	OR	IC del 95%	p
Edad \geq 65 años	2.9	1.6-5.3	< 0,001
Sexo (M/H)	1/2.45	1.38-4.33	0.038
Realización de colonoscopia previa	1.85	1.08-3.17	0.024
Tiempo entre la colonoscopia previa última y la colonoscopia guía	0.95	0.92-0.98	0.001
Media de AA sincrónicos	1.3	1-1.9	0.003
Tamaño medio de los pólipos sincrónicos (mm)	1.1	1-1.2	0.026
Tipo de LS (PH/Serrados no hiperplásicos)	1/3.6	1.1-11.7	0.029

Al realizar el análisis multivariante, se comprueba cómo la edad, el sexo masculino (H) y el tiempo transcurrido desde la colonoscopia previa última, siguen siendo variables independientes asociadas a la presencia de CCR.

Tabla IV.33. Factores asociados a la presencia de CCR en pacientes con AA y LS

Variabes	OR	IC del 95%	p
Edad media	1.15	1.05-1.26	0.002
Sexo (M/H)	1/8.59	1.09-67.9	0.041
Tiempo entre la colonoscopia previa última y la colonoscopia guía	0.90	0.84-0.97	0.003
Número de pólipos en la colonoscopia previa última	0.62	0.43-0.91	0.013
Número de pólipos sincrónicos	1.29	0.95-1.76	0.109

2.1.2 Factores asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pólipos no avanzados

Se obtienen diferentes resultados si se analizan los factores asociados a presencia de CCR sólo en los pólipos no avanzados. Para ello comparamos los pacientes con pólipos no avanzados asociados a CCR (n=97) con los pacientes con pólipos no avanzados no asociados a CCR (n=633), obteniendo los resultados que se presentan a continuación (tabla IV.34).

Con respecto a las variables demográficas, al igual que ocurre en los AA/LS, se sigue observando un mayor porcentaje hombres y a edad más avanzada en el grupo asociado a CCR.

En relación con los antecedentes endoscópicos, al igual que ocurre en los AA/LS, los pacientes con pólipos asociados a CCR tienen más colonoscopias realizadas. Sin embargo destaca, a diferencia de los AA/LS asociados a CCR, que los pacientes con pólipos no avanzados asociados a CCR tienen más antecedentes de pólipos y AA.

No existieron diferencias en cuanto a la localización ni en el número de pólipos sincrónicos.

Tabla IV.34. Comparación de pacientes con pólipos no avanzados asociados a CCR y pacientes con pólipos no avanzados no asociados a CCR.

Características	Pólipos no avanzados asociados a CCR	Pólipos no avanzados no asociados a CCR	p
Edad media	71.5 (11.1)	63.2 (13.5)	< 0.001
Hombres	70 (72.2%)	352 (55.6%)	0.002
Mujeres	27 (27.8%)	281 (44.4%)	
Antecedente de colonoscopia previa	75 (77.3%)	276 (43.7%)	< 0.001
Media de colonoscopias previas	2.3 (1.3)	1.9 (1.5)	0.084
Antecedente de pólipos	59 (60.8%)	229 (36.2%)	< 0.001
Antecedente de AA	27 (27.8%)	112 (17.7%)	0.018
Localización Pólipo			
- Colon derecho	26 (26.8%)	204 (32.2%)	0.385
- Colon izquierdo	50 (51.5%)	280 (44.2%)	
- Ambos	21 (21.6%)	149 (23.5%)	
Media de pólipos sincrónicos	2.2 (1.5)	2.5 (2.7)	0.052
Pólipos totales			
- 2 o menos	68 (70.1%)	437 (69%)	0.832
- 3 o más	29 (29.9%)	196 (31%)	

En el análisis de regresión logística, permanecen significativas todas las variables anteriormente mencionadas.

Tabla IV.35. Factores asociados a la presencia de CCR en pacientes con pólipos no avanzados.

VARIABLES	Análisis univariante (OR, IC del 95%)	Análisis multivariante (OR, IC del 95%)	p (multivariante)
Edad \geq 65 años	3 (2.1-4.4)	2.96 (2.03-4.33)	<0.001
Sexo (M/H)	1/1.95 (1.36-2.79)	1/2.01 (1.38-2.93)	<0.001
Antecedente de colonoscopia previa	2.8 (1.97-4)	4.14 (2.4-7.22)	< 0.001
Antecedente de pólipos	1.99 (1.42-2.78)	1.66 (1.08-3.22)	0.026

2.1.3 Factores asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pólipos en general

Si comparamos todos los pacientes con pólipos, avanzados o no, asociados a CCR (n=163) con los que no tienen asociado CCR (n=948) encontramos los siguientes factores asociados a la presencia de CCR (tabla IV.36).

El sexo masculino y la edad sigue siendo un factor asociado a la presencia de CCR.

Con respecto a los antecedentes endoscópicos, tanto la realización previa de colonoscopia, como el número de colonoscopias efectuadas así como el antecedente de pólipos y AA, fueron factores asociados a la presencia de CCR.

No existieron diferencias asociadas a las características de los pólipos.

Tabla IV.36. Comparación de pacientes con pólipos asociados a CCR y pacientes con pólipos no asociados a CCR

Características	Pólipos asociados a CCR	Pólipos no asociados a CCR	p
Edad media	71.5 (11.1)	63.6 (13.5)	< 0.001
Hombres	115 (70,6%)	523 (55.2%)	< 0.001
Mujeres	48 (29,4%)	425 (44.8%)	
Antecedente de colonoscopia previa	106 (65%)	378 (39.9%)	< 0.001
Media de colonoscopias previas	2.4 (1.8)	1.9 (1.5)	0.013
Antecedente de pólipos	81 (49.7%)	314 (33.2%)	< 0.001
Antecedente de AA	40 (24.5%)	160 (16.9%)	0.019
Localización			
- Colon derecho	56(34.4%)	356 (37.6%)	0.337
- Colon izquierdo	86 (52,8%)	443 (46.7%)	
- Ambos	21 (12.9%)	149 (15.7%)	
Media de pólipos sincrónicos	3.1 (3.7)	2.8 (2.8)	0.283
Pólipos totales			
- 2 o menos	96 (58.9%)	608 (64.1%)	0.200
- 3 o más	67 (41.1%)	340 (35.9%)	

Cuando se realiza el análisis multivariante, el antecedente de AA y pólipos no se asocia a la presencia de CCR

Tabla IV.37. Factores asociados a la presencia de CCR en pacientes con pólipos

Variables	Análisis univariante (OR, IC del 95%)	Análisis multivariante (OR, IC del 95%)	p (multivariante)
Edad \geq 65 años	3 (1.9-4.9)	2.96 (1.81-4.84)	<0.001
Sexo (M/H)*	1/1.9 (1.2-2.9)	2.13 (1.3-3.49)	0.003
Antecedente de colonoscopia previa	4.39 (2.66-7.25)	4.58 (2.65-7.93)	< 0.001
Antecedente de AA	1.8 (1.1-2.9)	1.47 (0.85-2.55)	0.167

2.1.4 Factores diferenciales asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pacientes con adenomas avanzados/lesiones serradas y pacientes con pólipos no avanzados

Para evaluar la existencia de factores diferenciales asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pacientes con AA/LS y pólipos no avanzados, se comparan los pacientes con CCR asociado a AA/LS (n=66) con los pacientes con CCR asociado a pólipos no avanzados (n=97) (tabla IV.38).

En este caso no existen diferencias en cuanto al sexo ni la edad. El antecedente de CCR es más frecuente en los pacientes con pólipos no avanzados.

Destaca que los pacientes con pólipos no avanzados asociados a CCR tienen más antecedentes de colonoscopias y de pólipos, aunque sin en el antecedente de AA.

Finalmente, los AA/LS asociados a CCR se localizan en el colon derecho con mayor frecuencia que los pólipos no avanzados y tienen más pólipos sincrónicos. Cabe señalar que los pólipos no avanzados pueden tener ambas localizaciones, proximal y distal.

Tabla IV.38. Comparación entre pacientes con AA/LS y pólipos no avanzados asociados a CCR

Características	AA/LS asociados a CCR	Pólipos no avanzados asociados a CCR	p
Edad media	71.6 (11.1)	71.5 (11.1)	0.947
Hombres	45 (68.2%)	70 (72.2%)	0.584
Mujeres	21 (31.8%)	27 (27.8%)	
Asociación con CCR			
- Anterior	31 (47%)	76 (78.4%)	<0.001
- Sincrónico	35 (53%)	21 (21.6%)	
Antecedente de colonoscopia previa	31 (47%)	75 (77.3%)	0.024
Media de colonoscopias previas	2 (1.4)	2.3 (1.3)	0.324
Antecedente de pólipos	22 (33.3%)	59 (60.8%)	0.001
Antecedente de AA	13 (19.7%)	27 (27.8%)	0.236
Localización Pólipo			
- Colon derecho	30 (45.4%)	26 (26.8%)	< 0.001
- Colon izquierdo	36 (54.5%)	50 (51.5%)	
- Ambos	0	21 (21.6%)	
Media de pólipos sincrónicos	4.4 (5.3)	2.2 (1.5)	< 0.001
Pólipos totales			
- 2 o menos	28 (42.4%)	68 (70.1%)	< 0.001
- 3 o más	38 (57.6%)	29 (29.9%)	

Con respecto a las características del tumor asociado a ambos tipos de pólipos, los que se asocian a AA o LS tienen menos afectación ganglionar y menor metástasis a distancia, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Destaca que de los 17 pacientes en los que se realizó IMH sobre el tumor, en 4 (6,1%) se objetivó pérdida de expresión de MLH1, todos ellos, asociados a AA/LS, cuyas características se han comentado en el descriptivo.

Tabla IV.39. Diferencias entre el CCR asociado a AA/LS y pólipos no avanzados

Características del tumor	AA/LS asociados a CCR	Pólipos no avanzados asociados a CCR	p
Estadíaje TNM			
- I	28 (42.4%)	29 (29.9%)	0.699
- IIA	13 (19.7%)	21 (21.6%)	
- IIB	2 (3%)	2 (2.1%)	
- IIIA	4 (6.1%)	8 (8.2%)	
- IIIB	9 (13.6%)	20 (20.6%)	
- IIIC	2 (3%)	1 (1%)	
- IV	4 (6.1%)	8 (8.2%)	
Afectación ganglionar	19 (30.6%)	37 (41.6%)	0.171
Metástasis a distancia	4 (6.1%)	8 (8.5%)	0.762
IMH tumor			
- Presencia	9 (13,6%)	4 (4,1%)	0,003
- Pérdida expresión MLH1	4 (6,1%)	-	

2.2 Evaluación la vía de carcinogénesis implicada en función de la lesión

precursora asociada

Como hemos comentado anteriormente existen varias vías de carcinogénesis, cada una de las cuales asociada a una lesión precursora. De tal forma que en la vía serrada, la lesión precursora es el pólipo serrado, mientras que en las vías de inestabilidad cromosómica o de microsatélites, el proceso de carcinogénesis comienza a partir del adenoma. En el presente trabajo, hemos querido caracterizar la vía de carcinogénesis en función de la lesión precursora asociada, para lo cual se comparan todos los CCR asociados a adenomas con los CCR asociados a LS.

De todos los pacientes con CCR asociado a pólipos (n=163), 149 (91.4%) tienen adenomas convencionales de los cuales 52 son AA y 97 no AA; mientras que el 8.6 % tienen lesiones serradas (n=14) (p <0.001). En los pacientes sin tumor asociado (n=948), 856 (90.3%) tienen adenomas convencionales (de los cuales 223 son AA y 725 son no AA) y el 9.7% (92) tienen lesiones serradas (p <0.001). No hay diferencias en el porcentaje de LS y adenomas convencionales asociados a CCR.

Tabla IV.40. Porcentaje de adenomas convencionales y LS asociadas a CCR

	Adenomas convencionales	LS	p
Pólipo asociado a CCR	149 (91.4%)	14 (8.6%)	< 0.001
Pólipos no asociado a CCR	856 (90.3%)	92 (9.7%)	< 0.001

Comparando las características de los tumores asociados a adenomas convencionales y de los tumores asociados a lesiones serradas, se obtienen las siguientes diferencias

Con respecto a las características demográficas, la edad media es más avanzada en los adenomas convencionales. En los pacientes con CCR con LS asociada, los pólipos se localizan con mayor frecuencia en colon derecho.

Así mismo de los 66 pacientes en los que se realizó IMH en el pólipo asociado a CCR, ningún AA (n=52) ni LS (n=14) presentaron alteración en la expresión de las proteínas del sistema MMR, incluido MLH1.

Tabla IV.41. Diferencias entre adenomas convencionales y LS asociadas a CCR

Características	Adenomas convencionales asociados a CCR	LS asociadas a CCR	p
Edad media	72.1 (10.9)	64.1 (10.2)	0.009
Hombres	104 (69.8%)	1 (78.6%)	0.760
Mujeres	45 (30.2%)	3 (21.4%)	
Antecedente de Pólipos	77 (51.7%)	4 (28.6%)	0.098
Antecedente de AA	38 (25.5%)	2 (14.3%)	0.521
Localización del pólipo			
- Colon derecho	47 (31.5%)	9 (64.3%)	0.033
- Colon izquierdo	81 (54.4%)	5 (35.7%)	
- Ambos	21 (14.3%)	0	
Media de pólipos sincrónicos	3.1 (3.8)	2.4 (1.8)	0.450
Pólipos totales			
- 2 o menos	88 (59.1%)	8 (57.1%)	0.889
- 3 o más	61 (40.9%)	6 (42.9%)	

Con respecto al estadio tumoral, destaca el estadio temprano del CCR a LS, sin existir diferencias significativas en la afectación ganglionar ni metastásica. En los 17 pacientes en los que se realizó IMH sobre el tumor, la pérdida de expresión de MLH1 es mayor en los tumores asociados a LS, aunque sin diferencias significativas.

Tabla IV.42. Diferencias de las características del CCR en función del tipo de pólipo asociado

Características del tumor	Adenomas convencionales asociados a CCR	LS asociadas a CCR	p
CCR asociado			
- Anterior	100 (67.1%)	7 (50 %)	0.242
- Sincrónico	49 (32.9%)	7 (50 %)	
Estadíaje TNM			
- I	48 (32.2%)	9 (64.3%)	0.012
- IIA	34 (22.8%)	0	
- IIB	2 (1.3%)	2 (14.3%)	
- IIIA	11 (7.4%)	1 (7.1%)	
- IIIB	28 (18.8%)	1 (7.1%)	
- IIIC	3 (2%)	0	
- IV	11 (7.4%)	1 (7.1%)	
Afectación ganglionar	53 (38.7%)	3 (21.4%)	0.203
Metástasis a distancia	11 (7.5%)	1 (7.1%)	> 0.999
IMH Tumor			
- Presencia	11 (7.4%)	2 (14.3%)	0.310
- Pérdida de expresión de MLH1	3 (2%)	1 (7.1%)	

La paciente que presentó pérdida de expresión de MLH1 asociada a pólipo hiperplásico en colon derecho, no presentó mutación en BRAF pero en análisis genético no se encontró mutación patogénica. En el resto de los pacientes con pérdida de expresión de MLH1, sólo se detectó mutación en uno, confirmando el diagnóstico de síndrome de Lynch.

Si categorizamos la edad en menor y mayor de 65 años, se obtiene que la edad mayor de 65 años es un factor independiente asociado a la presencia de CCR y adenomas frente a la presencia de CCR y LS.

Tabla IV.43. Factores asociados a la presencia de CCR en adenomas convencionales

Variables	Análisis univariante (OR, IC del 95%)	Análisis multivariante (OR, IC del 95%)	p (multivariante)
Edad (\geq 65 años)	8.5 (2.5-28.7)	9.26 (2.63-32.6)	0.001
Localización del pólipo (CI/CD)	0.32 (0.10-0.98)	0.30 (0.9-1.03)	0.056

2.3 Asociación de adenomas avanzados y lesiones serradas

Uno de los objetivos es calcular el porcentaje de LS asociadas a AA y los factores relacionados con la presencia de AA. Para ello comparamos los pacientes con LS con los pacientes que tienen LS y AA sincrónicos.

De los 106 pacientes con LS, 8 (7.5%) se asocian a AA sincrónicos. No se puede realizar análisis multivariante dado el escaso tamaño muestral, pero el análisis univariante, interpretado con cautela por la misma razón, muestra los resultados que se reflejan a continuación.

a) Características clínicas

Si comparamos las *características demográficas*, vemos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la edad ni el sexo.

Tabla IV.44 Diferencias demográficas entre pacientes con LS asociadas a AA sincrónicos y pacientes con LS no asociadas a AA sincrónicos.

Características Demográficas	LS con AA sincrónicos	LS sin AA sincrónicos	p
Edad media	65.9 (7.9)	60.7 (13.1)	0.274
Hombres	6 (75%)	55 (56.1%)	0.462
Mujeres	2 (25%)	43 (43.9%)	

Con respecto a los *antecedentes*, no se observa relación con el hábito tabáquico, con el consumo de AINEs ni con los antecedentes personales o familiares de CCR. Si bien, las LS que se asocian a AA sincrónicos, tienen mayor porcentaje de tumores extracolónicos.

Tabla IV.45. Diferencias en los antecedentes personales y familiares en pacientes con LS asociadas a AA sincrónicos y pacientes con LS no asociadas a AA sincrónicos.

Antecedentes personales	LS con AA sincrónicos	LS sin AA sincrónicos	p
Hábito tabáquico			
- No	4 (50%)	51 (53.1%)	0.476
- Sí	1 (12.5%)	25 (26%)	
- Exfumador	3 (37.55)	20 (20.8%)	
Consumo de AINEs			
- No	6 (75%)	87 (88.8%)	0.254
- Sí	2 (25%)	11 (11.2%)	
Antecedentes de pólipos	2 (25%)	33 (33.7%)	> 0,999
Antecedente de adenomas avanzados	1 (12.5%)	18 (18.4%)	> 0.999
Antecedente de lesión serrada	0	1 (3.6%)	> 0,999
Antecedente personal de CCR	0	7 (7.1%)	> 0,999
Antecedente de tumor extracolónico	3 (37.5%)	4 (4.1%)	0.009
Antecedentes Familiares de CCR	2 (25%)	64 (66%)	0.716

b) Características endoscópicas

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas

Tabla IV.46. Comparación de características endoscópicas en LS asociadas a AA sincrónicas y LS no asociadas a AA sincrónicas.

Características endoscópicas	LS con AA sincrónicas	LS sin AA sincrónicas	p
Motivo de indicación			
- Sintomáticos	6 (75%)	49 (50%)	0.273
- Asintomáticos	2 (25%)	49 (50%)	
Demora realización Colonoscopia (días)	58.1 (55.2)	142.4 (137)	0.077
Hospitalizado	1 (12.5%)	2 (2%)	0.212
Sedación	1 (12.5%)	48 (49%)	0.066
Grado de preparación			
- Adecuada	8 (100%)	67 (68.4%)	0.167
- Regular		28 (28.6%)	
- Mala		3 (3.1%)	

c) Características de las lesiones serradas

- *Características generales*

Con respecto a las características de las LS, el número de pólipos sincrónicos se asoció de forma significativa a la presencia de AA.

El tratamiento de las LS más frecuente fue el endoscópico, sin embargo, dos pacientes con LS asociados a AA precisaron cirugía, con diferencias estadísticamente significativas

Tabla IV.47. Comparación de características generales de las LS asociadas a AA sincrónicos y las LS no asociadas a AA sincrónicos.

Características de las LS	LS con AA sincrónicos	LS sin AA sincrónicos	p
Localización LS			
- Colon derecho	7 (87.5%)	75 (76.5%)	0.680
- Colon izquierdo	1 (12.5%)	23 (23.5%)	
Morfología			
- 0-Ip	0	2 (2%)	0.789
- 0-Is	7 (87.5%)	89 (90.8%)	
- 0-Isp	0	2 (2%)	
- II	1 (12.5%)	5 (5.1%)	
Media de pólipos sincrónicos	3.4 (1.8)	1.7 (2.3)	0.007
Pólipos totales			
- 2 o menos	1 (12.5%)	64 (65.3%)	0.005
- 3 o más	7 (87.5%)	34 (34.7%)	
Tratamiento del pólipo			
- Quirúrgico	2 (25%)	1 (1%)	0.015
- Endoscópico	6 (75%)	97 (99%)	
CEA			
- Normal	6 (100%)	54 (93.1%)	> 0.99
- Elevado	0	4 (6.9%)	
- Valor numérico	2 (0.9)	2.4 (7.5)	0.895

- *Características histológicas*

Histológicamente destaca que el tamaño medio de la LS y del resto de pólipos sincrónicos fue superior en las LS asociadas a AA.

Tabla IV.48. Diferencias histológicas entre las LS asociadas a AA sincrónicos y las LS no asociadas a AA sincrónicos.

Características Histológicas	LS con AA sincrónicos	LS sin AA sincrónicos	p
Tamaño medio del pólipo (mm)	17.8 (7.9)	6.5 (6.4)	< 0.001
Tamaño medio de resto de pólipos sincrónicos (mm)	7.6 (3.5)	3.9 (1.6)	< 0.001
Tipo de LS			
- PH	7 (87.5%)	77 (78.6%)	> 0.999
- LS no Hiperplásica	1 (12.5%)	21 (21.4%)	

d) Asociación con CCR

Aunque la asociación con CCR es más frecuente en los pacientes con AA sincrónicos, no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas. Así mismo, tampoco difiere la afectación ganglionar o metastásica

Tabla IV.49. Diferencias entre el CCR asociado a LS con AA sincrónicos y el CCR asociado a LS sin AA sincrónicos

Asociación a CCR	LS con AA sincrónicos	LS sin AA sincrónicos	p
Asociación con CCR	3 (37.5%)	11 (11.2%)	0.07
CCR anterior	0	7 (63.6%)	0.242
CCR sincrónico	3 (100%)	4 (36.4%)	
Afectación ganglionar	0	3 (27.3%)	> 0.999
Afectación metastásica	0	1 (3.3%)	> 0.999

e) Lesiones serradas grandes y proximales

Los pólipos serrados grandes y proximales se han asociado a neoplasias avanzadas sincrónicas. En nuestro trabajo evaluamos también si las LS proximales o mayores de 10 mm se asocian con más frecuencia a AA sincrónicos. Como se observa en la tabla IV.50, la mayoría de las LS asociadas a AA son grandes y proximales.

Tabla IV.50. Relación entre LS y AA sincrónicos en función de tamaño y localización

Características de las LS	LS con AA sincrónicos	p
Tamaño		
- < 10 mm	1 (12.5%)	< 0.001
- ≥ 10 mm	7 (87.5%)	
Localización		
- Colon derecho	7 (87.5%)	< 0.001
- Colon izquierdo	1 (12.5%)	

2.4 Características anatomoclínicas y moleculares en función de la localización del pólipo

2.4.1 Diferencias entre adenomas avanzados o lesiones serradas proximales y distales

Si comparamos los AA/LS localizados en el colon derecho con los AA/LS distales, obtenemos los resultados que se presentan a continuación.

De los AA/LS, el 52.2% (199) son distales mientras que el 47.8% (182) son proximales.

a) Características clínicas

- Características demográficas

Con respecto a la edad, los pacientes con pólipos proximales tienen una edad media más precoz, sin diferencias en cuanto a la distribución por sexos.

Tabla IV.51. Diferencias demográficas entre pacientes con AA/LS proximales y pacientes con AA/LS distales

Características Demográficas	AA/LS distales	AA/LS proximales	p
Edad media	66.8 (13.5)	64.5 (12.8)	0.086
Hombres	112 (56.3%)	104 (57.1%)	0.865
Mujeres	87 (43.7%)	78 (42.9%)	

- Antecedentes personales

Con respecto a los antecedentes personales, destaca que los pacientes con pólipos proximales tienen más antecedente de pólipos y AA, así como mayor número previo de

pólipos. No existen diferencias en cuanto al resto de antecedentes personales ni familiares.

Tabla IV.52. Diferencias en antecedentes personales y familiares entre pacientes con AA/LS proximales y AA/LS distales.

Antecedentes personales	AA/LS distales	AA/LS proximales	p
Hábito tabáquico			
- No	104 (53.3%)	99 (55.9%)	0.811
- Sí	38 (19.5%)	35 (19.8%)	
- Exfumador	53 (27.2%)	43 (24.3%)	
Consumo de AINEs			
- No	157 (78.9%)	156(85.7%)	0.082
- Sí	42 (21.1%)	26 (14.3%)	
Antecedentes de CCR	18 (9%)	13 (7.1%)	0.497
Antecedentes de pólipos	36 (18.1%)	71 (39%)	< 0.001
Media de pólipos previos	1 (2.7)	2.8 (7)	0.001
Antecedente de AA	15 (7.5%)	46 (25.3%)	< 0.001
Media de AA previos	2.2 (2)	2.4 (2.4)	0.761
Antecedente de tumor extracolónico	21 (10.6%)	14 (7.7%)	0.334
Antecedentes familiares de CCR	52 (26.4%)	54 (29.8%)	0.457

b) Características endoscópicas

Con respecto a las variables endoscópicas, destaca que ambas localizaciones son más frecuentes en pacientes asintomáticos, sin embargo la proporción de pacientes

sintomáticos es mayor en los pólipos proximales. La detección de pólipos proximales se hizo en colonoscopias que tenían una demora significativamente mayor que en los pólipos distales. El grado de limpieza no varía.

Tabla IV.53. Diferencias en las características endoscópicas de AA/LS proximales y AA/LS distales.

Características endoscópicas	AA/LS distales	AA/LS proximales	p
Motivo de indicación			
- Sintomáticos	66 (33.2%)	83 (45.6%)	0.013
- Asintomáticos	133 (66.8%)	99 (54.4%)	
Demora realización Colonoscopia (días)	102.3 (114.2)	141.3 (141.9)	0.004
Sedación	91 (45.7%)	101 (55.5%)	0.057
Grado de preparación			
- Adecuada	128 (64.3%)	119 (65.4%)	0.657
- Regular	58 (29.1%)	55 (30.2%)	
- Mala	13 (6.5%)	8 (4.4%)	

c) Características de los pólipos

- *Características generales*

Con respecto a las variables asociadas a los pólipos, los pólipos proximales fueron más frecuentemente sésiles y planos, sin existir diferencia en cuanto al número de pólipos sincrónicos.

Tabla IV.54. Diferencias en las características generales de los AA/LS distales y AA/LS proximales

Características de los AA/LS	AA/LS distales	AA/LS proximales	p
Morfología			
- 0-Ip	63 (31.7%)	9 (4.9%)	< 0.001
- 0-Is	93 (46.7%)	141 (77.5%)	
- 0-Isp	38 (19.1%)	13 (7.1%)	
- II	5 (2.5%)	19 (10.4%)	
Media de pólipos totales	3.5 (3.3)	3.4 (3.7)	0.805
Pólipos totales			
- 2 o menos	101 (50.8%)	98 (53.8%)	0.546
- 3 o más	98 (49.2%)	84 (46.25)	
CEA			
- Normal	130 (95.6%)	112 (96.6%)	0.757
- Elevado	6 (4.4%)	4 (3.4%)	
- Valor numérico	1.7 (1.9)	2 (5.3)	0.487

- Características histológicas

Se observa que los AA/LS distales y sus pólipos sincrónicos son de mayor tamaño.

Así mismo, cabe remarcar que los AA son más frecuentemente distales y que las LS suelen estar localizadas en colon proximal. Destaca que la displasia de alto grado es más habitual entre las lesiones proximales mientras que la presencia de carcinoma intramucoso lo es en localización distal.

Con respecto a las LS, los PH tienden a ser proximales mientras que las distales son LS no hiperplásicas. Este último resultado puede ser debido a que hemos incluido en el estudio dentro de los PH, sólo los proximales o los mayores de 10 mm

Tabla IV.55. Diferencias histológicas entre los AA/LS distales y los AA/LS proximales

Características Histológicas	AA/LS distales	AA/LS proximales	p
Tamaño medio del pólipo (mm)	13.5 (9.1)	10.4 (8.6)	0.001
Tamaño agrupado			
- ≤ 6 mm	30 (15.15)	82 (45.1%)	< 0.001
- > 6 mm	169 (84.9%)	100 (54.9%)	
Tamaño medio de resto de pólipos sincrónicos (mm)	5.8 (3.8)	5 (2.8)	0.037
Tipo de pólipo			
- AA	175 (71.9%)	100 (54.9%)	< 0.001
- LS	24 (12.1%)	82 (45.1%)	
Tipo de AA			
- Sin DAG	115 (65.75)	62 (62%)	0.006
- Con DAG	41 (23.4%)	36 (36%)	
- Carcinoma intramucoso	19 (10.9%)	2 (2%)	
Tipo de LS			
- PH	9 (37.5%)	75 (91.5%)	< 0.001
- Serrados	15 (62.5%)	7 (8.5%)	

d) *Asociación con CCR*

En relación a la presencia de CCR, los pólipos proximales y distales se asociaron con la misma frecuencia a CCR, sin existir diferencias significativas en cuanto a la distancia con el tumor, su localización o estadio. Sin embargo, destaca que un 36% de los AA/LS distales se asocian a CCR proximal como más adelante analizaremos.

Tabla IV.56. Diferencias del CCR asociado a AA/LS distales y los CCR asociados a AA/LS proximales

Características del tumor	AA/LS distales	AA/LS proximales	p
Asociación a CCR	36 (18.1%)	30 (16.5%)	0.679
CCR anterior	18 (50%)	13 (43.3%)	0.589
CCR sincrónico	18 (50%)	17 (56.7%)	
Distancia Pólipo-Tumor (cm)	24.8 (18.9)	36.4 (30.8)	0.151
Localización tumor			
- Colon derecho	13 (36%)	9 (30%)	0.801
- Colon izquierdo	23 (64%)	21 (70%)	
Afectación ganglionar	10 (28.6%)	9 (33.3%)	0.687
Metástasis a distancia	3 (4.3%)	1 (1.9%)	0.632

e) Resumen de variables significativas

Se resumen las variables más relevantes asociadas a la localización del pólipo

Tabla IV.57. Resumen de las variables asociadas a la localización del pólipo

Variables	AA/LS distales	AA/LS proximales	p
Antecedentes de pólipos	36 (18.1%)	71 (39%)	< 0.001
Antecedente de adenomas avanzados	15 (7.5%)	46 (25.3%)	< 0.001
Motivo de indicación			
- Sintomáticos	66 (33.2%)	83 (45.6%)	0.013
- Asintomáticos	133 (66.8%)	99 (54.4%)	
Morfología			
- 0-Ip	63 (31.7%)	9 (4.9%)	< 0.001
- 0-Is	93 (46.7%)	141 (77.5%)	
- 0-Isp	38 (19.1%)	13 (7.1%)	
- II	5 (2.5%)	19 (10.4%)	
Tamaño medio del pólipo (mm)	13.5 (9.1)	10.4 (8.6)	0.001
Histología del pólipo			
- AA	175 (71.9%)	100 (54.9%)	< 0.001
- LS	24 (12.1%)	82 (45.1%)	
Tipo de AA			
- Sin DAG	115 (65.7%)	62 (62%)	0.006
- Con DAG	41 (23.4%)	36 (36%)	
- Carcinoma intramucoso	19 (10.9%)	2 (2%)	
Tipo de LS			
- PH	9 (37.5%)	75 (91.5%)	< 0.001
- Serrados	15 (62.5%)	7 (8.5%)	

2.4.2. Factores asociados a la presencia de CCR en pacientes con pólipos distales

Para evaluar qué hallazgos distales se asocian a la presencia de CCR, se van a comparar AA/LS distales no asociados a CCR con los AA/LS distales asociados a CCR. Posteriormente analizaremos los factores asociados exclusivamente al CCR proximal.

2.4.2.1 Factores asociados a la presencia de CCR en AA/LS distales

De los 199 pacientes con AA/LS distales, 36 (18.1%) se asocian a CCR. Si los comparamos con los AA/LS distales que no se asocian a CCR se obtienen los siguientes resultados

a) Características clínicas

- Características demográficas

Tanto la edad avanzada como el sexo masculino se asocian a la presencia de CCR en las lesiones distales.

Tabla IV.58. Factores demográficos asociados a la presencia de CCR en pacientes con AA/LS distales

Características Demográficas	AA/LS distales asociado a CCR	AA/LS distales no asociados a CCR	p
Edad media	72.9 (9.1)	65.5 (14)	< 0.001
Hombres	27 (75%)	85 (52.1%)	0.012
Mujeres	9 (25%)	78 (47.9%)	

- Antecedentes personales y familiares

El antecedente de pólipos y de colonoscopias realizadas así como el tiempo transcurrido desde éstas fueron factores relacionados con la presencia de CCR. Así mismo, los pacientes con CCR se asocian más a tumores extracolónicos.

Tabla IV.59. Antecedentes personales y familiares relacionados con la presencia de CCR en AA/LS distales

Antecedentes personales	AA/LS distales asociados a CCR	AA/LS distales no asociados a CCR	p
Hábito tabáquico			
- No	13 (36.1%)	91 (57.2%)	0.054
- Sí	11 (30.6%)	27 (17%)	
- Exfumador	12 (33.3%)	41 (25.8%)	
Consumo de AINEs	8 (22.2%)	34 (20.9%)	0.856
Antecedente de colonoscopias	17 (47.2%)	30 (18.4%)	< 0.001
Media de colonoscopias previas	2.5 (3.1)	1.7 (1.2)	0.212
Tiempo desde la colonoscopia previa última (años)	1.3 (0.7)	2.6 (1.5)	< 0.001
Tiempo desde el diagnóstico del último pólipo (años)	1.5 (0.9)	2.6 (1.6)	0.022
Antecedente de pólipos	12 (33.3%)	24 (14.7%)	0.009
Antecedente de AA	5 (13.9%)	10 (6.1%)	0.155
Antecedente de tumor extracolónico	8 (22.2%)	13 (8%)	0.030
Antecedentes familiares de CCR	5 (13.9%)	47 (29.2%)	0.060

b) Características endoscópicas

No hubo diferencias en ninguna de las características endoscópicas.

Tabla IV.60. Factores endoscópicos asociados a CCR en AA/LS distales

Características endoscópicas	AA/LS distales asociados a CCR	AA/LS distales no asociados a CCR	p
Motivo de indicación			
- Sintomáticos	21 (58.3%)	112 (68.7%)	0.231
- Asintomáticos	15 (41.7%)	51 (31.3%)	
Demora realización Colonoscopia (días)	84.4 (99.3)	106.3 (117.2)	0.3
Sedación	18 (50%)	73 (44.8%)	0.570
Grado de preparación			
- Adecuada	21 (58.3%)	107 (65.6%)	0.431
- Regular	11 (30.6%)	47 (28.8%)	
- Mala	4 (11.1%)	9 (5.5%)	

c) Características de los AA/LS distales

- *Características generales*

Entre las características de los AA/LS distales, la única variable asociada a CCR es la presencia de AA sincrónicos.

Tabla IV.61. Características generales de los AA/LS distales asociados a CCR

Características de los AA/LS distales	AA/LS distales asociados a CCR	AA/LS distales no asociados a CCR	p
Morfología			
- 0-Ip	8 (22.2%)	55 (33.7%)	0.125
- 0-Is	23 (63.9%)	70 (42.9%)	
- 0-Isp	5 (13.9%)	33 (20.2%)	
- II	0	5 (3.1%)	
Media de pólipos sincrónicos	3 (4.4)	2.3 (3)	0.255
Pólipos totales			
- 2 o menos	16 (44,4%)	85 (52,1%)	
- 3 o más	20 (55,6%)	78 (47,9%)	
Presencia de AA sincrónicos	13 (36.1%)	31 (19%)	0.025
CEA			
- Normal	32 (91.4%)	98 (96.1%)	0.640
- Elevado	2 (5.9%)	4 (3.9%)	
- Valor numérico	1.8 (2.3)	1.6 (1.7)	0.660

- Características histológicas

No hemos encontrado diferencias significativas en los hallazgos histológicos del AA o LS distal que se asocian a la presencia de CCR.

Tabla IV.62. Factores histológicos de AA/LS distales asociados a CCR

Hallazgos Histológicos	AA/LS distales asociados a CCR	AA/LS distales no asociados a CCR	p
Tamaño medio del pólipo (mm)	11.3 (6.2)	14 (9.6)	0.103
Tamaño medio del resto de pólipos (mm)	7 (5.7)	5.6 (3.1)	0.104
Histología del pólipo			
- AA	31(86.1%)	144 (88.3%)	0.777
- LS	5 (13.9%)	19 (11.7%)	
Tipo de AA			
- Sin DAG	21(67.7%)	94 (65.3%)	0.959
- Con DAG	7 (22.6%)	34(23.6%)	
- Carcinoma intramucoso	3 (9.7%)	16 (11.1%)	
Tipo de LS			
- PH	0	9 (47.4%)	0.118
- Serrados	5 (100%)	10 (52.6%)	

d) Asociación con CCR

Las características de los CCR que se asocian a los pólipos distales se refleja en la siguiente tabla. Destaca que un 36% de los AA/LS distales se asocian a tumor proximal con un estadio precoz en la mayoría de los casos.

Tabla: IV.63. Características del tumor asociado a AA/LS distales

Características del tumor	AA/LS distales asociadas tumor
Localización	
- Proximal	13 (36.1%)
- Distal	23 (63.9%)
IMH del tumor	
- Presencia	5 (13.9%)
- Pérdida expresión MLH1	1 (2.8%)
Estadaje TNM	
- I	18 (50%)
- IIA	7 (19.4%)
- IIB	0
- IIIA	1 (2.8%)
- IIIB	4 (11.1%)
- IIIC	2 (5.6%)
- IV	3 (8.3%)
Afectación ganglionar	10 (28.6%)
Metástasis a distancia	3 (8.3%)

e) Resumen de variables significativas

Al realizar el análisis multivariante, se obtiene cómo la edad y la realización de colonoscopia previa son factores relacionados con la presencia de CCR en pacientes con AA/LS distales.

Tabla IV.64. Resumen de factores asociados a la presencia de CCR en pacientes con AA/LS distales

VARIABLES	Análisis univariante (OR, IC del 95%)	Análisis multivariante (OR, IC del 95%)	p (multivariante)
Edad \geq 65 años	3.8 (1.6-9.2)	2.75 (1.07-7.06)	0.036
Sexo (M/H)	1/2.75 (1.22-6.22)	1/2.33 (0.98-5.54)	0.056
Realización de colonoscopia previa	3.97 (1.85-8.52)	3.96 (1.71-9.18)	0.001
Antecedente tumores extracolónicos	3.3 (1.25-8.69)	2.68 (0.95-8.74)	0.073
Presencia de AA sincrónicos	2.4 (1.1-5.27)	1.69 (0.78-4.6)	0.160

2.4.2.2 Factores asociados a la presencia de CCR proximal en AA/LS distales

No existe una asociación estadísticamente significativa entre la localización distal del pólipo y el tumor proximal. Sin embargo, es destacable, que un 36% de los pólipos distales se asocia a tumor proximal. De los 22 pacientes con CCR proximal, nueve no tenían AA/LS distal, de los cuales dos no tenían ningún tipo de pólipo distal.

Tabla IV.65. Relación entre la localización del tumor y de los AA/LS

		AA/LS proximal	AA/LS distal	p
Localización Tumor	Distal	21 (70%)	23 (63.9%)	0.600
	Proximal	9 (30%)	13 (36.1%)	

Para evaluar qué características distales se asocian con tumor proximal, se comparan los comparar los AA/LS distales asociados a tumor proximal (13) del resto de AA o LS distales (186). Dado que no existe suficiente tamaño muestral en uno de los grupos para que los resultados sean interpretables no se realiza análisis multivariante, considerando con cautela los resultados obtenidos del análisis univariante.

a) Características clínicas

- *Características demográficas*

En este caso, la edad, pero no el sexo, se relaciona con la presencia de CCR proximal.

Tabla IV.66. Factores demográficos asociados a la presencia de CCR proximal en pacientes con AA/LS distales

Características Demográficas	AA/LS distales asociados a CCR proximal	AA/LS distales no asociados a CCR proximal	p
Edad media	74.2 (11)	66.3 (13.6)	0.043
Grupos de edad			0.039
- < 65 años	2 (15.4%)	83 (44.6%)	
- ≥ 65 años	11 (84.6%)	103 (55.4%)	
Hombres	10 (76.9%)	102 (54.8%)	0.121
Mujeres	3 (23.1%)	84 (45.2%)	

- *Antecedentes personales y familiares*

Entre los antecedentes personales destaca que el tabaco es un factor asociado a la presencia de CCR proximal como se refleja en la siguiente tabla IV.67.

Tabla IV.67. Antecedentes personales y familiares relacionados con la presencia de CCR proximal en AA/LS distales

Antecedentes personales	AA/LS distales asociados a CCR proximal	AA/LS distales no asociados a CCR proximal	p
Hábito tabáquico			
- No	3 (23.1%)	101 (55.5%)	0.023
- Sí	6 (46.2%)	32 (17.6%)	
- Exfumador	4 (30.8%)	49 (26,9%)	
Consumo de AINEs			
- No	11 (84.6%)	146 (78.5%)	>0.99
- Sí	2 (15.4%)	40 (21.5%)	
Antecedentes de pólipos	4 (30.8%)	32 (17.2%)	0.258
Media de pólipos previos	3.3 (2.6)	5.7 (4.3)	0.282
Antecedente de AA	1 (7.7%)	14 (7.5%)	> 0.99
Media de AA previos	1	2.3 (2.1)	0.563
Antecedente de colonoscopias	5 (38.5%)	42 (22.6%)	0.192
Media de colonoscopias previas	1.4 (0.6)	2 (2.2)	0.537
Tiempo desde la colonoscopia previa última (años)	1.4 (0.9)	2.2 (1.4)	0.262
Antecedentes familiares de CCR	4 (30.8%)	164 (88.2%)	0.660

b) Características endoscópicas

No se obtuvieron diferencias en el motivo de indicación ni grado de preparación de la endoscopia.

Tabla IV.68. Factores endoscópicos asociados a la presencia de CCR proximal en AA/LS distales

Características endoscópicas	AA/LS distales asociados a CCR proximal	AA/LS distales no asociados a CCR proximal	p
Motivo de indicación			
- Sintomáticos	6 (46.2%)	127 (68.3%)	0.129
- Asintomáticos	7 (53.8%)	59 (31.7%)	
Grado de preparación			
- Adecuada	9 (69.2%)	119 (64%)	0.269
- Regular	2 (15.4%)	56 (30.1%)	
- Mala	2 (15.4%)	11(5.9%)	

c) Características de los AA/LS distales

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características las relacionadas con la morfología ni histología del pólipo.

Tabla IV.69. Características generales de los AA/LS distales asociados a CCR proximal

Características de los pólipos	AA/LS distales asociados a CCR proximal	AA/LS distales no asociados a CCR proximal	p
Morfología del Pólipo			
- 0-Ip	3 (23.1%)	60 (32.3%)	0.816
- 0-Is	7 (53.8%)	86 (42.2%)	
- 0-Isp	3 (23.1%)	35 (18.8%)	
- II	0	5 (2.7%)	
Media de pólipos sincrónicos	4.6 (3.7)	3.8 (3.4)	0.457
Tamaño medio del pólipo (mm)	12.9 (6.2)	13.6 (9.3)	0.782
Tamaño medio del resto de pólipos (mm)	9.2 (8.2)	5.6 (3)	0.196
Histología del pólipo			
- AA	11(84.6%)	164 (88.2%)	0.660
- LS	2 (15.4%)	22 (11.8%)	
Tipo de AA			
- Sin DAG	8 (72.7%)	107 (65.2%)	0.878
- Con DAG	2 (18.2%)	39 (23.8%)	
- Carcinoma intramucoso	1 (9.1%)	18 (11%)	
Tipo de LS			
- PH	0	9 (40.9%)	0.511
- Serrados	2 (100%)	13 (59.1%)	
CEA (ng/ml)	2.7 (3.4)	1.5 (1.6)	0.245

d) Asociación con CCR

Todos los tumores proximales precisaron tratamiento quirúrgico y un mayor porcentaje de ellos siguieron tratamiento adyuvante.

Tabla IV.70. Características del CCR proximal asociado a AA/LS distales

Características del tumor	AA/LS distales asociados a CCR proximal	AA/LS distales no asociados a CCR proximal	p
CCR asociado	13 (100%)	23 (12.4%)	<0.001
- Anterior	6 (46.2%)	12 (52.2%)	0.729
- Sincrónico	7 (53.8%)	11 (47.8%)	
Distancia Pólipo-tumor (cm)	17.5 (24.7)	4 (20)	0.177
Estadaje			
Afectación ganglionar	4 (30.8%)	6 (27.3%)	0.465
Metástasis	1 (7.7%)	2 (3.5%)	
Tratamiento local del tumor			
Cirugía	13 (100%)	19 (82.6%)	< 0.001
Endoscopia	0	3 (13%)	
Endoscopia y cirugía	0	1 (4.4%)	
Tratamiento complementario			
Adyuvancia	3 (23.1%)	6 (3.2%)	0.003
Neoadyuvancia	0	3 (1.6%)	
No tratamiento complementario	1 (7.7%)	3 (1.6%)	

2.4.2.3 Factores asociados a la presencia de CCR en pólipos no avanzados distales

Si sólo nos centramos en los pólipos no avanzados distales, las variables que se asocian a CCR son las que se presentan a continuación.

Con respecto a las características demográficas, la edad y el sexo masculino se siguen asociando a CCR. Así mismo, los pacientes con lesión distal asociada a CCR, tienen más antecedentes de colonoscopias y de pólipos.

Tabla IV.71. Factores asociados a la presencia de CCR en pólipos no avanzados distales

Características	Pólipos no avanzados distales asociado a CCR	Pólipos no avanzados distales no asociados a CCR	p
Edad media	72.1 (11)	60.1 (14.4)	< 0.001
Hombres	33 (66%)	141 (50.4%)	0.041
Mujeres	17 (34%)	139 (49.6%)	
Antecedentes de pólipos	29 (58%)	84 (30.1%)	< 0.001
Antecedentes de AA	10 (20%)	42 (15.1%)	0.377
Antecedente de colonoscopias	39 (78%)	107(38.4%)	< 0.001
Media de colonoscopias previas	2.5 (1.5)	1.7 (1.3)	0.002
Media de pólipos totales	1.6 (0.9)	1.9 (2.1)	0.279
Pólipos totales			
- 2 o menos	41 (82%)	228 (81.4%)	0.924
- 3 o más	9 (18%)	52 (18.8%)	

2.5 Factores relacionados con la presencia de adenomas avanzados o lesiones serradas no detectadas previamente o recurrentes.

2.5.1 Factores relacionados con la presencia de adenomas avanzados o lesiones serradas en pacientes con colonoscopia previa

a) Tasa de AA/LS no detectados previamente o recurrentes

Se considera como AA/LS no detectado o recurrente cuando aparecen AA/LS en un paciente con una colonoscopia previa limpia, en la que, o bien no existían pólipos o, si estaban presentes, se habían resecado dejando el colon libre de lesiones neoplásicas. Para calcular la tasa de AA o LS no detectados se evalúa del total de pacientes con colonoscopia previa, cuántos tienen AA o LS en la colonoscopia actual.

De 484 pacientes con colonoscopia previa, en 133 (27.5%) se detectan AA o LS en la colonoscopia guía. Si sólo consideramos los AA, la tasa disminuye al 18% mientras que la tasa de LS disminuye al 9.5%.

En nuestra muestra, y en el periodo analizado, sólo se ha detectado un caso de CCR de intervalo, que corresponde a una paciente de 65 años que se realizó una colonoscopia con resección de un AA en sigma. Se realiza colonoscopia de revisión 38 meses más tarde para seguimiento detectando un adenocarcinoma estadio I (T2N0M0) en colon ascendente y un pólipo hiperplásico de 2 mm a 10 cm del mismo. En este caso la IMH sobre el pólipo fue normal, pero el tumor mostró pérdida de expresión de MLH1 con BRAF no mutado. No obstante, en el estudio genético no se encontró ninguna mutación.

Las principales características de los pacientes con AA/LS que tenían colonoscopia previa se resumen en la siguiente tabla.

Tabla IV.72. Características de los pacientes con AA o LS con colonoscopia previa

Características	AA/LS con colonoscopia previa
Antecedentes familiares de CCR	40 (30.1%)
Características endoscópicas	
- Sedación	87 (65.4%)
- Hospitalizado	2 (1.5%)
Preparación endoscópica	
- Adecuada	72 (54.1%)
- Regular	55 (41.4%)
- Mala	6 /4.5%)
Media de AA sincrónicos	1.4 (0.8)
Características histológicas	
- Tamaño medio del pólipo (mm)	8.8 (5.7)
- Tamaño medio de pólipos sincrónicos (mm)	4.5 (2.6)
Tipo de pólipo	
- AA	87 (65.4%)
- LS	46 (34.6%)
Tipo de AA	
- Sin DAG	58 (66.7%)
- Con DAG	25 (28.7%)
- Carcinoma intramucoso	4 (4.6%)
Tipo de LS	
- PH	34 (73.9%)
- Serrados no hiperplásico	12 (26.1%)

b) Factores asociados a la presencia de AA/LS no detectados previamente o recurrentes

Para analizar los factores asociados a la presencia de AA/LS no detectados, se comparan, dentro de los pacientes con colonoscopia previa, los 133 pacientes con AA/LS en la colonoscopia actual con los 351 pacientes con pólipos no avanzados en la colonoscopia actual.

Con respecto a las características demográficas, no existieron diferencias en cuanto al sexo ni la edad.

En relación con el número de colonoscopias realizadas no existen diferencias estadísticamente significativas. Cerca del 20% de los pacientes en los que se realizaron colonoscopias previas, no se resecaron pólipos. Destaca que casi la mitad de los pacientes con AA/LS tienen ya antecedente de AA.

Los pacientes con AA/LS en la colonoscopia actual tienen un mayor número de pólipos sincrónicos con respecto al grupo control (tabla IV.73).

La localización más frecuente de los AA/LS no detectadas en colonoscopias previas fue en el colon derecho, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (figura IV.30).

La media de días en el tiempo transcurrido entre la colonoscopia previa primera y la previa última fue de 393.9 (+/- 555.3) días, mientras que la media de días en el tiempo transcurrido entre la última y la colonoscopia actual fue de 762.9 (+/-484.3). La diferencia entre las dos variables (369 días) es estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Tabla IV.73. Diferencias en pacientes con AA/LS y pólipos no avanzados con colonoscopia previa

Características	AA/LS	Pólipos no avanzados	p
Edad media	67.9 (11.3)	66.6 (12)	0.277
Hombres	78 (58.6%)	218 (62.1%)	0.485
Mujeres	55 (41.4%)	133 (37.9%)	
Media de colonoscopias previas	2.1 (1.8)	2 (1.5)	0.400
Antecedentes de pólipos	107 (80.5%)	288 (82.1%)	0.685
Antecedente de AA	61 (45.9%)	139 (39.7%)	0.220
Pólipos totales			
- 2 o menos	68 (51.1%)	225 (64.1%)	0.009
- 3 o más	65 (48.9%)	126 (35.9%)	

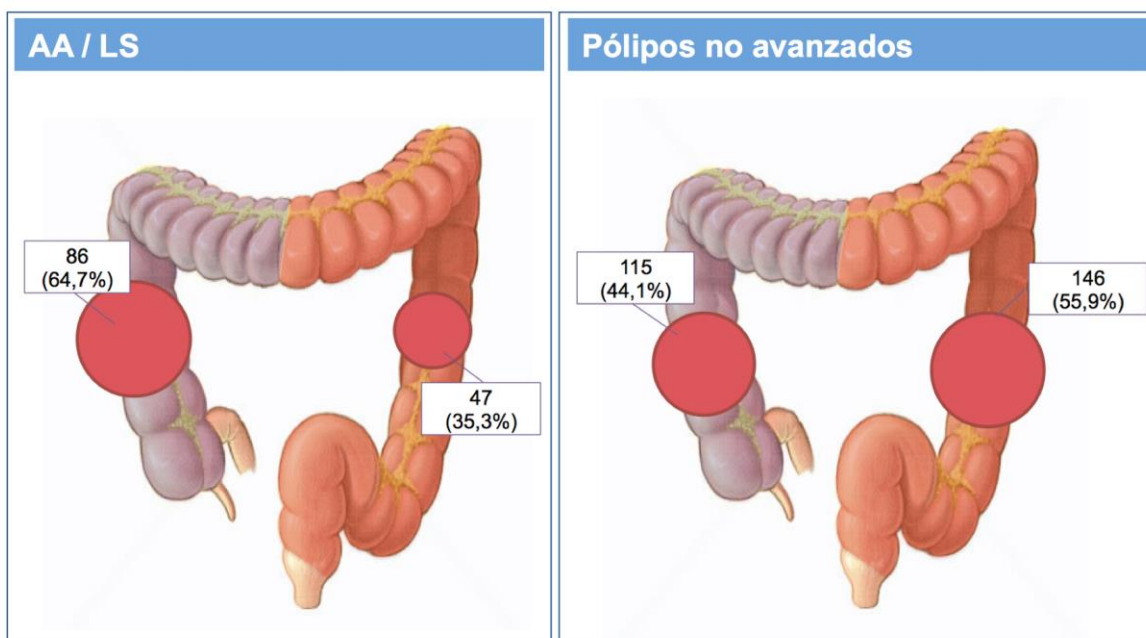


Figura IV.30. Localización de los AA/LS y pólipos no avanzados no detectados previamente.

c) Antecedentes de CCR

Salvo el caso de CCR de intervalo comentado, en todos los pacientes con colonoscopia previa, el CCR asociado se debe a antecedentes personales de CCR. No hubo diferencias en el estadio del CCR previo en los pacientes con AA/LS y pólipos no avanzados en la colonoscopia actual. Si bien destaca, que dentro de los pacientes con antecedente de CCR que se han realizado colonoscopia en los últimos 5 años (n=105), el pólipo recurrente o no detectado fue con mayor frecuencia el pólipo no avanzado (71,4%).

Tabla IV.74. Diferencias en el estadio del CCR en pacientes con AA/LS y pólipos no avanzados con colonoscopia previa

Características del tumor	AA/LS	Pólipos no avanzados	p
Antecedentes de CCR	30 (22.6%)	75 (21.4%)	0.645
Estadíaje TNM			
- I	14 (46.7%)	23 (31%)	0.436
- IIA	6 (20%)	21 (28%)	
- IIB	0	1 (1.3%)	
- IIIA	1 (3.3%)	5 (6.7%)	
- IIIB	4 (13.3%)	15 (20%)	
- IIIC	1 (3.3%)	0	
- IV	2 (6.7%)	6 (8%)	
Afectación ganglionar	21 (70%)	45 (63.4%)	0.387
Metástasis a distancia	2 (6.7 %)	6 (8.1%)	0.475

d) Tasa de crecimiento de AA/LS y tasa de AA/LS recurrentes o no detectados en un mes

La tasa de crecimiento, calculada al dividir el tamaño del pólipo entre el tiempo transcurrido desde la colonoscopia previa última y la guía, es significativamente mayor entre los adenomas avanzados si lo comparamos con las lesiones serradas.

Sin embargo no existen diferencias estadísticamente significativas en la tasa AA o LS detectados al mes en pacientes con colonoscopia previa.

Tabla IV.75. Tasa de crecimiento en AA/SL y tasa de AA/LS detectados al mes

	AA/LS	AA	LS	p
Tasa de crecimiento (mm/mes)	0.664 (0.9)	0.792 (1)	0.422 (0.8)	0.033
Tasa de pólipos detectados al mes (n° pólipos/mes)	0.252 (0.5)	0.276 (0.6)	0.205 (0.3)	0.434

e) Resumen de variables significativas

En el análisis de regresión logística, la localización proximal así como la presencia de múltiples pólipos permanece se siguen comportando como factores independientes asociado a la presencia de AA/LS no detectadas previamente.

Tabla IV.76. Factores asociados a la presencia de AA o LS no detectadas previamente

Variables	Análisis univariante (OR, IC del 95%)	Análisis multivariante (OR, IC del 95%)	p (multivariante)
≥ 3 pólipos totales	1.1 (1-1.2)	1.27 (1.15-1.41)	< 0.001
Localización colon proximal	2.3 (1.5-3.6)	2.56 (1.63-4.02)	< 0.001

2.5.2 Factores asociados a presencia de pólipos en pacientes con historia personal de pólipos

a) Características generales

Como hemos visto, un 20% de los pacientes con colonoscopia previa no tienen antecedente de pólipos. De los pacientes con colonoscopia previa, comparamos los que tienen antecedente de pólipo (395) con los que no tienen antecedente de pólipos (89). Se obtienen las diferencias que se muestran en la tabla IV.77.

El sexo masculino se relaciona con el antecedente de pólipos en pacientes con colonoscopia previa.

Por otra parte, los pacientes con antecedente de pólipos, tienen más colonoscopias realizadas y presentan mayor número de pólipos en la colonoscopia actual con una localización tanto proximal como distal más frecuente.

Tabla IV.77. Factores asociados a la presencia de pólipos en pacientes con antecedentes de pólipos.

Características	Antecedente de pólipos	Sin antecedente de pólipos	p
Edad media	67.5 (11.5)	64.8 (12.8)	0.072
Hombres	251 (63.5%)	45 (50.6%)	0.023
Mujeres	144 (36.5%)	44 (49.4%)	
Media de colonoscopias previas	2.2 (1.7)	1.4 (0.7)	< 0.001
Localización			
- Colon derecho	159 (40.3%)	42 (47.2%)	< 0.001
- Colon izquierdo	149 (37.7%)	44 (49.4%)	
- Ambos	87 (22%)	3 (3.4%)	
Media de pólipos sincrónicos	3 (2.8)	2.1 (1.9)	< 0.001
Pólipos totales			
- 2 o menos	224 (56.7%)	68 (77.5%)	< 0.001
- 3 o más	171 (43.3%)	20 (22.5%)	

b) Antecedentes de CCR

Con respecto al antecedente de CCR, no existieron diferencias en cuanto a la asociación de CCR ni estadio tumoral.

Tabla IV.78. Diferencias en el estadio del CCR en pacientes con antecedentes de pólipos y sin antecedentes de pólipos

Características del tumor	Antecedente de pólipos	Sin antecedente de pólipos	p
Antecedentes de CCR	81 (20.5%)	25 (28.1%)	0.118
Estadíaaje TNM			
- I	28 (35%)	10 (40%)	0.532
- IIA	19 (23%)	8 (32%)	
- IIB	1 (1.2%)	0	
- IIIA	5 (6.2%)	1 (4%)	
- IIIB	14 (17%)	5 (20%)	
- IIIC	1 (1.2%)	0	
- IV	7 (8.6%)	1 (4%)	
Afectación ganglionar	27 (36%)	7 (28%)	
Metástasis a distancia	7 (7.3%)	1 (3.7%)	0.684

2.6 Factores asociados a la presencia de componente avanzado en adenomas

subcentimétricos

Uno de los objetivos es evaluar la importancia histológica de los pólipos pequeños (< 10 mm) y qué factores se asocian a la presencia de componente avanzado en estos pólipos. Para ello comparamos en primer lugar los adenomas avanzados mayores y menores de 10 mm. En segundo lugar comparamos, dentro de los pólipos menores de 10 mm, los que tienen características histológicas avanzadas.

2.6.1 Diferencias entre los adenomas avanzados pequeños y grandes

De los 275 pacientes con AA, 211 (76.3%) son mayores de 10 mm mientras que 64 (23.3%) tienen características de adenomas avanzados (displasia de alto grado o componente vellositario) pero son menores de 10 mm. Si comparamos ambos grupos, obtenemos las diferencias que mostramos a continuación

a) Características clínicas

- *Características demográficas*

Con respecto a los antecedentes demográficos, la edad y el sexo no se relacionaron con la presencia de componente avanzado en los pólipos pequeños.

Tabla IV.79. Diferencias demográficas entre pacientes con AA pequeños y AA grandes

Características Demográficas	AA pequeños	AA grandes	p
Edad media	67.6 (11)	67.4 (13.6)	0.939
Hombres	31 (48.4%)	124 (58.8%)	0.144
Mujeres	33 (51.6%)	87 (41.2%)	

- *Antecedentes personales y familiares*

Destaca que los pacientes con AA pequeños tienen más antecedentes de pólipos y de AA, con un porcentaje antecedente de colonoscopia también mayor. No hubo diferencias en cuanto a los antecedentes familiares.

Tabla IV.80. Diferencias entre los antecedentes personales y familiares de pacientes con AA pequeños y AA grandes

Antecedentes	AA pequeños	AA grandes	p
Hábito tabáquico			
- No	34 (54.8%)	114 (55.3%)	0.682
- Sí	9 (14.5%)	38 (18.4%)	
- Exfumador	19 (30.6%)	54 (26.2%)	
Consumo de AINEs	11 (17.2%)	44 (20.9%)	0.521
Antecedentes de pólipos	25 (39.1%)	47 (22.3%)	0.007
Media de pólipos previos	2 (3.5)	1.5 (4.5)	0.408
Antecedente de AA	15 (23.4%)	27 (12.8%)	0.038
Media de AA previos	2.2 (1.9)	2.9 (3)	0.452
Antecedente de colonoscopias	30 (46.9%)	57 (27%)	0.003
Media de colonoscopias previas	2.4 (2.2)	2.1 (2.2)	0.437
Tiempo desde la colonoscopia previa última (años)	2.04 (1.2)	2 (1.3)	0.807
Antecedentes familiares de CCR	19 (29.7%)	52 (24.9%)	0.433
Bethesda	5 (8.1%)	17 (8.1%)	> 0.99
Amsterdam	0	4 (1.9%)	0.576

b) Características endoscópicas y de los pólipos

Cabe destacar que la mayoría de los AA pequeños se incluyeron por componente vellositario y fueron sésiles con mayor frecuencia.

Tabla IV.81. Diferencias endoscópicas e histológicas de los AA pequeños y AA grandes

Características	AA pequeños	AA grandes	p
Motivo de indicación			
- Sintomáticos	37 (57.8%)	140 (66.4%)	0.212
- Asintomáticos	27 (42.2%)	71 (33.6%)	
Grado de preparación			
- Adecuada	45 (70.3%)	127 (60.2%)	0.246
- Regular	17 (26.6%)	68 (32.2%)	
- Mala	2 (3.1%)	16 (7.6%)	
Localización Pólipo			
- Colon derecho	27 (42.2%)	73 (34.6%)	0.269
- Colon izquierdo	37 (57.8%)	138 (65.4%)	
Morfología del Pólipo			
- 0-Ip	3 (4.7%)	67 (31.8%)	< 0.001
- 0-Is	54 (84.4%)	84 (39.8%)	
- 0-Isp	7 (10.9%)	42 (19.9%)	
- II	0	18 (8.5%)	
Tamaño medio del pólipo (mm)	5.3 (2)	16.4 (8.7)	< 0.001
Tipo de AA			
- Sin DAG	45 (70.3%)	132 (62.6%)	0.106
- Con DAG	18 (28.1%)	59 (28%)	
- Carcinoma intramucoso	1 (1.6%)	20 (9.5%)	

c) Asociación con CCR

Aunque no existieron diferencias en el porcentaje de CCR asociado, en los AA pequeños predomina el antecedente de CCR mientras que en los AA grandes es más frecuente el CCR sincrónico.

El valor del CEA es mayor en los AA grandes, aunque dentro de los límites de la normalidad.

No existieron diferencias significativas en el estadiaje ni en la distancia del pólipo al tumor.

Tabla IV.82. Diferencias en el CCR asociados a AA pequeños y grandes

Características del tumor	AA pequeños	AA grandes	p
CCR asociado	13 (20.3%)	39 (18.5%)	0.475
Tipo de tumor			
- Anterior	9 (69.2%)	15 (38.5%)	0.026
- Sincrónico	4 (30.8%)	24 (61.5%)	
Distancia Pólipo-tumor (cm)	17.8 (25)	8.9 (35)	0.981
Estadiaje			
- Afectación ganglionar	3 (23.1%)	13 (37.1%)	0.497
- Metástasis	1 (5.9%)	2 (2.9%)	0.488
CEA (ng/ml)	1.2 (1.1)	1.7 (1.8)	0.02

d) Resumen de las variables significativas

A continuación se recogen las diferencias entre los pacientes con AA grandes y los AA pequeños.

Tabla IV.83. Resumen de variables relacionadas con AA grandes.

Variable	OR	IC del 95%
Antecedente de pólipos	0.48	0.25-0.81
Antecedente de AA	0.48	0.24-0.97
Antecedente de colonoscopia	0.42	0.23-0,75
CCR asociado (anterior/sincrónico)	1/3.6	1-13.8

2.6.2 Factores relacionados con histología avanzada en pólipos subcentimétricos

De los 794 pólipos subcentimétricos, 64 (8.1%) tenía componente de adenoma avanzado.

Para evaluar qué factores se asocian a la presencia de componente avanzado en los pólipos subcentimétricos, comparamos los adenomas avanzados subcentimétricos (n=64) con los no avanzados subcentimétricos (n=730).

Los pacientes con AA pequeños tienen una edad media superior sin existir diferencias en cuanto al sexo. Además presentan con mayor frecuencia multiplicidad en forma de pólipos sincrónicos (≥ 3). No existieron diferencias en cuanto al antecedente de pólipos ni en la localización.

Tabla IV.84. Diferencias entre AA pequeños y pólipos no avanzados

Características	AA pequeños	Pólipos no avanzados	p
Edad media	67.6 (11)	64.3 (13.5)	0.027
Grupos de edad			
- < 65 años	25 (39.1%)	369 (50.5%)	0.078
- ≥ 65 años	39 (60.9%)	361 (49.5%)	
Hombres	31 (48.4%)	422 (57.8%)	0,146
Mujeres	33 (51.6%)	308 (42.2%)	
Antecedente de colonoscopia previa	30 (46.9%)	351 (48.1%)	0.845
Media de colonoscopias previas	2.4 (2.2)	2 (1.5)	0.284
Antecedente de pólipos	25 (39.1%)	288 (39.5%)	0.994
Antecedente de AA	15 (23.4%)	139 (19.1%)	0.397
Localización			
- Colon derecho	27 (42.2%)	230 (41.1%)	0.864
- Colon izquierdo	37 (57.8%)	330 (58.9%)	
Media de pólipos sincrónicos	3.1 (2.5)	2.5 (2.5)	0.059
Pólipos totales			
- 2 o menos	29 (45.3%)	505 (69.2%)	< 0.001
- 3 o más	35 (54.7%)	225 (30.8%)	
CCR asociado	13 (20.3%)	97 (13.3%)	0.119
Estadaje del CCR			
- Afectación ganglionar	3 (23.1%)	37 (41.6%)	0.202
- Metástasis	1 (5.9%)	8 (8.5%)	> 0.999

En el análisis multivariante, la presencia de múltiples pólipos sincrónicos, sigue siendo un factor independiente de riesgo de AA pequeños y la edad queda cerca de ser significativa.

Tabla IV.85. Factores de riesgo de AA subcentimétricos

Variables	Análisis univariante (OR, IC del 95%)	Análisis multivariante (OR, IC del 95%)	p (multivariante)
Edad	1.02 (1.01-1.04)	1.02 (0.998-1.040)	0.078
≥ 3 pólipos totales	2.7 (1.6-4.5)	2.77 (1.64-4.65)	< 0.001

2.7 Diferencias entre Adenomas avanzados o lesiones serradas y pólipos no avanzados.

2.7.1 Características diferenciales generales entre los adenomas avanzados o lesiones serradas y los pólipos no avanzados

Si comparamos los pacientes con AA/LS (n=381) con los pacientes con pólipos no avanzados (n=730) se obtienen los resultados de la tabla IV.86.

Con respecto a los antecedentes endoscópicos, a diferencia de lo que cabría esperar, los pacientes con pólipos no avanzados, tienen más antecedente de pólipos lo cual pudiera estar justificado por el mayor porcentaje de pacientes con colonoscopia previa, si bien no existen diferencias en cuanto al antecedente de adenomas avanzado.

En relación a las características de los pólipos, destaca que los pacientes con AA o LS tienen más pólipos sincrónicos. Si solo consideráramos la localización proximal o distal

en ambos grupos, se observa que la localización en colon derecho es más frecuente en pacientes con AA o LS

Finalmente, en cuanto a las características del CCR, si bien los AA/LS se asocian con mayor frecuencia a CCR que los pólipos no avanzados no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas.

Tabla IV.86. Diferencias entre AA/LS y pólipos no avanzados

Características	AA/LS	Pólipos no avanzados	p
Edad media	65.7 (13.2; 23 – 92)	64.3 (13.5; 18 –95)	0.098
Hombres	216 (56.7%)	422 (57.8%)	0.721
Mujeres	165 (43.3%)	308 (42.2%)	
Antecedente de colonoscopia previa	133 (34.9%)	351 (48.1%)	< 0.001
Media de colonoscopias previas	2.1 (1.8)	2 (1.5)	0.400
Antecedente de pólipos	107 (28.1%)	288 (39.5%)	< 0.001
Antecedente de AA	61 (16%)	139 (19.1%)	0.208
Localización			
- Colon derecho	182 (47.8%)	230 (41.1%)	< 0.001
- Colon izquierdo	199 (52.2%)	330 (58.9%)	
Media de pólipos sincrónicos	3.4 (3.5)	2.5 (2.5)	< 0.001
Pólipos totales			
- 2 o menos	199 (52.2%)	505 (69.2%)	< 0.001
- 3 o más	182 (47.8%)	225 (30.8%)	
Asociación a CCR	66 (17.3%)	97 (13.3%)	0.071

2.7.2 Características diferenciales entre los adenomas avanzados o lesiones serradas y los pólipos no avanzados no asociados a CCR

Si solo comparamos los AA/LS con los pólipos no avanzados que no estén asociados a CCR (n=315 y n=633 respectivamente), se obtienen los resultados de la tabla IV.87

Cabe remarcar la presencia de más pólipos sincrónicos en el grupo de AA/LS.

Tabla IV.87. Diferencias entre AA/LS y pólipos no avanzados no asociados a CCR

Características	AA/LS sin CCR asociado	Pólipos no avanzados sin CCR asociado	p
Edad media	64.5 (13.3)	63.2 (13.5)	0.171
Hombres	171 (54.3%)	352 (55.6%)	0.700
Mujeres	144 (45.7%)	281 (44.4%)	
Antecedente de colonoscopia previa	102 (32.4%)	276 (43.7%)	0.001
Media de colonoscopias previas	2 (1.4)	1.9 (1.5)	0.772
Antecedente de pólipos	85 (27%)	229 (36.2%)	0.004
Antecedente de AA	48 (15.2%)	112 (17.7%)	0.337
Localización			
- Colon derecho	152 (48.3%)	204 (42.1%)	0.09
- Colon izquierdo	163 (51.7%)	280 (57.9%)	
Media de pólipos sincrónicos	3.4 (3.5)	2.5 (2.7)	<0.001
Pólipos totales			
- 2 o menos	171 (54.3%)	437 (69%)	<0.001
- 3 o más	144 (45.7%)	196 (31%)	

V. DISCUSIÓN

La detección y el tratamiento precoz del CCR se asocian con una reducción de la mortalidad por CCR pero la detección y resección de adenomas se asocia además a una disminución de la incidencia de CCR (164,208). Por ello, la prevención del CCR se centra en la identificación y tratamiento de las lesiones precursoras. En particular, la efectividad de las estrategias de cribado se basa en la capacidad para la detección de adenomas avanzados ya que son los que mayor probabilidad tienen de progresar a cáncer o de desarrollar lesiones metacrónicas. Por otra parte, actualmente se sabe que las lesiones serradas son también precursoras de CCR por la vía serrada.

En este contexto, la búsqueda de nuevos factores clínicos, histológicos o moleculares que permitan establecer cuál son los de mayor riesgo constituye un reto en la práctica clínica y abre las puertas a una vigilancia más individualizada.

1. DISCUSIÓN DE RESULTADOS GLOBALES

1.1 Tasa de detección de adenomas

La tasa de detección de adenomas (TDA) fue del 26.8%, lo cual es superior a la tasa de detección óptima recomendada. En EEUU, la guía de consenso para la calidad en la colonoscopia de cribado, establece una TDA igual o superior a 25% en hombres y 15% en mujeres(209). La TDA esperable en la población occidental cuando la estrategia inicial es la colonoscopia debe ser de al menos el 20% según la guía de práctica clínica de calidad en la colonoscopia de cribado (GR A, NE 1b) (172). La TDA es un parámetro de calidad en una colonoscopia de cribado. Su importancia radica en que se

comporta como un factor independiente que predice el riesgo de cáncer de intervalo después de una colonoscopia de cribado. Esto se demuestra en un estudio realizado en el contexto del programa nacional de cribado en Polonia, donde, con un seguimiento medio de 52.1 meses, los autores encuentran que una TDA menor del 20% se asoció de forma significativa al cáncer de intervalo, sin encontrar asociación con otros parámetros de calidad como son la tasa de intubación fecal ni con la experiencia del endoscopista (210). El hecho de que nuestra TDA sea superior también puede ser también debido en parte a que no consideramos sólo población de riesgo medio si no población sintomática o con antecedentes familiares, lo cual, por otra parte, en espera de la implantación del cribado de CCR poblacional, se aproxima más a la realidad de la práctica clínica habitual.

1.1.1 Proporción de adenomas avanzados

En nuestra serie, de 1111 pacientes a los que se les reseco un pólipo, 275 (24.8%) tenían adenomas avanzados con una tasa de detección de adenomas avanzados de 6.64%. A diferencia de la TDA, no existe un umbral establecido en la tasa de adenomas avanzados que varía del 4.3% al 7.9% según los estudios (211,212). Tampoco se ha definido una clara correlación entre la TDA y la tasa de detección de adenomas avanzados, ya que ésta última es muy variable incluso entre endoscopista con TDA aceptables (212). La prevalencia de adenomas avanzados en población de riesgo medio se estima en un 2.5-9.7% (182). En el estudio de ColonPrev, un ensayo clínico multicéntrico que tiene como objetivo comparar la estrategia de realización de una sola colonoscopia con la detección de SOH bianual con respecto a la reducción de mortalidad por CCR a los 10 años, se obtiene un 1.9% de pacientes con adenomas avanzados en el brazo de la colonoscopia (62). Una tasa muy inferior se obtiene en un

estudio árabe con tan sólo 0.5% de AA (IC del 95%: 0.2-0.7) de un total de 2654 colonoscopias (213).

En muchos estudios se analizan la tasa de neoplasias avanzadas, que incluyen tanto AA como CCR, sin diferenciar ambos grupos. En un estudio realizado en el seno del cribado poblacional en Polonia, se obtiene una tasa de neoplasias avanzadas del 7,1% (183). En estudios de población oriental de riesgo medio, la probabilidad de neoplasias avanzadas es del 5,4% (214). Lieberman et al analizan las colonoscopias de 3121 pacientes asintomáticos de los cuales 329 (10.5%) tienen neoplasias avanzadas. Hay que destacar que este estudio está realizado con veteranos del cuerpo militar (*Veterans Affairs*) con una mayoría de hombres (96.8%) que presentan mayor riesgo de AA (215).

Sin embargo, hay que remarcar que los estudios descritos se realizan en población asintomática de riesgo medio. Si consideramos sólo los individuos asintomáticos en los que se realiza la colonoscopia por antecedentes familiares de CCR en nuestra muestra, la proporción disminuye al 5.2%, muy similar al 5.7% descrito en otro estudio realizado en pacientes con antecedentes familiares de pólipos (216). En un importante estudio realizado con 141413 pacientes, se obtiene como la prevalencia de adenomas mayores de 9 mm aumenta con la edad o cuando la colonoscopia se realiza para evaluar sangrados gastrointestinales (manifestado en forma de anemia, SOH positiva o hematoquecia). De tal forma que en los pacientes varones de entre 60 y 69 años la prevalencia de pólipos mayores de 9 mm es del 12.9 % si la colonoscopia se realiza por anemia y del 7.8% si se realiza en un programa de cribado. Una diferencia similar se obtiene en mujeres del mismo rango de edad con un porcentaje de pólipos mayores de 9 mm del 9.4% vs 5.3 % si la colonoscopia se solicita por anemia vs cribado respectivamente (217).

1.1.2 Proporción de lesiones serradas

Con respecto a los pólipos serrados, en nuestro estudio se obtiene una proporción del 9.4% con respecto a los pólipos totales, con una tasa de detección de lesiones serradas del 2.6%. Al igual que ocurre en los adenomas avanzados, no existe una referencia en la tasa de detección de lesiones serradas. Se ha sugerido que, cuando la TDA en la población es del 20%, la tasa de lesiones serradas debería ser del 4.5% (218) pero el valor varía según los estudios del 2 al 8% (219,220). En un reciente metaanálisis de nueve estudios que incluye un total de 34084 pacientes, se obtiene una prevalencia de pólipos serrados del 5.6 al 28.7%. En el análisis combinado la prevalencia fue del 15.6% (IC del 95%, 10.3–22.9%) (221).

Hay que resaltar que en nuestra muestra no hemos incluido todos los pólipos hiperplásicos si no sólo los localizados en el colon derecho o los mayores de 10 mm. Por otra parte, los pólipos serrados pueden pasar más desapercibidos por su morfología plana y coloración pálida. Se han evaluados distintos factores que pueden influir en la detección de lesiones serradas. La calidad en la preparación no tiene el mismo impacto en la detección de los pólipos serrados como la tiene en los adenomas. Esto se demuestra en un estudio de registro americano donde la preparación subóptima no estuvo asociado con una menor tasa de detección de pólipos serrados proximales (OR 0.75; IC del 95%; 0.31-1.8) (222). Los endoscopios de alta definición tampoco mejoran la tasa de detección de pólipos serrados proximales (223). La utilización de endoscopios de imagen de banda estrecha o Narrow-band imaging (NBI) obtuvieron resultados prometedores en la detección de lesiones serradas en el seno de poliposis serrada, pero un estudio multicéntrico posterior del mismo grupo no confirmó este beneficio (224). Sin embargo el tiempo de retirada y el uso de cromoendoscopia sí aportan superioridad

en la identificación de estas lesiones. El mayor tiempo de retirada aumenta un 1.12 la detección de pólipos serrados (225). En un estudio multicéntrico alemán se obtiene que el uso de cromoendoscopia aumenta la detección de lesiones serradas de forma significativa (46.2% vs 29%, $p < 0,001$) (226). Actualmente existen dos ensayos clínicos que están evaluando el uso de cromoendoscopia en la detección de lesiones serradas proximales en pacientes con SOH positiva. En nuestro centro no está disponible aún el uso de cromoendoscopia, lo cual pudiera contribuir a una menor tasa de detección de lesiones serradas.

Como veremos posteriormente, los pólipos serrados grandes o proximales tienen especial importancia por su asociación con neoplasia avanzada. Si consideramos sólo los pólipos serrados proximales al ángulo esplénico, se obtiene un porcentaje de 7.4% de todos los pacientes con pólipos, que es parecido al obtenido en el metaanálisis de Gao et al. donde varía del 3.7 al 12.2% (221). Un 2.3 % de los pacientes de nuestra muestra presentaban pólipos serrados mayores de 10 mm, proporción parecida a la obtenida en esta revisión (0.3 al 2.6%) (221). En el estudio español de ColonPrev un 6.5% y un 1.8% tenían pólipos serrados proximales o grandes respectivamente, con un 20.8% de pólipos serrados totales (227)

1.2 Características clínicas

1.2.1 Características demográficas

a) Edad

En nuestro trabajo la edad media de presencia de AA o LS fue de 65.7 años, sin diferencias significativas con respecto a los pacientes con pólipos no avanzados (64.3

años, $p= 0.098$), pero con edad más precoz en los pacientes con LS. Gran parte de los estudios publicados sobre AA o LS están realizados en población de cribado, por lo tanto, con tramos de edad comprendidos entre los 50 y 70 años, lo que dificulta la precisión de la edad media en la población general, tanto asintomática como sintomática. La edad media de los AA fue de 67.5 años, algo superior a la obtenida en el estudio de Lieberman realizado con varones asintomáticos, (65.1 años) (215). La edad es un factor importante porque se asocia a mayor prevalencia tanto de CCR como de AA. En un estudio para evaluar un modelo de predicción de neoplasias colorrectales avanzadas, los pacientes con edad comprendida entre los 60-66 años tienen un riesgo mayor que los de edad comprendida entre los 40-49 años (OR 3.14, IC del 95%: 2.40-4.12, $p< 0,001$) (183). En otro estudio realizado con el mismo objetivo, se obtiene que el riesgo se incrementa por cada década de edad cumplida (OR 1.34, IC 95%: 1.06-1.67; $p=0,008$) (228). La edad media al diagnóstico de las lesiones serradas en nuestro trabajo fue de 61.1 años, muy parecido a lo descrito en la literatura que la sitúa en los 59 años para los PH, 63 años para los AST y 62 años para los ASS (229).

b) Sexo

Tanto los pólipos no avanzados, como los AA fueron más frecuentes en hombres que en mujeres, lo que coincide con lo descrito en la literatura. En el estudio de Kaminski, se obtiene que las neoplasias colorrectales avanzadas son más frecuentes en hombres (9.9%) que en mujeres (7.1%) (OR: 2,14; IC del 95%:1,71-2,67, $p< 0,001$) (183). Del mismo modo, en otro estudio que evalúa un modelo para predecir cualquier tipo de neoplasia colorrectal (adenomas, adenomas avanzados o CCR) se obtiene un mayor riesgo en hombres que en mujeres (OR: 1.8; IC del 95%: 1.5-2.2; $p< 0,001$) (214). También, las neoplasias colorrectales avanzadas proximales son más frecuentes en

hombres que en mujeres (OR: 1.3; IC del 95%, 0.91-1.85) (230). De hecho en un estudio se afirma que el sexo masculino es un predictor más fuerte que la SOH positiva en la detección de adenomas o AA (231). Así mismo, la probabilidad de displasia es menor en mujeres (OR: 0.6; IC del 95%, 0.46–0.78; $p=0.03$) (232). También difieren en la morfología. En un estudio prospectivo de población asintomática se obtiene que los adenomas mayores de 6 mm no polipoides fueron más frecuentes entre mujeres que entre hombres (OR: 2.49; IC del 95%, 1.08-5.75; $p=0,03$). Eso es importante porque pudiera justificar en parte que los cánceres de intervalo fueran más frecuentes en mujeres que en hombres (233).

Sin embargo, en nuestra muestra, las LS también son más frecuentes en los hombres. Esto difiere con lo descrito en la literatura ya que, a diferencia de los adenomas, los pólipos serrados no parecen ser más frecuentes en hombres. Varias series endoscópicas han demostrado que los pólipos serrados son al menos tan frecuentes en hombres como en mujeres, representando éstas del 50-63% de las LS detectadas (234,235). En un estudio realizado con 2167 pacientes, la tasa de detección de adenomas fue mayor en hombres que en mujeres (31% vs 20%, $p<0,001$) en todos los segmentos intestinales. Sin embargo, no hubo diferencias en la detección de pólipos serrados sésiles (1,8% vs 2,1%, $p=0,84$) (219). No obstante, las mujeres tienen pólipos serrados más avanzados (con displasia o carcinoma invasivo) que los hombres (235).

c) Raza

La raza también es un factor importante. La incidencia y mortalidad por CCR es mayor en la raza negra que en la blanca. Del mismo modo, parece existir también diferencias raciales en el riesgo de desarrollo de pólipos. En un estudio americano prospectivo realizado con más de 300000 pacientes sometidos a cribado poblacional, el riesgo de

presentar pólipos mayores de 9 mm fue mayor en la raza negra que en la blanca, pero ésta mayor que en la hispánica (5.1% vs 6.7%; IC del 95%, 0.70-0.79) (236).

En nuestra muestra la mayoría de los pacientes son de raza caucásica, mientras que sólo dos pacientes (0.5%) era de raza asiática y ninguno de raza negra. La mayoría de los pacientes habían nacido en España (95%). Sin embargo, cabe destacar que entre los individuos de nacionalidad extranjera, la mayor parte (38%) procedían de América central o del Sur, sin ser éste el principal origen de la inmigración. Según un informe de población extranjera empadronada en la comunidad de Madrid, elaborado por la consejería de asuntos sociales en junio del 2014, la población extranjera supone un 13.7% de la población total, siendo Rumanía el principal país de origen (23.56%). En nuestra área de influencia, un 10-15% de la población es extranjera y coincide que Rumanía es la nacionalidad más frecuente (237), sin embargo en nuestra muestra sólo un 15% de los pacientes extranjeros procedían de dicho país, lo que podría reflejar una influencia racial y geográfica.

1.2.2 Antecedentes personales

a) Hábito tabáquico

El hecho de que los adenomas, al menos los convencionales, sean más habituales en hombres pudiera estar justificado en parte porque los hombres comparten con más frecuencia otros factores de riesgo como es el tabaco. En nuestra muestra menos de la mitad de los pacientes presentan o habían presentado hábito tabáquico. Esto difiere con la mayor parte de los estudios en los que el tabaco constituye un factor de riesgo. En el estudio anteriormente mencionado de veteranos del cuerpo militar, el tabaco representó un claro factor de riesgo de neoplasias avanzadas (OR: 1.85; IC del 95%, 1.16-2.35) (215). Además el riesgo parece aumentar cuanto mayor sea el número de cigarrillos

fumados al día (OR: 1.05 si es menor de 10 y OR 1.60 si es más de 20 cigarros/día) (183) y puede afectar al desarrollo de cualquier tipo de neoplasia colorrectal (incluyendo tanto los adenomas como los AA o CCR) (214). También se asoció el tabaco al desarrollo de adenomas planos (233), tanto convencionales como AA (OR: 2.81; IC del 95%, 1.08-7.30) (238). Con respecto a los pólipos serrados, en un estudio realizado para evaluar un modelo de predicción de pólipos serrados grandes, proximales o con displasia, se obtiene el tabaco como factor predictivo (OR: 2.2; IC del 95%: 1.4-3.6) (239).

b) Consumo de AINEs

Por el contrario el consumo de AINEs parece ser un factor protector en el desarrollo de neoplasias avanzadas (240). De hecho, en nuestra muestra, la mayor parte de los pacientes no tomaban AINEs de forma habitual, lo cual se confirma tanto en los pacientes con CCR asociado como en los pacientes sin CCR asociado.

c) Antecedentes de CCR

En nuestro trabajo un 8% de los pacientes tenían antecedentes de CCR con una media de tiempo de seguimiento de 2.8 años desde el diagnóstico del tumor. Destaca que la edad media al diagnóstico del CCR fue superior que la edad media al diagnóstico de los AA o LS, lo cual explica, en parte, la historia natural de estas lesiones. El propio CCR constituye un factor de riesgo de desarrollo de lesiones metacrónicas como veremos más adelante.

d) Antecedentes de colonoscopias

Con respecto al antecedente de realización de colonoscopia previa, casi un 35% de los pacientes ya se habían realizado al menos una colonoscopia antes, siendo más frecuente

entre los pacientes con lesiones serradas, con una media de 2.1 colonoscopias por paciente. Destaca que la media de adenomas avanzados es superior en la primera colonoscopia. Esto pudiera explicarse porque la presencia de AA en una colonoscopia basal sirve como alerta e intensifica la vigilancia en este tipo de pacientes.

También llama la atención la presencia de AA en las colonoscopias de vigilancia que se han realizado con poco más de dos años, planteándose si es suficiente el intervalo propuesto en las guías o si las colonoscopias realmente protegen del riesgo de desarrollar AA. El impacto de la frecuencia de las colonoscopias en el CCR no está claro. En un estudio multicéntrico se encuentra que el riesgo de AA en los pacientes con una frecuencia moderada de colonoscopias (2-3 veces en los 5 años previos) o frecuencia alta de colonoscopias (> 4 en los últimos 5 años) fue de 0.33 (IC del 95%, 0.14-0.81) y del 0.21 (IC del 95%, 0.02-1.60) respectivamente comparado con los pacientes con colonoscopias infrecuentes (una o ninguna en los últimos 5 años). Por lo tanto, aunque las colonoscopias frecuentes aportan un efecto protector de riesgo de AA, el beneficio se consigue con una frecuencia moderada de colonoscopias, ya que la frecuencia alta aporta una reducción del riesgo adicional relativamente baja (241). Así mismo, es importante evaluar qué factores influyen en la presencia de AA en las colonoscopias de vigilancia, como más adelante detallaremos.

1.2.3 Antecedentes familiares

Clásicamente se ha considerado que los pacientes con antecedentes familiares de CCR tienen mayor prevalencia de adenomas en la colonoscopia basal y mayor riesgo de adenomas avanzados o múltiples. El National Polyp Study encontró que el riesgo de desarrollar adenomas avanzados durante la vigilancia en la población de cribado aumentaba en individuos mayores de 60 años que tuviera alguno de los padres con CCR

(164). Sin embargo estudios posteriores no han confirmado que la tasa de AA esté influenciada por la historia familiar de CCR (185,242). Por ello, la guía Europea no recomienda una vigilancia postpolipectomía diferente para los pacientes con antecedentes familiares de CCR, a menos que se sospeche un síndrome hereditario (NE III, GR B) (243). Estas recomendaciones concuerdan con los resultados de nuestro estudio. De los pacientes incluidos con AA o LS, sólo una tercera parte tenían antecedentes familiares de CCR, la mayoría de primer grado, y un 30% cumplían criterios de Bethesda.

1.3 Características endoscópicas

1.3.1 Motivo de indicación

Nuestra muestra no se centra en la población de riesgo medio, sino que es extensible al resto de la población tanto sintomática como asintomática. De hecho, en la mayor parte de los pacientes se solicitó la colonoscopia en base a algún síntoma o signo guía. Hay que resaltar que la mitad de los pólipos serrados fueron diagnosticados en pacientes asintomáticos, con diferencias significativas con respecto a los AA. Esto se relaciona con la propia morfología y localización de los pólipos serrados, más frecuentemente planos o sésiles y localizados en el colon derecho, lo cual los hacen menos sintomáticos. Ello dificulta aún más su identificación y justifica que sea una de las principales causas de CCR de intervalo.

1.3.2 Grado de limpieza colónica

Uno de los factores más importantes en una colonoscopia de calidad es la preparación, de tal forma que una limpieza inadecuada se ha asociado una posible causa de los CCR

de intervalo y limita la eficacia de la endoscopia en los programas de cribado. Además una buena preparación mejora la tasa de detección de lesiones premalignas, disminuye el tiempo de exploración y las complicaciones. Por lo tanto deben extremarse las medidas destinadas a obtener una adecuada limpieza colónica. La guía de práctica clínica de calidad en la colonoscopia de cribado recomienda que la preparación debe ser buena o excelente en al menos el 90% de las exploraciones (172). En nuestra muestra, la preparación sólo fue adecuada en el 65% de los pacientes, lo cual constituye una oportunidad de mejora en la que se está trabajando, insistiendo en la adecuada adherencia a la preparación así como en el posible cambio de preparado de solución evacuante. Si bien, esto no parece que haya disminuido la detección de adenomas como hemos visto anteriormente. Del mismo modo, en otro estudio se refleja ausencia de diferencias significativas en la tasa de detección de adenomas o pólipos serrados entre las colonoscopias con preparación óptima o regular. Sin embargo la tasa de detección de adenomas proximales fue menor en las colonoscopias con mala preparación (OR 0.45; IC del 95%: 0.24-0.84. $p < 0,01$) (244).

1.3.3 Demora en la realización de la colonoscopia

Con respecto a la demora en la realización de la colonoscopia, ésta fue de 121 días. Este valor difiere mucho de la media obtenida en la realización de colonoscopia en los pacientes con diagnóstico final de CCR durante el año 2012 en nuestra unidad que fue de 37.3 días (20 días si fue sin sedación con anestesista)(245). La Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud, en la actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del 22 de Octubre del 2009, establece en su objetivo 12 que en los pacientes con sospecha fundada de cáncer de mama y colorrectal, se debe iniciar el proceso de confirmación diagnóstica en los 15 días siguientes al establecimiento de la

sospecha (246). Hay que destacar que hasta un 39% de las colonoscopias se realizaron en pacientes asintomáticos y, que la demora fue significativamente menor (82.8 ± 97.9 días, $p < 0.001$) en pacientes sintomáticos. Por otra parte, cuando se solicitó por síntomas, el más frecuente fue la rectorragia, síntoma tan frecuente como inespecífico. Finalmente, durante una parte del periodo del estudio, todas las colonoscopias con sedación eran llevadas a cabo por anestesista, con necesidad de realizar pruebas complementarias previas y valoración previa en consulta de anestesia, lo cual conllevaba mucha más demora.

1.4 Características de los pólipos

1.4.1 Características generales

a) Localización

En nuestra muestra, la localización más frecuente, tanto en los pólipos no avanzados como en los adenomas avanzados, fue el colon distal. Sin embargo, las lesiones serradas predominaron en el colon proximal. Nuestros datos coinciden con el estudio realizado por Lucendo et al., donde la localización de los adenomas en general y la de los AA fue mayor en el colon izquierdo que en el colon derecho (20.8% vs 18.1%, $p=0,18.$) (247). Del mismo modo en otros estudios se obtiene que el grado de displasia es mayor en los pólipos localizados en el colon izquierdo que en el derecho (156,248). Sin embargo, otros trabajos reflejan una tasa de detección de adenomas mayor en el colon proximal (219,249).

Con respecto a las lesiones serradas un 63.2% fueron incluidas por ser PH localizados en el colon derecho, lo que aumenta la frecuencia en esta localización. Si excluimos

estos, también el colon distal hubiera sido la localización más frecuente. A excepción de los ASS, los AST y los PH suelen localizarse en el colon izquierdo, lo que concuerda con nuestros resultados (223). No obstante, en las mujeres la localización proximal de las LS puede ser más frecuente que la distal (219).

b) Morfología

En nuestra muestra, la mayor parte de los pólipos eran lesiones polipoideas sésiles (61.4%) mientras que una minoría eran no polipoides. Esta distribución es la que se suele dar en los adenomas convencionales, donde la mayoría son sésiles o planos, un 5-10% pediculados y <1% lesiones deprimidas (223). Algunos estudios demuestran que los pólipos planos tienen una histología más avanzada si se comparan con las lesiones polipoideas del mismo tamaño (250). Esto puede ser explicado porque las lesiones no sobrelevadas son más difíciles de detectar y son objeto de colonoscopias falsamente negativas. En el National Polyp Study los pacientes con uno o más adenomas planos no tuvieron mayor riesgo de AA metacrónicos que los pacientes con adenomas polipoideos (164). Con respecto a las lesiones serradas destaca que un 90.4% son sésiles, con diferencias significativas con respecto a los AA. A excepción de los adenomas serrados tradicionales, los pólipos hiperplásicos y los adenomas serrados sésiles tienen morfología sésil o plana, lo cual dificulta su identificación durante una exploración y contribuye a ser causa de CCR de intervalo.

c) Número de pólipos

La multiplicidad de adenomas es el factor predictivo más consistente en la detección de AA o CCR en el seguimiento. En nuestra serie, un 51.3% de los pacientes con AA tenían 3 o más adenomas sincrónicos, porcentaje estadísticamente superior al de las

lesiones serradas y los pólipos no avanzados. Así mismo destaca que tanto la presencia de AA sincrónicos como el tamaño de los pólipos sincrónicos fue mayor en los AA que en las LS. De hecho, un 26.2% de los pacientes con AA presentaban AA sincrónicos cifra muy parecida a la obtenida en otro estudio donde el 30% de pacientes con AA tenían al menos un AA sincrónico (251). Esto es importante pues en dos metaanálisis se obtiene que el riesgo de desarrollar neoplasia avanzada durante el seguimiento es dos veces superior para los pacientes con 3 o más adenomas en la colonoscopia inicial (184,185).

d) Tratamiento del pólipo

Al ser los pólipos considerados como lesiones premalignas, está indicada su resección cuando se identifiquen. El tratamiento de elección es la polipectomía endoscópica, pero está descrito que en un 2-10% de los pólipos se debe recurrir al tratamiento quirúrgico, normalmente debidos a limitaciones técnicas, pólipos de difícil acceso, sésiles o de gran tamaño (252). En nuestro estudio, el tratamiento de los adenomas avanzados o lesiones serradas fue en su mayoría el tratamiento endoscópico. Sólo en 14 pacientes (3.7%) se tuvo que realizar tratamiento quirúrgico por no ser resecables endoscópicamente.

1.4.2 Características histológicas

1.4.2.1 Adenomas avanzados

Doscientos setenta y cinco (24.8%) de los pacientes tenían adenoma avanzado en base a algún criterio de los descritos anteriormente que define esta entidad. Vamos a describir la contribución de cada uno de ellos.

a) Tamaño

La mayoría (68%) fueron incluidos por tamaño igual o superior a 10 mm. Esto es importante porque varios estudios observacionales demuestran que el tamaño del pólipo predice la detección de adenomas avanzados (243). En un metaanálisis que incluye 9167 individuos, se obtiene como los pacientes con adenomas de 10-19 mm en la colonoscopia inicial tienen un riesgo dos veces superior de desarrollar neoplasia avanzada comparado con los que tienen adenomas menores de 5 mm (15.9% vs 7.7%; OR: 2.27; IC del 95%, 1.84-2.78). Si el pólipo mide 20 mm o más el riesgo aumenta al 19.3% (OR; 2.99; IC del 95%:, 2.24-4) (185). En otro metaanálisis de cuatro estudios que incluye un total de 20562 pacientes, se detectaron AA en el 5.6% correspondiendo a pólipos diminutos (≤ 5 mm), pequeños (6-9 mm) y grandes (≥ 10 mm) en el 4.6%, 7.9 y 87.5% respectivamente. Basados en estos resultados, un umbral de 6 mm en el tamaño del pólipo detectaría el 95% de los pacientes con AA y un umbral de 10 mm identificaría el 88% de los AA (253). La importancia de los adenomas avanzados pequeños lo vamos a detallar posteriormente.

b) Componente vellositario

En nuestra muestra, 142 pacientes con AA (51%) fueron incluidos por presentar este rasgo histológico. En un metaanálisis antes referido, en el análisis univariante se obtiene que los pacientes con adenomas tubulovellosos o vellosos tienen mayor riesgo de presentar neoplasia avanzada durante el seguimiento si lo comparamos con los adenomas tubulares (16.8% vs 9.7%; OR ajustada 1.28; IC del 95%, 1.07-1.52). Sin embargo este resultado se atenúa en el análisis multivariante (185). En otro metaanálisis y revisión sistemática no hubo diferencias en la incidencia de AA a los 3 años en los pacientes con adenomas tubulares, tubulovellosos o vellosos (184). Sin embargo,

Lieberman et al encontraron que el riesgo relativo de desarrollar neoplasia avanzada a los 5 años de una colonoscopia inicial era de 6.05 (2.48–14.71), si el adenoma basal contenía elementos vellositarios y del 6.87 (2.61–18.07) si el adenoma basal tenía DAG (254). Por todo ello, el componente vellositario se incluye como rasgo para considerar a un adenoma como avanzado.

c) Displasia de alto grado

En nuestra muestra, sólo 28% de los pacientes con AA fueron incluidos por presentar DAG. La importancia de la DAG queda reflejada en el metaanálisis de Saini et al. en el cual, los pacientes con adenomas con DAG en la colonoscopia inicial, tiene mayor riesgo de recurrencia de AA (RR: 1.84, IC del 95%, 1.06-3.19) (184). También, en otro metaanálisis la presencia de DAG se asoció a riesgo de neoplasia avanzada metacrónica (OR: 1.77; IC del 95%, 1.41-2.22). Sin embargo, la DAG no fue un factor independiente de desarrollo de neoplasia avanzada cuando se ajusta por tamaño o histología (OR: 1,05; IC del 95%, 0.81-1.35) (185). Del mismo modo, en un estudio español realizado con 77 pacientes con AA con o sin DAG, la probabilidad de desarrollar CCR o AA fue similar en ambos grupos (rango logarítmico, $p=0,47$; índice de Breslow, $p=0,58$) (255). Por ello, aunque la DAG sea un factor de riesgo de presentar neoplasia avanzada durante el seguimiento, no supone un riesgo adicional.

Los tres componentes se presentaron en 40 pacientes (14%) y veintiún pacientes (8%) fueron incluidos por presentar carcinoma in situ.

1.4.2.2 Lesiones serradas

Con respecto a las lesiones serradas, se han incluido sólo los pólipos hiperplásicos mayores de 10 mm o situados en el colon derecho así como todas las lesiones serradas

no hiperplásicas (que incluyen los ASS y los AST). Los PH son las lesiones serradas más frecuentes. Aunque los PH se han considerado clásicamente de bajo riesgo, todos los adenomas distales, incluidos los PH, se asocian con riesgo de presentar lesiones serradas proximales. Además, otras características de “riesgo” en los PH son la localización proximal y si superan los 10 mm (166). De hecho, se considera que los PH mayores de 10 mm y proximales deberían seguir las mismas recomendaciones de vigilancia que los ASS (223). De ahí que en nuestro estudio hayamos incluido sólo los PH que cumplen estos criterios. A pesar de no incluir todos los pólipos hiperplásicos, en nuestra serie la mayor parte de las lesiones serradas (78.8%) siguen siendo los pólipos hiperplásicos, de los cuales la mayoría fueron incluidos por estar en colon derecho. En nuestro centro no existe un criterio de distinción entre los patólogos dentro de las lesiones serradas y, aunque en los últimos años, el reconocimiento y la clasificación de las lesiones serradas podría suponer un cambio en la reclasificación de estas lesiones, para el objetivo principal del estudio se ha considerado incluir dentro de las lesiones serradas tanto los AST como los ASS, diferenciando estos de los PH. La importancia de las lesiones serradas grandes y proximales se discutirá en otro apartado.

1.4.3 Valor del CEA

Se ha evaluado si la determinación sérica del antígeno carcinoembrionario (CEA), marcador conocido de patología colorrectal maligna, se asocia al riesgo de pólipos. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes (96%) el valor fue normal. Entre los que estaba elevado, la mayoría estaban asociados a CCR sincrónicos o pudiera ser atribuido al hábito tabáquico, por lo que la determinación del CEA no se considera un marcador útil en la predicción de pólipos. Esta conclusión coincide con dos estudios previos (256,257).

1.5 Características del CCR asociado

Como veremos más adelante, un paciente con CCR que tenga un AA o LS sincrónico puede tener un mayor riesgo de desarrollar neoplasias colorrectales durante el seguimiento. Por otra parte, un paciente con CCR que desarrolle AA durante la vigilancia se podría beneficiar de un seguimiento más intensivo. De ahí, que en nuestro estudio hayamos incluido tanto a pacientes con CCR sincrónicos como pacientes con antecedentes de CCR.

Se ha obtenido que un 17% de los pacientes con AA/LS y un 13.3% de los pacientes con pólipos no avanzados tenían CCR asociado (sincrónico o anterior). Dentro de los pacientes con AA/LS, la localización del tumor más frecuente fue en el colon distal, donde el segmento más habitual fue el sigma (33.3%) seguido del recto (27.3%). Esta distribución es muy parecida la obtenida en los CCR, asociado o no a pólipos, diagnosticados durante el año 2012 en nuestro centro, donde la localización más frecuente fue también en sigma (40.7%), seguida de la de recto (25.2%) (245). Nuestros datos difieren de otro estudio español donde el recto fue la ubicación más frecuente seguida de la de sigma (258). Con respecto al estadio, destaca que la mayor parte tenían un estadio inicial y que sólo un 6% de los pacientes con AA/LS y un 9.5% de los pacientes con pólipos no avanzados, tenían metástasis en el momento del diagnóstico. Entre los pacientes sintomáticos, el porcentaje de metástasis a distancia fue menor que en los asintomáticos, aunque sin alcanzar diferencias significativas. No obstante el porcentaje de metástasis a distancia en los CCR asociado a adenomas es mucho inferior al 19.3% de todos los CCR diagnosticados durante el 2012 que presentaron metástasis (245) y al 20% descrito en la literatura(1). El estadio es el factor más importante que marca el pronóstico en el CCR, por lo que un menor estadio implica una mayor

supervivencia. No hemos encontrado datos en la literatura que estudien el pronóstico en pacientes con CCR y adenomas. La asociación de CCR con adenomas podría ser la consecuencia de cambios moleculares específicos que aporten una aparente ventaja en la supervivencia. De hecho, se ha descrito que la multicentricidad tumoral, definida como el riesgo de presentar una neoplasia colónica, ya sea adenoma o carcinoma después de detectar una lesión colorrectal, podría representar formas de baja penetrancia de síndrome de Lynch(259). Por otra parte, también se ha descrito que los tumores sincrónicos suelen asociarse con más frecuencia a adenomas(260). En ambos casos, tanto en el síndrome de Lynch como en los tumores sincrónicos, el pronóstico del CCR suele ser mejor que el convencional, lo que implicaría mecanismos moleculares similares.

2. ANÁLISIS COMPARATIVO

2.1 Factores asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pólipos

2.1.1 Factores asociados a la presencia de carcinoma invasivo en adenomas avanzados y lesiones serradas

Las estrategias de vigilancia anteriormente comentadas se basan en el riesgo que existe, una vez desarrollado la lesión colorrectal, de presentar neoplasias sincrónicas o metacrónicas, ya sean adenomas o carcinomas. Esta situación conocida como multicentricidad tumoral es relativamente frecuente pero es de especial relevancia en los adenomas avanzados o determinadas lesiones serradas por su mayor riesgo de transformación maligna. Aunque varios estudios han descrito factores asociados a la presencia de múltiples lesiones en pacientes con adenomas y se han descrito factores relacionados con la presencia de CCR y neoplasias colorrectales sincrónicas, no hemos encontrado ningún trabajo que se centre en los AA o LS de mayor riesgo.

Así pues, el objetivo principal del presente trabajo es identificar aquellos factores asociados a la presencia sincrónica o previa de carcinoma invasivo en pacientes con AA o determinadas LS.

En nuestro estudio se obtiene que el sexo masculino (OR: 8.6, IC del 95%: 1.1-67.9; $p=0.041$) y la edad (OR 1.15, IC del 95% 1.1-1.3, $p=0.02$) se comportan como factores independientes asociados a la presencia de CCR en pacientes con AA o LS. En un estudio multicéntrico español en el que se estudia la presencia de adenomas o CCR sincrónicos en pacientes con CCR, se obtiene que un 33% presentaron lesiones sincrónicas, de los cuales, la mayor parte fueron adenomas, sin identificar claramente cuáles fueron AA. En el análisis multivariante se refleja cómo el sexo masculino fue

una variable independiente asociado al riesgo de neoplasia sincrónica (OR 1,95; IC del 95%: 1.43-2-65). Así mismo se obtiene una edad más avanzada en los pacientes con neoplasias sincrónicas (70 vs 69, $p=0.07$) (259). En dicho estudio, también se encuentra una asociación significativa con el antecedente de adenomas (OR 3,39, IC del 95% 1.58-7.31) que no se obtiene en nuestra muestra. En otro estudio español realizado con 384 pacientes con CCR, 208 presentaron al menos un adenoma sincrónico, de los cuales un 42.9% fueron adenomas avanzados. Los CCR distales se asociaron con mayor frecuencia de pólipos distales, pero un 17% presentaron lesiones sincrónicas en el colon proximal. Como veremos más adelante, en nuestro trabajo no hubo asociación con la localización del CCR. Al igual que en nuestro estudio los factores asociados fueron la edad y el sexo masculino, además de los antecedentes de pólipos y el carácter obstructivo del tumor (261). Tras analizar participantes de un programa de cribado, Yamaji et al. encuentran que la incidencia de lesiones colorrectales avanzadas es mayor en hombres de edad avanzada y con lesiones avanzadas iniciales (262). Como hemos comentado anteriormente la edad y el sexo masculino también se asocian a multicentricidad en los adenomas así como en los CCR sincrónicos. Los factores asociados a CCR sincrónico han sido más estudiados. Comparten con los resultados de nuestro estudio el predominio en el sexo masculino, pero además destaca su mayor frecuencia en colon proximal, el componente mucinoso y su asociación más frecuente con adenomas, enfermedad inflamatoria intestinal o síndromes hereditarios como el síndrome de Lynch o las poliposis adenomatosas (260).

Los resultados de nuestro estudio son importantes ya que las estrategias de vigilancia tanto después de la cirugía de una neoplasia colorrectal como de la polipectomía, no incluyen ni el sexo ni la edad como factores de mayor riesgo. La guía Americana de

vigilancia postpolipectomía recomienda suspender la vigilancia a partir de los 85 años y recomienda valorar continuar en los pacientes de edades comprendidas entre los 75 y 85 años en función de comorbilidad y hallazgos de la colonoscopia inicial, siempre que el beneficio supere al riesgo (178). Del mismo modo, la guía Europea recomienda finalizar la edad de vigilancia a los 75 años si bien el continuar con la misma habrá que valorarlo de forma individualizada (243). Ninguna de las dos guías realizan diferencias en cuanto al sexo. Dado los resultados obtenidos en nuestro estudio, sería recomendable valorar intervalos de vigilancia más estrechos en varones mayores de 65 años mediante estudios multicéntricos prospectivos dirigidos a tal fin.

Otro aspecto relevante de nuestro trabajo es que de los 107 pacientes con antecedente de CCR que han desarrollado pólipos, un 29% presentaron AA en el seguimiento, con una media de tiempo transcurrido desde el diagnóstico del CCR a la lesión metacrónica de 2.8 años. Pero además destaca que el tiempo medio de desarrollo de AA es significativamente menor en los pacientes con antecedentes de CCR que con los pacientes sin antecedentes de CCR.

Se ha descrito que el propio CCR constituye un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones metacrónicas, de tal forma que un 48% y un 4% de los pacientes con CCR pueden desarrollar adenomas y CCR metacrónicos respectivamente (259). En un estudio español realizado para evaluar el riesgo de lesiones metacrónicas en pacientes con CCR, un 42.4% presentaron adenomas y un 6.3% AA con una media de seguimiento de 48 meses. Los factores independientes asociados fueron la localización distal del CCR y la presencia de adenomas y AA sincrónicos (263). En otro estudio realizado con 1049 pacientes intervenidos de CCR, un 4.4% de los pacientes presentaron AA o cáncer durante el seguimiento a 3 años. La edad, el sexo masculino y la presencia de adenomas

sincrónicos, múltiples o avanzados, fueron los factores de riesgo asociados (264) Otro trabajo obtiene un 7.8% de AA metacrónicos en pacientes intervenidos de CCR seguidos durante cinco años, siendo en este caso los factores asociados la edad y la presencia de AA sincrónicos avanzados, pero no lo fueron los no avanzados (265). En otro reciente trabajo la edad, el sexo masculino y la localización izquierda del CCR fueron factores asociados al desarrollo de lesiones metacrónicas avanzadas (266).

Pero nuestros resultados reflejan además un desarrollo más precoz de estas lesiones. Como veremos más adelante, la presencia de AA o LS no detectados en colonoscopias previas o recurrentes puede ser explicada por varios factores. Sin embargo, el hecho de que el tiempo transcurrido desde la última colonoscopia o polipectomía sea menor en los pacientes con AA o LS con antecedente de CCR podría ser indicativo de que estos pacientes pudieran tener una carcinogénesis acelerada que predisponga al desarrollo de pólipos de forma más precoz y un crecimiento más rápido. No hemos encontrado estudios que evalúen este aspecto. En un trabajo realizado a partir de pacientes que han presentado un CCR temprano (sin afectación ganglionar ni metastásica), se comprueba que casi la mitad de los pacientes que desarrollaron AA lo hicieron durante los cinco primeros años, y, de estos un 50% desarrolló CCR metacrónico (267).

Hasta ahora, la carcinogénesis acelerada se había descrito en pacientes con síndromes hereditarios como el síndrome de Lynch donde el número de pólipos es similar al de la población general pero son de mayor tamaño y presentan un crecimiento rápido a carcinoma invasivo en menos de 3 años(268). En nuestro estudio de los cuatro pacientes con síndrome de Lynch ninguno tenía antecedente de CCR, por lo que la presencia de síndrome de Lynch no influye en los resultados obtenidos.

Las causas moleculares de la multicentricidad son desconocidas. Se ha sugerido que podrían representar formas de baja de penetrancia de síndrome de Lynch. También podría ser consecuencia de mutaciones de otros genes implicados en la apoptosis, proliferación y/o reparación de ADN que causen una alteración en el crecimiento o proliferación celular. Finalmente, no se puede descartar que sea producido por una interacción de factores ambientales y factores genéticos que confieran una mayor predisposición a la multicentricidad.

Así mismo, otros factores asociados a CCR en el análisis univariante son la presencia de AA sincrónicos y pólipos sincrónicos de mayor tamaño. Esto mismos resultados se obtienen en un estudio realizado con más de 10000 pacientes en el que el sexo masculino, la edad y los adenomas mayores de 10 mm fueron factores predictivos de CCR (269). Estos datos indican una predisposición a la multicentricidad y, por lo tanto, identifican a pacientes con mayor predisposición a desarrollar lesiones avanzadas, como se describe en la literatura. En el metaanálisis de Saini et al, estas mismas variables, el tamaño y el número de adenomas en la colonoscopia inicial, fueron los factores de riesgo asociados más comunes a la presencia de AA recurrentes (184). En otro estudio se demuestra que la presencia de 3-4 hallazgos de riesgo (como es cualquier componente de AA o ≥ 3 adenomas) confiere un riesgo superior de presentar otra neoplasia avanzada durante el seguimiento (OR: 3.29, IC del 95%: 1.5-7.01) (270). El tamaño de los pólipos sincrónicos también influye, como se objetiva en otro estudio en el que los pacientes con más de 4 adenomas, con al menos uno mayor de 10 mm, tienen un 35% de posibilidad de tener al menos una neoplasia avanzada a los 3.5 años de seguimiento (271).

Desde el punto de vista histológico, se obtiene que las lesiones serradas no hiperplásicas se asocian con más frecuencia a la presencia de CCR que los PH localizados en colon derecho o grandes. Al igual que en nuestro trabajo, Zhu et al encontraron un mayor riesgo de CCR en los ASS o AST comparados con los PH (OR: 6,194; IC del 95%: 1.87-20.5, $p=0.003$) (272). Como veremos más adelante, los pólipos serrados grandes o proximales se asocian a una mayor probabilidad de neoplasias avanzadas sincrónicas (221), pero la asociación con CCR ha sido menos estudiada, ya que muchos estudios no diferencian los AA del CCR dentro de las neoplasias avanzadas y, en la mayoría no encuentran asociación significativa, en posible relación a la baja proporción de CCR en población de riesgo medio con la que se realizan estos estudios. Así, en un reciente metaanálisis no se encontró asociación significativa entre pólipos serrados y CCR (OR= 1.52; IC del 95%: 0.70-3.28) (221). Sin embargo, el estudio de Hiraoka et al, realizado con población sintomática, se obtiene que la presencia de pólipos serrados grandes (> 10 mm) fue el factor predictivo más importante de CCR (OR: 3.94; IC del 95%: 2.65-5.92) especialmente para el CCR proximal (269). Por otra parte, la mayoría de los estudios no diferencian las lesiones hiperplásicas del resto de lesiones serradas. En algunos estudios donde sí realizan esta distinción se obtiene una asociación significativa de PH proximales con la presencia de neoplasia avanzada sincrónica, pero no alcanzan esta asociación con los PH grandes (227,273) ni cuando sólo se considera el CCR como lesión avanzada (227). Los distintos tipos de PH constituyen realmente lesiones precursoras de los ASS y los AST y, a partir de éstos, continúa la vía serrada de carcinogénesis. De ahí que la asociación con CCR sea más frecuente entre las lesiones serradas no hiperplásicas que con los pólipos hiperplásicos. De cualquier forma, pone de relieve la asociación de las LS no hiperplásicas con la presencia de CCR, lo que apoya la vigilancia especial de estos pacientes como antes hemos comentado.

Hay varios estudios cuyo objetivo es establecer un índice de riesgo para predecir el riesgo tanto de AA como de CCR en las colonoscopias de cribado, pero sin diferenciar entre ambos. En un estudio realizado con 35918 pacientes, encuentran como variables independientes asociadas al riesgo de neoplasias avanzadas, la edad, el sexo masculino, el antecedente familiar de CCR, el tabaco y el índice de masa corporal (183). Otro modelo introduce además otros factores como la raza o el alcohol, obteniendo un riesgo del 3.2% para pacientes con bajo riesgo y del 8.6% para pacientes con riesgo moderado-alto (228). Wong et al elaboran un índice para evaluar el riesgo de cualquier neoplasia colónica, incluyendo por tanto adenomas. Para ello utilizan las variables edad (56-70 años), el sexo masculino, el antecedente familiar de primer grado, el tabaco, el índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 y la presencia de DM. De esta manera obtiene que los pacientes con alto riesgo en la escala tienen una probabilidad superior de presentar neoplasia colónica que los paciente con riesgo medio (OR: 1.65; IC del 95%: 1.49-1.83) (214). Así mismo, un reciente estudio establece otra escala y la valida con la edad, el sexo, el antecedente familiar de primer grado, el diámetro de la muñeca y el tabaco como factores asociados a neoplasias avanzadas (274).

2.1.2 Factores asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pólipos no avanzados y en pólipos en general

Si sólo consideramos los factores de riesgo de CCR en paciente con pólipos no avanzados o en paciente con pólipos en general (avanzados o no) destaca que el sexo masculino y la edad siguen siendo factores asociados, pero en estos casos el antecedente de pólipos también se asocian de forma significativa e independiente. Estos resultados coinciden con el estudio de Piñol et al, donde la historia personal de adenomas al igual

que el sexo y la edad se asociaron a la presencia de lesiones sincrónicas en pacientes con CCR (259).

En nuestro estudio, un 14.7% de los pacientes con pólipos, tienen o han tenido CCR. En un estudio de registro de CCR en Egipto, donde la incidencia de CCR es menor comparada con occidente, la asociación de CCR con pólipos es muy baja (2,8%) (275). Estas diferencias se podrían explicar en parte, porque los pólipos y el CCR comparten factores comunes en la etiopatogenia desde medioambientales, dietéticos y de estilo de vidas hasta genéticos o moleculares. Así, en los países donde la incidencia de CCR es menor, también lo es la de pólipos.

2.1.3 Factores diferenciales asociados a la presencia de carcinoma invasivo en pacientes con adenomas avanzados/lesiones serradas y pacientes con pólipos no avanzados

Los factores asociados a la presencia de CCR pueden ser diferentes en pacientes con AA/LS o pólipos no avanzados. Si comparamos ambos grupos, se obtiene que no existen diferencias estadísticamente significativas en la edad ni el sexo.

Uno de los factores que destaca es que los pacientes con AA asociados a CCR tienen mayor número de pólipos sincrónicos que los pólipos no avanzados asociados a CCR. Como hemos comentado anteriormente, la presencia de pólipos sincrónicos indica multicentricidad y, por lo tanto, es un factor predictivo de desarrollo de neoplasias avanzadas durante el seguimiento (184,185). Por otra parte, la presencia de AA es un factor claro de desarrollo de CCR en el que se basan las estrategias de cribado o vigilancia. La conjunción de estos dos hallazgos de riesgo, AA y pólipos sincrónicos, que lo diferencia de los pacientes con pólipos convencionales, puede indicar una

predisposición personal al desarrollo de CCR y es un factor importante porque aumenta el riesgo de presentar neoplasias avanzadas durante la vigilancia (270).

La otra característica diferencial es que, aunque ambos pólipos predominan en el colon izquierdo, los AA/LS asociados a CCR tienen una localización proximal más frecuente que los pólipos convencionales. Cualquier estrategia preventiva ha demostrado tener menos eficacia en detectar las lesiones neoplásicas proximales. Por una parte, los test inmunológicos de SOH tienen menor sensibilidad en detectar lesiones neoplásicas avanzadas proximales que distales (62). Esto podría estar en relación a la menor capacidad de sangrado de estas lesiones o la menor capacidad para detectar la hemoglobina degradada con los test disponibles. Sin embargo, la colonoscopia también parece menos eficaz en detectar lesiones neoplásicas proximales que las distales, de hecho un estudio de casos y controles demuestra que la colonoscopia reduce la mortalidad por CCR de localización izquierda pero no en los tumores proximales (171). Esto puede ser en parte porque el colon derecho suele tener peor preparación, por una examinación inadecuada del colon proximal por parte del endoscopista o por una menor detección de lesiones planas o deprimidas en el colon derecho. Sin embargo, también es posible que la biología de los tumores de colon difiera según la localización ya que se han encontrado diferentes perfiles de metilación de genes específicos así como distintas características moleculares (276). En cualquier caso, los hallazgos obtenidos alertan de la importancia de explorar de forma adecuada y minuciosa el colon proximal, por el frecuente asentamiento de AA o LS y su asociación con CCR.

De los 17 pacientes en los que se realizó IMH en el tumor, 13 se hicieron en pacientes con AA asociado, presentando pérdida de positividad nuclear en 4 (23,5%). Mientras que la IMH sólo se realizó en cuatro pacientes con CCR y pólipo no avanzado asociado

y todos tuvieron expresión nuclear intacta de las proteínas del sistema MMR. Estos datos, aunque con significación estadística, se deben tomar con cautela por la baja proporción de tumores en los que se realizó dicha técnica. En un estudio que evalúa la IMS como marcador para predecir neoplasias sincrónicas, obtiene que la IMS en el CCR no es un factor predictivo de adenomas sincrónicos (277). Entre los que se detectó pérdida de expresión de las proteínas del sistema reparador de ADN uno de los casos, se asoció a mutación BRAF y por tanto de causa epigenética; en otro se llegó a la confirmación diagnóstica de síndrome de Lynch y en otros dos no se encontró mutación germinal. Por lo tanto, aunque se trate de una muestra pequeña, los resultados reflejan una proporción mayor de la descrita de CCR con alteración en el sistema MMR (15% descrito en la literatura vs 23,5% en nuestra muestra) pero una proporción similar de pacientes con diagnóstico final de síndrome de Lynch. Ambos, el SL y los CCR con IMS, difieren en el origen pero comparten una patogénesis final común en forma de pérdida de expresión de las proteínas MMR o expresión de IMS alta. Esto hace que tengan características comunes como hemos comentado anteriormente.

2.2 Asociación entre la disfunción del sistema reparador de ADN en adenomas avanzados o lesiones serradas y la presencia de CCR

Como hemos comentado anteriormente, la presencia de alteración en el sistema reparador de ADN (MMR) es el mecanismo molecular principal del CCR en el síndrome de Lynch pero también ocurre hasta en un 15% de los CCR esporádicos, en su mayoría debido a hipermetilación de MLH1. Sin embargo, esta alteración molecular ha sido menos estudiada en su lesión precursora, los adenomas, y menos aún en pólipos serrados o adenomas avanzados esporádicos, no asociados al síndrome de Lynch.

Dentro de nuestro estudio nos propusimos como un objetivo evaluar si la presencia de disfunción del sistema reparador de ADN en AA o LS se asocia a la presencia de CCR. Para ello, de 120 pacientes, 60 con CCR asociado y 60 sin CCR asociado, se realizó IMH en los pólipos (82 AA y 38 LS) y se evaluó la pérdida de expresión de las proteínas del sistema MMR. Sólo en un paciente varón de 45 años con antecedentes familiares de CCR, en el que se cumplían criterios de Ámsterdam, se detectó pérdida de expresión de MSH2 en un AA sin CCR asociado. Posteriormente se comprobó mutación patogénica en dicho gen que confirmaba el diagnóstico de síndrome de Lynch.

La presencia de alteración en el sistema MMR se ha descrito en 1-7% de los adenomas esporádicos (278). Esta variabilidad se debe en gran parte a la técnica usada, los paneles empleados en la IMS, la edad de la población a estudio, la presencia de antecedentes familiares o el tipo de pólipo analizado. En un estudio realizado con 165 pólipos, que incluye tanto adenomas como pólipos serrados, se obtiene pérdida de expresión de MLH1 y MSH2 en el 20 y 15.5% respectivamente de los adenomas pero en ninguna lesión serrada. No se observa asociación entre la inmunoexpresión y otras variables como edad, localización, tamaño, histología o grado de displasia (279). Estas variables influyen de forma diferente según los estudios.

2.2.1 Factores influyentes en la alteración de las proteínas del sistema reparador de ADN en adenomas esporádicos

Uno de los criterios iniciales de Bethesda para realizar IMH era la presencia de adenomas en pacientes menores de 40 años, independientemente de las características del paciente o del adenoma (280), criterio que se anuló en la guía revisada debido a la escasez de evidencia en este sentido. De esta forma muchos estudios han evaluado la

influencia de la *edad* en la presencia de IMS. En un estudio indio realizado con 400 pacientes, Un 6.8% y un 4.5% de los adenomas esporádicos analizados tenían pérdida de expresión de MLH1 y MSH2 respectivamente, siendo la edad media menor en los pacientes con pérdida de expresión de estas proteínas (60.5 vs 55.9; $p=0,036$ y 60.5 vs 53.2; $p=0,006$ respectivamente). No hubo diferencias en cuanto al sexo, grado de displasia o tipo histológico (281). Del mismo modo, también se observó dicha diferencia en un estudio prospectivo, donde la frecuencia de IMS alta fue mayor en pacientes ≤ 40 años que en > 40 años (15,7 y 2,5% respectivamente, $p=0,0004$). La causa fundamental de la IMS fue la hipermetilación en MLH1, que se objetivó en el 87.5% de los pacientes ≤ 40 años y en el 50% de los > 40 años. Ninguno de los pacientes cumplía criterios de Ámsterdam y ninguno mostró mutación germinal en MLH1 o MSH2 (282). En nuestro trabajo la edad media de los pacientes en los que se realizó IMH fue de 65.7 años (idéntica a la del resto de AA/LS) pero el porcentaje de pacientes menores de 65 años fue menos de la mitad (44%), entre los que se encuentra el paciente que presentó alteración en la IMH.

También es controvertido si la presencia de *antecedentes familiares* de CCR influye en la pérdida de expresión de proteínas MMR. En nuestro trabajo 37 pacientes tenía antecedentes familiares, de los cuales sólo en el paciente descrito, en el que se cumplían criterios de Ámsterdam, se detectó alteración en la IMH. En un estudio realizado con 23 pacientes menores de 40 años, algunos de los cuales presentaban historia familiar de CCR o adenomas, no se observó pérdida de expresión en ninguna de las proteínas del sistema MMR aunque la hipermetilación de MLH1 fue descrita en el 16% (283). Estos mismos resultados se obtienen en el trabajo de Velayos et al. en el que de 34 pacientes menores de 40 años con pólipos, ninguno tenía IMS, a pesar de que 14 tenían AF de

CCR (3 de ellos con criterios de Ámsterdam) (284). Sin embargo, en otro estudio realizado con 58 pacientes, 16 de los cuales cumplían criterios de Ámsterdam, la IMS se detectó sólo en 7 pacientes, todos ellos con criterios de Ámsterdam (285). En un estudio antiguo pero realizado con 378 pacientes con una media de edad de 60 años, sólo en seis se detectó IMS en los adenomas, todos ellos, menos uno, cumplía criterios clínicos de síndrome de Lynch (286).

Con respecto al *tipo de pólipo*, se sabe que los pacientes con SL tienen mayor proporción de *adenomas avanzados*, por lo que se podría inferir que estos adenomas tienen un comportamiento molecular parecido al detectado en los CCR de dichos pacientes. En nuestro caso, sólo un adenoma avanzado de los 82 analizados (1.2%) presentó alteración en la IMH. Se trataba de un pólipo avanzado por tamaño (15 mm) y presencia de displasia de alto grado. Esta cifra es similar a la de un reciente estudio realizado con 66 pacientes con AA donde sólo uno (1.6%) presentaba pérdida de expresión de MLH1 (287). En el estudio de Ferreira et al, de los siete pacientes que presentaban IMS, cinco tenían DAG o eran mayores de 10 mm (285). Togo et al, analizaron 36 pólipos con DAG, evidenciando IMS alta en el 6% (288). En otro estudio de 73 adenomas mayores de 1 cm, sólo un 1% presentó IMS alta (289). Grady et al demostró IMS alta en el 5% de adenomas con DAG próximos a un tumor (290). En uno de los trabajos anteriormente referido, de los 10 pacientes que presentaron IMS alta, dos adenomas eran tubulovelloso pero no había ninguno con DAG (282). En un estudio coreano realizado con AA de 84 pacientes menores de 40 y AA de otros 84 pacientes mayores de 40 años, detectan IMS en solo 3 pacientes menores de 40 años y en ninguno de los pacientes mayores, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.243$). Los tres pacientes tenían historia familiar de CCR (291).

Sin embargo, los resultados de nuestro trabajo y del resto de estudios podrían ser diferentes si la IMH o el análisis de IMS se realizaran a nivel glandular, más que en el pólipo entero. En un trabajo realizado a partir de 273 glándulas aisladas mediante microdissección de 93 pólipos colónicos, en un 57% se obtuvo pérdida de expresión de MLH1 en alguna de las glándulas y una IMS mayor (20%) cuando se analizan las glándulas por separado que si se considera el pólipo entero (292). La importancia de este hecho todavía está por resolver. La glándula con IMS pudiera tener una aparente “ventaja” de supervivencia y desarrollo hacia neoplasia o bien pudiera ser un fenómeno presente pero que no participe en la transformación carcinogénica. De cualquier forma es importante remarcar la posible heterogeneidad dentro del mismo pólipo que pudiera reflejar diversos mecanismos moleculares dentro del mismo pólipo con dominancia final de uno, o bien un solo mecanismo de carcinogénesis con eventos pasajeros intercurrentes. Por otra parte, se ha comprobado que la menor expresión de MLH1 en mucosa normal de colon ascendente y de MSH2 en colon ascendente y recto, podría estar asociado al riesgo de adenomas incidentes (293,294). Estos datos apoyan que la alteración en el sistema reparador de ADN es un evento precoz que pudiera estar ya presente a nivel glandular e incluso sobre mucosa normal. Sin embargo como las lesiones preneoplásicas, como los adenomas, tienen menor división celular que los tumores, hace que tengan una expresión de IMS más atenuada y, por lo tanto, más difícil de detectar.

2.2.2 Factores influyentes en la alteración de las proteínas del sistema reparador de ADN en adenomas de pacientes con síndrome de Lynch

Otro aspecto que se plantea en este campo es si los adenomas esporádicos tienen comportamiento molecular diferente al de los adenomas asociados al SL. Se sabe que aunque el número de pólipos en el SL es similar a la población general, es más frecuente que los pólipos ocurran en edades precoces, con predominio en el colon derecho, sean de mayor tamaño, con componente vellosos y con displasia de alto grado, mostrando un rápido crecimiento a cáncer invasivo. Esto coincide con nuestro trabajo, donde los tres pacientes con SL tuvieron pólipos con DAG y dos de ellos se localizaron en el colon proximal, sin embargo, ninguno de ellos presentó pérdida de expresión de la proteína mutada. Rijcken et al comparan adenomas esporádicos con adenomas de pacientes con SL y demuestran como en los 16 adenomas de pacientes con SL, 11 tuvieron pérdida de expresión de alguna de las proteínas, mientras que en los adenomas esporádicos, todos expresaron MLH1 (295).

Varios estudios han evaluado la utilidad de la IMH en los adenomas de pacientes con SL y su grado de predicción de SL. En un estudio realizado con 71 adenomas de pacientes con SL encontrados en el seguimiento o de forma sincrónica al desarrollo de CCR, se obtiene como 58/71 presentan pérdida de expresión de las proteínas MMR, sin embargo un 22.6% de los adenomas situados a más de 5 cm del tumor tuvieron IMH normal (296). En nuestro caso, sólo había un paciente con SL que presentaba CCR y pólipo diagnosticado de forma sincrónica. El pólipo (avanzado por tamaño y presencia de displasia de alto grado) estaba localizado en el ángulo hepático y no presentó alteración en la IMH mientras que el tumor estaba localizado en el recto y sí presentó pérdida de inmunotinción de MLH1. Lino et al analizaron 15 adenomas de 10 pacientes

con SL con mutación conocida, obteniendo pérdida de MLH1 o MSH2 en la IMH de todos los adenomas (297).

Las características del pólipo pueden influir en los resultados. De Jong et al detectaron un 65% de pérdida de tinción mediante IMH en 31 adenomas de pacientes con SL, pero en 15/16 de adenomas con DAG (298). Del mismo modo, en un estudio realizado con 44 adenomas de pacientes con SL, en 31 se obtuvo pérdida de expresión de alguna de las proteínas MMR con una asociación significativa con la presencia de DAG ($p=0,04$), pero no con el tamaño ni la localización. La presencia de una mutación germinal se asoció a un resultado anormal en la IMH en el 70% y sólo en el 58% de pacientes con IMS (268). Estos mismos resultados se confirman en el registro Australiano donde un 79% de los adenomas de pacientes con SL tenían alteración en la IMH, lo cual se asoció de forma estadísticamente significativa al componente vellositario (93 vs 73%, $p=0,028$), obteniendo también una fuerte tendencia con la presencia de DAG (100 vs 78%, $p=0,065$), pero sin encontrar asociación con el tamaño o localización (299). Sin embargo, un estudio previo detecta un 66% de pérdida de inmunotinción en los adenomas, siendo más frecuente esta alteración en los pólipos mayores de 5 mm o proximales (300). Finalmente, un estudio realizado con 62 pólipos, encuentra un 50% de pérdida de tinción, pero los pólipos mayores de 8 mm se asociaron de forma significativa al déficit de expresión (OR: 3.17, IC del 95%: 1.20-8.37; $p=0,02$) (301). De cualquier manera, el hecho de que la alteración MMR se vea más frecuentemente en los AA apoya el hecho de que el defecto de la alteración en el sistema reparador de ADN acelera el progreso de carcinogénesis haciendo que sea difícil su detección antes de que progrese a cáncer. Por ello, la técnica empleada también puede influir en la detección de alteración en el sistema reparador de ADN. Si bien la realización de IMS e

IHM tienen una sensibilidad parecida, la utilización de una nueva técnica de IMS (*long mononucleotide repeat tracts*) puede aumentar la sensibilidad en la detección de IMS en adenomas en pacientes con sospecha de SL (302).

En nuestro estudio de tres pacientes con SL conocido, ninguno presentó IMH alterada en los adenomas asociados. Por lo tanto, la investigación de alteración de las proteínas MMR en los adenomas no se debería realizar de forma rutinaria para identificar pacientes con SL, ya que los pacientes con SL también pueden desarrollar adenomas convencionales sin pérdida de expresión de las proteínas MMR. No obstante, dada la buena correlación entre los resultados de la IMH y las mutaciones germinales, un resultado alterado en la IMH puede servir directamente para el estudio genético, mientras que un resultado negativo debe ser interpretado con cautela y no permite excluir el diagnóstico de síndrome de Lynch. La utilización de técnicas más sensibles en la detección de IMS en lesiones precursoras pueden resultar prometedoras.

2.2.3 Factores influyentes en la alteración de las proteínas del sistema reparador de ADN en las lesiones serradas

Con respecto al comportamiento de la IMH en las lesiones serradas, el resultado es similar. Como hemos comentado, las lesiones serradas pueden ser precursoras de CCR con IMS mediante la vía serrada o metiladora en la que concurre la hipermetilación MLH1 con su consiguiente silenciamiento. Sin embargo, en nuestra muestra, en ninguna de las 38 lesiones serradas (22 lesiones serradas no hiperplásicas y 16 PH) en las que se realizó IMH se obtuvo pérdida de expresión de MLH1. En un estudio realizado en 11 ASS, se objetivó pérdida de expresión de MLH1/PMS2 en las zonas con displasia de bajo grado (1/1), displasia de alto grado (3/5) y en el carcinoma precoz

(2/4) objetivando positividad nuclear intacta en las áreas correspondientes al ASS o en la mucosa normal. Al igual que en nuestro estudio, ninguno de los ASS presentaron pérdida de expresión de MSH2 (303). Hallazgos similares se obtienen en otro trabajo en el que se objetiva pérdida de expresión de MLH1 solamente en los ASS con áreas de displasia de alto grado o carcinoma, pero en ningún área no displásica o con displasia de bajo grado (304). Dos estudios en los que se incluyen pólipos serrados no encontraron alteración en la IMH, si bien no definen la presencia de displasia (279,301). En nuestro trabajo tampoco se encontró pérdida de inmunotinción en pólipos hiperplásicos localizados en colon derecho lo que coincide con otro estudio (305). Estos hallazgos prueban que, aunque la hipermetilación MLH1 pudiera estar ya presente en las lesiones precursoras, ésta aparece en estadios más avanzados con la existencia de displasia y carcinoma precoz, no presente en ninguno de los pólipos serrados de nuestra muestra, lo que pudiera explicar los resultados obtenidos.

En los pacientes con SL, pueden aparecer lesiones serradas, bien de forma esporádica o por presentar doble predisposición genética por ambas vías. En este caso, la pérdida de MSH2 en un pólipo serrado indicaría mayor probabilidad de que ese paciente pudiera estar afecto de un SL. En el registro Australiano, se incluyeron 15 pólipos serrados, de los cuales cuatro (27%) tuvieron pérdida de expresión, todos ellos AST de una misma familia con predisposición conocida a neoplasia serrada (299). En nuestro estudio, ninguno de los pacientes con síndrome de Lynch tenían lesiones serradas, por lo que este aspecto no se pudo analizar.

2.3 Evaluación la vía de carcinogénesis implicada en función de la lesión

precursora asociada

El desarrollo de CCR implica varias vías que incluyen la secuencia clásica de adenoma-carcinoma y la vía serrada. Estas vías están definidas por sus características moleculares y por los hallazgos histológicos de las lesiones precursoras. La vía de inestabilidad cromosómica comienza a partir de adenomas y es desencadenada por la mutación del gen APC. La vía de inestabilidad de microsatélites también surge a partir de adenomas pero provoca una fuerte respuesta linfocitaria con cambios moleculares específicos que la diferencia de la anterior. Finalmente, en la vía serrada, los tumores se desarrollan a partir de los pólipos serrados tras el concurso de varios eventos metiladores. En este caso, los pólipos serrados normalmente grandes o proximales, se caracterizan por mutación en el gen BRAF e IMS a causa de silenciamiento del gen MLH1 por hipermetilación. Existe no obstante, otra vía serrada, que surgiría con mayor frecuencia de pólipos serrados distales tipo AST con mayor frecuencia de mutación en KRAS.

Los resultados en la literatura sobre si las lesiones precursoras pueden determinar la vía de carcinogénesis implicada y si los cambios moleculares vistos en las distintas vías pueden apreciarse ya en los pólipos son discordantes.

En nuestro estudio, hemos querido analizar las diferencias existentes entre las vías en función de la lesión precursora asociada (pólipos adenomatoso o pólipos serrados) así como evaluar la importancia de la pérdida de expresión de MLH1.

Los resultados reflejan que la edad más avanzada fue un factor asociado a la presencia de CCR y adenomas si lo comparamos con los CCR asociados a LS. Esto no coincide con las características de los CCR que siguen la vía serrada, que suelen ser más frecuentes en mujeres y a edad más avanzada (159). No obstante, se han descrito

diferencias estadísticamente significativas en la edad entre pacientes con ASS con displasia de bajo y alto grado (166) lo cual puede justificar nuestros hallazgos, ya que ninguna de las lesiones serradas presentaba displasia de alto grado. Así mismo, la edad media al diagnóstico de las lesiones serradas asociadas a CCR en nuestro trabajo fue de 64 años, algo mayor que la edad obtenida en las LS en general (61 años) y parecido a lo descrito en la literatura que la sitúa en los 59 años para los PH, 63 años para los AST y 62 años para los ASS (229).

En nuestro trabajo de los cuatro pacientes que presentaron pérdida de expresión de MLH1 en el tumor, ninguno lo presentó en el pólipo asociado. En la paciente con lesión serrada que presentó pérdida de expresión de MLH1 en el tumor, no se confirmó la presencia de mutación BRAF, más esperable en la vía serrada. Así mismo de los 66 pacientes en los que se realizó IMH en el pólipo asociado a CCR, ningún AA (n=52) ni LS (n=14) presentaron alteración en la expresión de las proteínas del sistema MMR, incluido MLH1. Esto se puede explicar porque la pérdida de expresión de MLH1, bien sea por efecto de la metilación en la vía serrada o por mutación germinal en la vía mutadora, sea un efecto tardío, como hemos visto. Sin embargo, también puede señalar que los pólipos o tumores sincrónicos o metacrónicos, no compartan la misma vía de inestabilidad genómica o que pueda haber varias vías implicadas en pacientes con AA y LS sincrónicos.

En un estudio en el que se comparan las características de 103 lesiones precursoras con CCR esporádicos, se obtiene como los adenomas fueron las principales lesiones precursoras (70.2%) y, entre las lesiones serradas, los principales fueron lo PH (82.4%). La mutación KRAS se detectó en un 13.6% de las lesiones precursoras, todas adenomas, pero en ninguna lesiones serrada. Mientras que la mutación BRAF se

encontró en el 8.7%, sólo en las lesiones serradas pero no en los adenomas. No se encontró IMS alta en ninguno de los pólipos. Por lo tanto, de este estudio se puede inferir que ciertos cambios moleculares podrían estar ya presentes en las lesiones precursoras e identifican la vía de carcinogénesis (306). Sin embargo, esto no concuerda con otros trabajos. Los estudios de la inestabilidad genómica en adenomas y pólipos serrados han detectado un bajo nivel de anormalidad cromosómica en los adenomas colónicos. Si bien, el número de copias alteradas parece progresar desde los adenomas precoces a los adenomas avanzados, sigue siendo menor que en los CCR con inestabilidad cromosómica. Con respecto a la IMS su incidencia en los adenomas es baja. La mayoría de los estudios han identificado IMS solo en algunos AA o CCR. Del mismo modo, los pólipos serrados tienen baja incidencia de IMS y ésta ocurre normalmente en áreas de displasia (307). Con respecto a la metilación, aunque no se ha analizado en nuestro estudio, la metilación aberrante es frecuente en todos los pólipos, mientras que la metilación de las islas CpG (CIMP) sólo se observa en las lesiones serradas (30-50%). Sin embargo hay poca concordancia entre el estado de metilación de los pólipos sincrónicos o metacrónicos (307).

Con todo ello, se puede inferir que la determinación de la IMS o metilación en los adenomas no es útil para predecir la vía implicada ya que es posible que los pólipos o tumores sincrónicos o metacrónicos, no compartan la misma vía de inestabilidad genómica. No obstante investigaciones futuras encaminadas a la identificación de metilación aberrante en mucosa normal, más que en pólipos o tumores, pueden resultar prometedoras como marcador de riesgo para el desarrollo de pólipos o CCR.

Por otra parte, tenemos que destacar que en un pequeño porcentaje (2.1%) se objetiva AA y LS asociados. Como veremos a continuación, los factores asociados a la presencia

de AA fueron el tamaño de la LS así como la presencia de más pólipos sincrónicos y de mayor tamaño. Esto coincide con lo descrito en la literatura en la que se incide en que la concurrencia de ambas vías manifestadas por la presencia de AA y LS en un individuo, indican una mayor predisposición a desarrollo de lesiones avanzadas (308).

2.4 Asociación de adenomas avanzados y lesiones serradas

Un 15-20% de los CCR esporádicos sigue la vía serrada de la cual los pólipos serrados son las lesiones precursoras. Sin embargo, su importancia radica también en la asociación de determinadas lesiones serradas con neoplasias colorrectales avanzadas. De ahí, que en nuestro estudio uno de los objetivos sea determinar la proporción de LS asociadas a AA y evaluar los factores relacionados con la presencia de AA.

Los resultados obtenidos reflejan que un 7.5% de pacientes con lesiones serradas tenían AA sincrónicos. Los factores asociados a la presencia de AA fueron el tamaño de la LS así como la presencia de más pólipos sincrónicos y de mayor tamaño. Por otra parte, se obtiene que las LS ≥ 10 mm y proximales se asociaron con mayor frecuencia a AA.

En varios estudios se muestra cómo las LS grandes (≥ 10 mm) son factores predictivos de neoplasia avanzada sincrónica (309,310). En un estudio realizado con los pacientes pertenecientes al brazo de la colonoscopia en el estudio de ColonPrev se obtiene que sólo las LS grandes, pero no las proximales, se asocian con neoplasia avanzada sincrónica (OR 2.49; IC del 95%; 1.47-4.19) con un riesgo similar al obtenido por la presencia de ≥ 3 pólipos pequeños (227). Esto afianza las recomendaciones antes descritas de vigilancia a los 3 años en pacientes con LS grandes.

Cuando analizamos los PH por separado, se obtiene que de los siete PH asociados a AA, seis eran de localización proximal y que cinco eran mayores de 10 mm. En los datos del ColonPrev se obtiene como los PH proximales, pero no los grandes, se asocian a riesgo de neoplasia avanzada sincrónica (OR 1.61, IC del 95%: 1.13-2.28) (227).

En otro trabajo posterior se obtiene que tanto los ASS grandes y proximales como los PH grandes y proximales se asocian con neoplasia avanzada (311). En un estudio asiático realizado con casi 5000 individuos de riesgo medio se obtuvo en el análisis multivariante que los factores independientes para el desarrollo de neoplasias avanzadas fue la presencia de ASS (OR: 4.52; IC del 95%: 2.40–8.49), pólipos serrados proximales (OR: 2.23, IC del 95%: 1.38–3.60), pólipos serrados grandes (OR: 59.25; IC del 95%: 18.85–186.21), pólipos hiperplásicos (OR: 1.66; IC del 95%: 1.03–2.67) y tres o más pólipos serrados (OR: 4.86; IC del 95%: 1.24–19.15). La asociación con pólipos serrados proximales fue mayor para AA proximales que para distales (273).

Todos estos hallazgos se corroboran en un metaanálisis realizado con 9 estudios que incluyen un total de 34084 pacientes. El riesgo de AA en pacientes con pólipos serrados fue de 2.05 (IC del 95%: 1.38-3.04) siendo mayor para los pólipos serrados proximales (OR=2.77, IC del 95%:1.71–4.46) y especialmente para los pólipos serrados grandes (OR=4.10, IC del 95%: 2.69–6.26). En pacientes con pólipos serrados grandes y proximales el riesgo fue tres veces superior (OR: 3.35, IC del 95%: 2.51–4.46) (221). En la mayor parte de los estudios incluidos no se especifica o no se incluyen los PH distales. En un metaanálisis se obtiene que los PH distales no se asocian a riesgo de neoplasias proximales o neoplasias avanzadas proximales en población de riesgo medio (OR 0.69, IC del 95%: 0.60-0.80) (312). De ahí que en nuestro estudio no hayamos incluido los PH distales.

En nuestro trabajo, sólo un 13% de las LS se asocian a CCR, si bien este porcentaje es mayor para las LS que se asocian además a AA, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. En el metaanálisis de Gao et al. no se encuentra asociación entre pólipos serrados y CCR (OR=1.52, IC del 95%: 0.70–3.28), posiblemente por la baja proporción de pacientes con CCR (221). Sin embargo, en un estudio dirigido a población sintomática, se observa cómo los pólipos serrados grandes se asocian a riesgo de CCR, especialmente proximal (269)

Los datos obtenidos implican que los pólipos serrados proximales o grandes deberían ser considerados como marcadores de neoplasia colorrectal avanzada. Hay varias posibles explicaciones de estos hallazgos. En primer lugar los pólipos serrados proximales o grandes podrían compartir factores de riesgo asociados al desarrollo de adenomas convencionales. También es posible que si un endoscopista encuentra un pólipo serrado proximal, con la dificultad que ello conlleva por su morfología plana y coloración, realice una exploración más cuidadosa del resto del colon, lo que aumentaría la tasa de detección de otras lesiones. Por otra parte, los pólipos serrados grandes comparten características moleculares con ciertos tipos de CCR como es la hipermetilación de las islas CpG y mutaciones en BRAF que podrían favorecer progresión a CCR (179). En cualquier caso los hallazgos descritos resaltan la importancia de pólipos serrados proximales o grandes, por lo que es necesario realizar un esfuerzo adicional para encontrar estas lesiones durante la endoscopia, a menudo difícil de detectar, así como de ofrecer una vigilancia más estrecha cuando se encuentran.

2.5 Características anatomoclínicas y moleculares en función de la localización del pólipo

2.5.1 Diferencias entre adenomas avanzados o lesiones serradas proximales y distales

Como hemos comentado anteriormente cualquier estrategia de cribado es menos útil en detectar lesiones proximales que distales. Si bien esto pudiera estar en relación con la menor eficacia de las propias técnicas, no se puede descartar un comportamiento biológico diferente en función de la localización. De esta manera, otro de los objetivos es evaluar si en nuestra muestra existen características diferenciales histológicas, endoscópicas o clínicas en función de la localización proximal o distal de los AA y LS.

En nuestro estudio, los AA/LS en conjunto fueron más frecuentemente distales (52.2%) que proximales (47,8%). Los hallazgos que se relacionan con la presencia de AA o LS proximales son: el antecedente de pólipos y de AA, la sintomatología, la morfología sésil o plana y el mayor tamaño tanto del AA o LS como de los pólipos sincrónicos.

El hecho de que los AA/LS proximales sean con mayor frecuencia sésiles o planos y de menor tamaño, es una posible causa de que estos pólipos se detecten con mayor dificultad durante una endoscopia contribuyendo a una mayor tasa de CCR de intervalo en la localización proximal.

Aunque los pacientes con pólipos proximales tienen una edad media menor, no se llegaron a encontrar diferencias estadísticamente significativas. Esto difiere del estudio de Lucendo et al, donde los AA fueron más prevalente en pacientes mayores de 65 años, especialmente en colon derecho (6,3% vs 1,9%, $p < 0,003$). Sin embargo, no encuentran diferencia en cuanto al tamaño, morfología, tipo histológico o presencia de DAG a diferencia de nuestro estudio (247).

Desde el punto de vista histológico destaca que los AA son con mayor frecuencia distales. Esto coincide con el estudio de Gschwantler et al. donde los adenomas localizados en colon izquierdo presentaron mayor riesgo de ser avanzados (OR: 2,1; IC del 95%: 1,8-2,5) (313).

También es un hallazgo relevante que la displasia de alto grado es más frecuente entre las lesiones proximales mientras que la presencia de carcinoma intramucoso lo es en localización distal. En un estudio realizado con 2400 pacientes, la localización proximal tuvo una asociación significativa con la presencia de displasia, sin embargo el tamaño y la proporción de AA no fue diferente en función de la localización (232). Del mismo modo la localización proximal y el tamaño fueron factores asociados a la presencia de DAG en otro estudio(314). Lo contrario se refleja en otros estudios donde el grado de displasia es mayor en los pólipos localizados en el colon izquierdo que en el derecho (156,248).

Con respecto a las LS, los PH tienden a ser proximales mientras que las LS no hiperplásicas son más distales. Estos resultados se pueden deber en parte, porque hemos incluido en el estudio, dentro de los PH, sólo los proximales o los mayores de 10 mm.

Finalmente, el hecho de que los pacientes con AA/LS proximales tengan más antecedentes de pólipos y AA puede ser reflejo de que el colon derecho y el izquierdo tengan un comportamiento biológico distinto con diferencias clínicas, patológicas y moleculares. Tanto la vía serrada como la vía mutadora del SL son más frecuentes en el colon proximal, y las lesiones precursoras asociadas implicadas en estas vías, las lesiones serradas y los adenomas del SL, lo son también en el colon derecho. Esto se comprueba en un estudio donde se objetiva que la frecuencia de fenotipo CIMP alto, IMS alta y mutación BRAF va aumentando progresivamente desde el recto (< 2.3%) al

colon ascendente (36-40%) (315). También se han descrito diferencias en el CCR proximal frente al distal en la incidencia (menor que la distal pero en aumento progresivo), forma de presentación (estadio más avanzado y tumores de mayor tamaño), inmunológicas (mayor actividad inmunológica), y pronóstico (peor supervivencia) (316). Hay varias razones que se han atribuido a estas diferencias en la carcinogénesis del colon proximal y distal como son el origen embriológico diferente, distintas expresiones génicas en el epitelio proximal y distal así como diferencias en la flora intestinal (317).

2.5.2 Factores asociados a la presencia de CCR en pacientes con pólipos distales

Entre las técnicas de cribado, la sigmoidoscopia es una alternativa válida que tiene ventajas económicas y una mayor aceptación por parte de la población. Además la sigmoidoscopia no sólo ha demostrado disminuir la incidencia de CCR si no también la mortalidad (64). A pesar de la evidencia de los beneficios de esta técnica, este procedimiento no permite detectar lesiones proximales. Por lo que su utilización se debe basar no sólo en la facultad para detectar lesiones distales sino también en la capacidad de que las lesiones distales puedan predecir el riesgo de neoplasias avanzadas proximales. Así, uno de los objetivos del presente trabajo es evaluar la asociación de CCR en las lesiones distales y determinar la posibilidad de detectar tumores proximales a partir de los hallazgos distales.

Los factores que se relacionaron con la presencia de tumor en los pacientes con AA/LS distales fueron la edad y la realización previa de colonoscopia. Si sólo consideramos los pólipos distales no avanzados, el riesgo de asociación a tumor también es mayor en los hombres y a edad más avanzada.

Es remarcable que un 36% de los pacientes con AA/LS distales se asociaron a tumor proximal. Así mismo, poco más de la mitad de los tumores proximales (59.1%) se asoció a la presencia de un AA o LS distal. Si bien no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los pólipos distales y el tumor proximal, sí marca la importancia de posibles tumores no detectados en técnicas basadas exclusivamente en la exploración del colon izquierdo. En nuestro estudio, los factores asociados a CCR proximal en AA o LS distales fueron de nuevo la edad y, en este caso, el hábito tabáquico.

Resultados muy similares se obtienen en otro estudio que encuentra que un 39 % de los pacientes con neoplasia avanzada proximal no estaban asociados a pólipos distales. La edad avanzada, el sexo masculino o la presencia de adenomas distales fueron factores predictivos independientes de neoplasias avanzadas proximales (318). En el estudio de Lucendo et al, un 65% de los pacientes con pólipos proximales no tenían lesiones distales (247). En otro estudio se obtiene que el valor predictivo positivo para detectar neoplasia avanzada proximal fue de 13.3 y 14.4% en pacientes con pólipos distales > 10 mm o neoplasia avanzada distal respectivamente (319). La edad y la presencia de neoplasias avanzadas distales se asociaron también a la presencia de neoplasias avanzadas proximales en el estudio de Parra (320) y Castells (83). En éste último trabajo se obtiene que la presencia de un adenoma distal mayor de 10 mm fue el factor predictivo más importante de neoplasia avanzada proximal. Del mismo modo, Imperiale et al encuentran, que además del sexo masculino y la edad, existe un mayor riesgo de neoplasia avanzada proximal en pacientes con AA distales (RR: 6.7; IC del 95%, 3.2-16.6) que con adenomas tubulares distales (RR 4, IC del 95% (1,9-8,3) (321). Estos datos se confirman en el National Polyp study en el que un 5.9% de pacientes con AA

distales tenía AA proximales, a diferencia del 2.9% ($p=0,03$) de pacientes con adenomas no avanzados distales (322)

Si bien el tamaño es más controvertido, los hallazgos histológicos distales como son el componente vellositario o DAG se han asociado a riesgo de neoplasias proximales. En nuestro estudio no encontramos relación con el tamaño ni con la presencia de DAG en las lesiones distales. En el trabajo realizado a partir de los pacientes del brazo de la colonoscopia del estudio ColonPrev, se obtiene como la presencia de cualquier adenoma de 6-9 mm (OR: 1.84, IC del 95% 1.22-2.78), un adenoma distal ≥ 10 mm (OR 3.77; IC del 95% 2.52-5.65) o cualquier adenoma con DAG (OR 2.83; IC del 95% 1.49-5.36) se asociaron de forma independiente a la presencia de neoplasias avanzadas proximales.(83).

Con respecto a las lesiones serradas, en nuestro estudio ningún PH mayor de 10 mm distal se asoció a CCR proximal. De las 24 lesiones serradas distales, sólo 5 lesiones serradas no hiperplásicas se asociaron a tumor y sólo dos fueron CCR proximales. En un metaanálisis que analiza el riesgo de lesiones proximales en pacientes con PH distales se encuentra que un 4.4% presentan neoplasias avanzadas proximales. Sin embargo este riesgo desaparece si sólo se consideran estudios de alta calidad de población de cribado, por lo que, concluyen, que la presencia de PH distales en población de riesgo medio no conlleva mayor riesgo de neoplasias proximales (312). En el estudio antes mencionado de Hiraoka et al, obtienen que los pólipos serrados grandes se asocian a riesgo de CCR, especialmente proximal, sin embargo no distinguen entre pólipos hiperplásicos y el resto de pólipos serrados (269).

2.6 Factores relacionados con la presencia de adenomas avanzados o lesiones serradas no detectadas previamente o recurrentes

La colonoscopia es la prueba fundamental para detectar lesiones colónicas, incluido los adenomas. Sin embargo, algunos pólipos, AA e incluso CCR pueden no ser detectados durante el procedimiento. La falta de detección de adenomas es crucial ya que las estrategias de vigilancia se basan en las características de los pólipos encontrados y es especialmente importante en los AA o determinadas LS por su transformación más precoz a CCR. Así, otro de los objetivos del presente trabajo es determinar qué factores se asocian a la presencia de AA o LS no detectados.

Los resultados obtenidos reflejan una tasa de AA o LS en conjunto no detectadas del 27.5%, siendo la tasa de AA y LS no detectados del 18 y 9.5% respectivamente. La localización en colon derecho y la presencia de múltiples pólipos sincrónicos (≥ 3) son factores independientes asociados a la falta de detección de AA/LS. Estas cifras son muy similares a un estudio realizado con 373 pacientes, donde se obtiene una tasa de adenomas y adenomas de alto riesgo no detectados del 33.8 y 18% respectivamente (323). En un estudio español se detecta un 13.5% de pacientes con AA no detectados en colonoscopia realizada hace dos años. De ellos, sólo un 39.3% estuvieron localizados en colon derecho y un 86% eran de tamaño superior a los 10 mm. Los factores que encontraron relacionados fueron la edad, el sexo masculino, la presencia de AA en la primera colonoscopia o los antecedentes de pólipos (324). Sin embargo, en otro estudio realizado en el seno del Polyp Prevention Trial, sí que se encuentra que tanto los adenomas no detectados como los recurrentes fueron más frecuentes en el colon derecho, con un RR de 3.62 (IC del 95%: 1.96-6.71) de presentar AA en el colon derecho en pacientes con AA proximales en la colonoscopia inicial (325). Este mismo

autor compara en un estudio posterior los factores de riesgo relacionados con la recurrencia de adenomas en el colon proximal y distal, encontrando que la edad y el sexo masculino fueron factores relacionados sólo con la recurrencia de adenomas proximales pero no con los distales (326). Esta misma tendencia de localización proximal en los adenomas metacrónicos se observa en otros estudios (242,327).

Las características de la colonoscopia basal también predicen el riesgo de recurrencia de AA. En nuestro trabajo, no hubo diferencias en cuanto al antecedente de pólipos (80.5% vs 82.1, $p=0.685$) o AA (45.9% vs 39.7%, $p=0.220$). Sin embargo, en el metaanálisis de Saini et al, los pacientes con ≥ 3 adenomas o DAG en la colonoscopia inicial presentaron mayor riesgo de recurrencia de AA (RR: 2.52; IC del 95%: 1.07-5.97 y RR 1,84, IC del 95% 1,06-3,189) respectivamente (184). En otro metaanálisis se muestra como la edad, el tamaño y el número de pólipos de la colonoscopia basal, fueron los factores que con más fuerza se asociaron al riesgo de neoplasia avanzada posterior (185). En un estudio español, se obtiene que la presencia de AA o más de 3 adenomas en la colonoscopia inicial fueron factores independientes asociados a la recurrencia de AA (328). No sólo influyen los hallazgos de la colonoscopia basal si no los de las sucesivas endoscopias, de hecho, en otro trabajo realizado con pacientes que se someten a una colonoscopia inicial y, posteriormente a otras dos sucesivas, se comprueba que los que presentan AA en las primera y/o segunda colonoscopia se asociaron a riesgo de presentar AA en la tercera exploración (329). Los resultados de nuestro estudio reflejan que la media de AA es superior en la primera colonoscopia que en las sucesivas.

Indudablemente, muchos de los factores que pueden contribuir a la presencia de AA no detectados previamente están relacionados con la realización de una colonoscopia de calidad que aumenta las tasas de detección de adenomas y, por lo tanto, contribuyen a

una menor tasa de lesiones no detectadas en colonoscopias posteriores. Así, Rex et al encontró que un tiempo de retirada óptimo disminuía la tasa de lesiones no detectadas en colonoscopias posteriores (330). Uno de los factores más importantes en una colonoscopia de calidad es la preparación. Sin embargo, en el estudio de Ferrández et al, no se encontró que la preparación fuera un factor relacionado con la tasa de AA no detectados(324). La mejoría en las técnicas endoscópicas no parece contribuir a una reducción en la tasa de lesiones no detectadas, como se demuestra en un ensayo clínico que compara la endoscopia NBI con la endoscopia de luz blanca (331). Tampoco se demostró diferencia en la tasa de recurrencia de AA con el uso de colonoscopia convencional frente a la de alta resolución (328).

La importancia de los pólipos no detectados radica además en su contribución a los CCR de intervalo. El CCR de intervalo se puede explicar por tres razones posibles. En primer lugar, podría tratarse de lesiones (ya sean adenomas o el propio tumor) no evidenciadas en la colonoscopia previa. Este hecho supondría el 70-80% de los CCR de intervalo. En segundo lugar, pueden ser debidos a lesiones (tanto adenomas como CCR) no resecaados de forma completa, lo cual podría explicar el 10-27% de los CCR de intervalo (332). Finalmente, puede representar lesiones de nueva aparición que tengan una rápida transformación a cáncer, lo cual se basa en que ciertos CCR de intervalo tienen características moleculares que se asocian a una progresión precoz a cáncer.

En nuestro estudio la tasa de crecimiento de los AA (0.79 mm/mes) fue mayor que la de las lesiones serradas (0.42mm/mes). Esto supondría un crecimiento de 9.5 mm y 5.1 mm por año en los adenomas avanzados y lesiones serradas respectivamente. Nuestros resultados son superiores a los detectados en otro estudio donde la tasa de crecimiento de adenomas convencionales y de lesiones serradas no hiperplásicas fue de 2.79 y 3.76

mm/año respectivamente (333). Como hemos comentado anteriormente la historia natural de los AA muestra un crecimiento mucho más rápido que los adenomas convencionales y una transformación más precoz a carcinoma invasivo (165), de ahí la especial relevancia de la falta de detección de AA y su posible implicación en los CCR de intervalo. La historia natural de las lesiones serradas es más controvertida y, aunque se han descrito también como causa de los CCR de intervalo, parece que la progresión es más rápida una vez que aparece la displasia (168), que no se detectó en ninguna de las lesiones serradas analizadas, lo cual pudiera justificar los hallazgos.

En nuestro estudio sólo se detectó un caso de CCR de intervalo, lo cual es inferior al 7% de los CCR detectados en el estudio de Ferrández et al (324) y del 2-6% obtenido en el estudio de Bressler (334). Se trata de una paciente de 65 años con adenocarcinoma estadio I en colon ascendente que se había realizado colonoscopia 38 meses antes en la que se había resecado un adenoma avanzado en sigma. En este caso, se realizó IMH sobre el tumor que presentó pérdida de expresión de MLH1 con BRAF no mutado, pero con estudio genético normal. Esto corresponde a un caso de “sospecha de síndrome de Lynch” sin mutación conocida o “Lynch-like syndrome”, en el que se objetiva pérdida de expresión de alguna de las proteínas del sistema MMR en la IMH sin hipermetilación de MLH1 o IMS alta, pero sin encontrar mutación germinal, a diferencia de los casos de CCR tipo X en la que los tumores no muestran alteración en el sistema MMR. Estos casos son considerados como no esporádicos porque no se conoce ningún mecanismo de inactivación de estos genes más que la mutación germinal en el contexto de síndrome de Lynch. El riesgo de cáncer en estas familias es menor que en el SL pero mayor que en el CCR esporádico (335). Sin embargo, las estrategias de vigilancia para estos pacientes y sus familiares no han sido aún evaluadas.

En resumen, el hecho de que los AA/LS no detectados previamente sean más frecuentes en el colon derecho, puede ser una causa de que la colonoscopia sea un método menos eficaz en la prevención del CCR proximal y que los CCR de intervalo sean más frecuentes en el colon derecho como se demuestra en el estudio de Bressler et al (334) . Sin embargo, las guías de recomendaciones de vigilancia postpolipectomía no tienen en cuenta este hecho. Se necesitarían estudios prospectivos que evaluaran el intervalo más óptimo tras la polipectomía focalizados en los factores que puedan predecir el riesgo de recurrencia de lesiones proximales.

Por otra parte, el diferenciar una lesión no detectada previamente de una lesión de nueva aparición no es fácil. Laiyemo et al, utilizan el factor tiempo para diferenciarlo, de tal forma que los pólipos encontrados al año de la colonoscopia inicial lo consideran “no detectado” mientras que el encontrado en la colonoscopia realizada a los 4 años lo consideran “recurrente” (325). Ferrández et al incluyen el periodo de dos años para definir los pólipos no detectados. En nuestro estudio el tiempo medio transcurrido entre la colonoscopia entre la primera y segunda colonoscopia fue de 393,9 días mientras que el tiempo entre la segunda y la colonoscopia actual fue de 762,9 días, en cualquier caso, inferior a los 3 años, que es el intervalo de vigilancia recomendado para los grupos de riesgo alto (176,178), por lo que es más probable que se trate de pólipos no detectados previamente.

Otros estudios utilizan colonoscopias en tándem para evaluar la tasa de pólipos no detectados. Sin embargo, este método infraestima la tasa de pólipos en localizaciones difíciles que son más propensas a pasar desapercibidas en las sucesivas exploraciones. En cualquier caso, es necesario considerar que la colonoscopia previa fuera limpia, en el

sentido de que sea una exploración completa y con la aparente resección de todos los pólipos visualizados en la misma.

En nuestro trabajo casi un 20% de los pacientes con colonoscopia previa no tenían pólipos. Los factores asociados al antecedente de pólipos fueron el sexo masculino y la edad lo cual coincide con el estudio de Ferrández et al (324). Los pacientes con antecedentes de pólipos desarrollan además mayor número de pólipos en la colonoscopia actual con una localización tanto proximal como distal. Estos datos confirman el concepto de que los pacientes con adenomas tienen mayor riesgo de desarrollar adenomas metacrónicos comparado con los pacientes sin adenomas (178) y remarca la importancia de ser incluidos en estrategias de vigilancia.

2.7 Factores asociados a la presencia de componente avanzado en adenomas subcentimétricos

El tamaño es una de las características que definen a un adenoma como avanzado, pero no el único. A pesar de ello determinadas estrategias de cribado y vigilancia se basan exclusivamente en el tamaño. Así por ejemplo, la colono-TC, que es una técnica útil en determinados pacientes con comorbilidad o estenosis infranqueable con el endoscopio, tiene el claro inconveniente de tener menor sensibilidad para las lesiones menores de 6 mm y que no se puede realizar terapéutica. La sociedad Americana de radiología abdominal recomienda que en los pacientes con pólipos ≥ 6 mm o con 3 o más pólipos de cualquier tamaño detectados mediante colono-TC, se debería realizar colonoscopia (336). Del mismo modo, la sociedad Europea de Radiología y endoscopia recomiendan realizar polipectomía endoscópica en todos los pólipos detectados mediante prueba de imagen que sean ≥ 6 mm (86).

La historia natural de los pólipos pequeños (6-9 mm) o diminutos (1-5 mm) no es bien conocida. Hofstad et al estudiaron la evolución de pólipos menores de 10 mm dejados in situ no resecaados y encontraron que a los 3 años los pólipos diminutos tendían a crecer mientras que los pólipos pequeños tendían a desaparecer (337). Esta incertidumbre ha hecho que se plantee recientemente la estrategia de resecaar pólipos pequeños y desechar sin remitir a análisis histológico (*“resect an discard”*) en el cribado poblacional con el objetivo de ahorrar costes. Esta estrategia se basa en la premisa de que los pólipos pequeños o diminutos raramente contengan características histológicas de adenomas avanzados. Sin embargo, la verdadera importancia de los pólipos pequeños es un dilema aún sin resolver.

En este sentido nos planteamos la importancia histológica de los pólipos pequeños (< 10 mm) y qué factores se asocian a la presencia de componente avanzado en los pólipos pequeños.

En nuestro trabajo, 64 AA eran pequeños (< 10 mm), lo que supone un 8.1% del total de los pólipos pequeños y un 23.3% de todos los AA.

De forma global, las tasas de AA en pólipos < 10 mm, varía del 5.3% al 53% registrado para pólipos pequeños (5-9 mm) y del 0.9 al 17.4% descrito en pólipos diminutos (≤ 4 mm) (338). En un metaanálisis de cuatro estudios que incluye un total de 20562 pacientes, se detectaron AA en el 7.9% de los pólipos pequeños (6-9 mm) (253).

Entre los estudios que encuentran una baja proporción de AA en pólipos pequeños, mencionar uno realizado a partir de 120 adenomas de más de 6 mm en el que se obtiene una prevalencia de AA en el 0.1% de los pólipos intermedios (6-9mm) y del 3% en los pólipos mayores de 10 mm (339). Del mismo modo, en un trabajo posterior, se

encuentra una prevalencia muy baja de AA en pólipos diminutos y pequeños comparada con los pólipos grandes (0.5% y 1.5% respectivamente vs 15.0%; $p < 0,001$) (340). En otro reciente trabajo, se encuentra una tasa de AA en los pólipos diminutos o pequeños comparada con los grandes de 0.9% y 2.7% respectivamente vs 13.6% ($p < 0.001$) (341).

Por el contrario, otros estudios encuentran una mayor tasa de AA en pólipos pequeños. En el estudio de Chaput et al, un 35% de los pólipos pequeños eran AA, especialmente por componente vellositario, siendo el tamaño (6-9 mm) un factor de riesgo asociado (342). Tsai et al obtienen una tasa de 10% y 27% de AA en pólipos diminutos y pequeños respectivamente (343).

Las diferencias en el tamaño muestral y la población a estudio (sintomática o de cribado) pueden ser las causas de este amplio abanico de resultados.

Cuando evaluamos las características diferenciales de los AA pequeños y grandes (≥ 10 mm), se obtiene que los pacientes con AA subcentimétricos tienen más antecedentes de pólipos y de AA. Destaca de igual forma que el antecedente de CCR es más frecuente entre los AA pequeños. Por lo tanto, pacientes con antecedentes de pólipos, AA o CCR deben seguir una vigilancia endoscópica más cuidadosa con intención de resear y analizar todos los pólipos visibles independientemente del tamaño. Es importante destacar que los AA pequeños son con mayor frecuencia sésiles, lo cual puede dificultar su visualización o resección completa.

También se estudian qué factores pueden contribuir a que un adenoma subcentimétrico presente características de adenoma avanzado. En este caso se obtiene que la presencia de tres o más pólipos sincrónicos fueron un factor independiente asociado y que los pacientes con AA pequeños tenían una edad media más avanzada.

Nuestros resultados coinciden en parte con los de otros trabajos realizados. En un importante estudio realizado a partir de más de un millón de colonoscopias, se encuentran lesiones avanzadas (con DAG, componente vellositario o cáncer) en el 13% de los pólipos pequeños y en el 3.7% de los pólipos diminutos. Obtienen también que la edad y la multiplicidad fueron factores de riesgo asociados, además del sexo masculino, la presencia de SOH, la morfología o localización del pólipo (338). Otros estudios también encuentran la localización distal como factor de riesgo, pero no el sexo y la edad (341,344). Sin embargo, en otro trabajo en el que se obtiene una tasa de AA del 4 y 16% en pólipos diminutos y pequeños respectivamente, no se encuentra relación con la localización, edad o historia familiar (345).

En nuestro estudio, la mayor parte de los AA subcentimétricos lo fueron por presentar componente vellositario. No obstante, un 2.3% de los pólipos subcentimétricos tenían DAG. Este porcentaje es inferior al referido en otro estudio donde se detectó displasia de alto grado en el 2.7% y 16% de los pólipos diminutos o pequeños respectivamente (346).

Los resultados de nuestro trabajo advierten de un importante porcentaje de adenomas avanzados entre las lesiones subcentimétricas, especialmente en los pacientes con edad media más avanzada y con más de tres pólipos sincrónicos. Esto tiene implicaciones importantes de cara al manejo de las lesiones subcentimétricas detectadas mediante pruebas de imagen o para intentar optimizar la estrategia de remitir o no a estudio histológico estas lesiones.

2.8 Diferencias entre adenomas avanzados o lesiones serradas y pólipos no avanzados

Los pólipos son lesiones frecuentes con una prevalencia de hasta el 30-35% a partir de los 50 años (255). La resección de estas lesiones y su seguimiento posterior reducen el riesgo de CCR. La vigilancia tras la polipectomía viene determinada por el riesgo de desarrollar lesiones metacrónicas. Actualmente está bien establecido que los pacientes con más de tres adenomas o AA tienen este riesgo aumentado y por lo tanto se recomienda una vigilancia con intervalos más cortos que los pacientes con adenomas de bajo riesgo. Esto define la importancia de determinar qué pacientes tienen mayor probabilidad de presentar AA o LS de riesgo.

Desde el punto de vista demográfico, en nuestro estudio no hemos encontrado relación con la edad ni el sexo. Estos datos difieren de otros donde la edad y el sexo se han encontrado como factores de riesgo de neoplasia avanzada (183,215,228,313,320).

Los AA y LS tienen una localización proximal con mayor frecuencia y presentan mayor número de pólipos sincrónicos.

Con respecto a la localización, nuestros datos coinciden con otro estudio donde la localización proximal fue un factor de riesgo independiente asociado a displasia (OR =3.1; IC del 95%: 2.3–4), $p < 0.0001$) (232). Como se ha señalado, el hecho de que los AA tengan una asociación estadísticamente significativa con la localización proximal, hace imperativo renovar y mejorar las técnicas de detección de adenomas en este tramo de colon.

Por otra parte, también encontramos que el número de pólipos sincrónico fue un factor asociado a AA/LS. Como hemos comentado anteriormente, el riesgo de desarrollar

neoplasia avanzada es superior para los pacientes con 3 o más adenomas (184,185), lo que incluye a estos pacientes como de alto riesgo en las estrategias de vigilancia. Sin embargo, en un estudio realizado para evaluar los factores asociados a la presencia de características histológicas avanzadas (como displasia de alto grado o carcinoma invasivo) se obtiene que el tamaño fue el factor de riesgo más importante mientras que el sexo y la multiplicidad de adenomas no influyeron (313), lo que difiere de nuestros resultados y del resto de estudios.

Así mismo, destaca el mayor porcentaje de antecedentes de pólipos en el grupo de pólipos no avanzados en posible relación a mayor colonoscopias realizadas. Esto podría indicar que la colonoscopia aporta un efecto protector sobre el desarrollo de adenomas avanzados. Como se ha reflejado anteriormente, un estudio multicéntrico obtiene cómo la realización de colonoscopias frecuentes (2-3 en 5 años) proporciona un beneficio con respecto al riesgo de desarrollar AA (RR: 0.48; IC del 95%: 0.28-0.83). Sin embargo, el realizar colonoscopia muy frecuentes (más de 4 en 5 años) no supone una reducción del riesgo adicional importante (241).

Otros factores que se han atribuido a neoplasias avanzadas en otros estudios son el tabaco, la obesidad o el consumo de vitamina D (183,215,228).

Sin embargo, en la mayor parte de los estudios mencionados, se incluye el CCR como neoplasia avanzada. Para evitar este posible factor de confusión comparamos AA/LS y pólipos no avanzados no asociados a CCR. El resultado es el mismo, obteniendo que la localización y el número de pólipos sincrónicos, fueron factores asociados a AA y LS.

VI. CONCLUSIONES

- Dentro de los pacientes con adenomas avanzados (AA) o lesiones serradas (LS), es posible identificar aquellos con mayor probabilidad de asociarse a cáncer colorrectal (CCR), lo cual permitirá establecer unos criterios de vigilancia más dirigidos y personalizados. La edad y el sexo masculino constituyen factores independientes asociados a CCR.
- En los pacientes con antecedente de CCR el desarrollo de adenomas avanzados o lesiones serradas ocurre con mayor rapidez, lo cual podría indicar que estos pacientes están sometidos a una carcinogénesis acelerada o presentan una predisposición individual al desarrollo más precoz de lesiones avanzadas.
- En los pacientes con pólipos no avanzados, la edad, el sexo masculino o el antecedente de pólipos, también se asocian a la presencia de CCR.
- La alteración en el sistema reparador de ADN en los adenomas esporádicos no se asocia la presencia de CCR en nuestro estudio. No obstante, su determinación sobre mucosa normal o a nivel glandular, podría resultar prometedora como marcador de riesgo para el desarrollo de pólipos o CCR.
- La realización de inmunohistoquímica (IMH) en los adenomas para evaluar la expresión de las proteínas del sistema reparador de ADN, no es una estrategia útil para identificar pacientes con síndrome de Lynch. Esto se debe a que los pacientes con síndrome de Lynch también pueden desarrollar adenomas convencionales que no presentan disfunción del sistema reparador de ADN.

Sin embargo, pudiera tener mayor utilidad en pacientes jóvenes o con historia familiar de CCR que cumplan criterios de Ámsterdam. Por otra parte, dada la buena correlación entre los resultados de la IMH sobre el pólipo y las mutaciones

germinales, un resultado alterado en la IMH puede servir directamente para realizar el estudio genético, mientras que un resultado negativo debe ser interpretado con cautela y no permite excluir el diagnóstico de síndrome de Lynch.

- Ninguno de los pólipos serrados mostró pérdida de expresión de MLH1. Esto apoya que el silenciamiento de MLH1 se produce en estados más avanzados, cuando aparece displasia o carcinoma precoz, no presente en ninguno de los pólipos serrados de nuestra muestra.
- Si consideramos las LS como predictores de la vía metiladora, la edad precoz es un factor asociado a dicho mecanismo. No obstante, es posible que los pólipos, sincrónicos o metacrónicos, no compartan la misma vía de inestabilidad genómica que los CCR asociados.
- El tamaño de las LS así como la concomitancia de pólipos sincrónicos múltiples (≥ 3) y de mayor tamaño, son factores asociados a la presencia de AA en pacientes con LS.
- Las LS grandes (≥ 10 mm) y proximales se asociaron con mayor frecuencia a adenomas avanzados. Por lo tanto, es importante garantizar la detección de estas lesiones y ofrecer unos criterios de vigilancia adecuados.
- Los pacientes con AA o LS proximales presentan más antecedentes de pólipos y AA que los distales, lo que apoya la teoría de que las lesiones en colon derecho tienen un comportamiento biológico diferente.
- Casi la mitad de los pacientes con CCR proximal no tienen asociado un AA o LS distal, lo que remarca la importancia de posibles tumores no detectados en técnicas basadas exclusivamente en la exploración del colon izquierdo.

- La edad superior a los 65 años es un factor independiente de CCR en AA/LS distales. Mientras que la edad y el hábito tabáquico son los factores relacionados con el CCR proximal en los AA/LS distales.
- Los pólipos hiperplásicos distales mayores de 10 mm no se asocian a la presencia de CCR proximal en nuestra muestra.
- Los AA o LS no detectados en colonoscopias previas se asocian con una localización proximal y con la presencia de múltiples pólipos sincrónicos. Esto se puede deber en parte a que los AA/LS del colon derecho son con mayor frecuencia sesiles o planos y de menor tamaño que los distales y, por lo tanto, es más fácil que pasen desapercibidos durante la exploración endoscópica.

Dichos hechos pueden contribuir a que la colonoscopia sea un método menos eficaz en la prevención del CCR proximal y a que los CCR de intervalo sean más frecuentes en dicha localización

- La tasa de crecimiento de los AA es alta y superior a la de las LS sin displasia, por lo que la falta de detección de AA puede tener especial implicación en el desarrollo de los CCR de intervalo.
- Los pacientes con antecedentes de pólipos son con mayor frecuencia varones y desarrollan más pólipos que los pacientes sin antecedentes de pólipos. Estos datos remarcan la importancia de incluir a los pacientes con historia personal de pólipos en estrategias de seguimiento e indican la conveniencia de considerar el sexo en los intervalos de vigilancia.
- Un porcentaje importante de adenomas avanzados son subcentimétricos. La edad y la presencia de pólipos sincrónicos son factores relacionados con histología avanzada (con componente vellositario o displasia de alto grado) en pólipos pequeños. Esto advierte de la relevancia del adecuado manejo de lesiones

subcentimétricas detectadas mediante pruebas de imagen y de su correcto tratamiento endoscópico.

- En los pacientes con adenomas avanzados pequeños es más frecuente el antecedente de pólipos, adenomas avanzados o cáncer colorrectal, por lo que es especialmente importante realizar una vigilancia endoscópica más cuidadosa en estos pacientes con intención de resear y analizar todos los pólipos visibles, independientemente del tamaño.
- La localización en colon derecho y la presencia de múltiples pólipos sincrónicos son factores relacionados con la presencia de AA/LS si lo comparamos con pólipos no avanzados. Ello remarca la importancia de mejorar las técnicas de detección en el tramo proximal del colon y acentúa el interés de la multicentricidad en forma de pólipos sincrónicos en las estrategias de vigilancia.

VII. BIBLIOGRAFIA

- (1) Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
- (2) Karsa LV, Lignini TA, Patnick J, Lambert R, Sauvaget C. The dimensions of the CRC problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010 Aug;24(4):381-396.
- (3) Brawley OW. Avoidable cancer deaths globally. *CA Cancer J Clin* 2011 Mar-Apr;61(2):67-68.
- (4) Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse S, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2014; Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/. Accessed 04/26, 2015.
- (5) Miller PE, Lazarus P, Lesko SM, Cross AJ, Sinha R, Laio J, et al. Meat-related compounds and colorectal cancer risk by anatomical subsite. *Nutr Cancer* 2013;65(2):202-226.
- (6) Phipps AI, Scoggins J, Rossing MA, Li CI, Newcomb PA. Temporal trends in incidence and mortality rates for colorectal cancer by tumor location: 1975-2007. *Am J Public Health* 2012 Sep;102(9):1791-1797.
- (7) Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012 Jul-Aug;62(4):220-241.
- (8) Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013 Apr;49(6):1374-1403.
- (9) Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EURO CARE study. *Int J Cancer* 2012 Oct 1;131(7):1649-1658.
- (10) van de Velde CJ, Boelens PG, Borrás JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer* 2014 Jan;50(1):1.e1-1.e34.
- (11) International Agency for Research on Cancer, WHO. 2012; Available at: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=10>. Accessed 04/25, 2015.
- (12) De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014 Jan;15(1):23-34.
- (13) Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. 2009.

- (14) INEBASE, 2015. Defunciones según la causa de muerte 2013. Available at: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p417&file=inebase&L=0>. Accessed 04/25, 2015.
- (15) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
- (16) Lopez-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD, et al. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol* 2010 May;21 Suppl 3:iii76-82.
- (17) Garcia-Closas R, Berenguer A, Gonzalez CA. Changes in food supply in Mediterranean countries from 1961 to 2001. *Public Health Nutr* 2006 Feb;9(1):53-60.
- (18) Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013 Mar 1;132(5):1133-1145.
- (19) Portal de Salud de la Comunidad de Madrid. Observatorio de Resultados del Servicio Madrileño de Salud. Estado de Salud de la Población: Indicadores de cáncer de colon. 2013; Available at: <http://observatorioresultados.sanidadmadrid.org/GraficosEstadoPoblacion.aspx?ID=24>. Accessed 04/21, 2015.
- (20) Kim E, Coelho D, Blachier F. Review of the association between meat consumption and risk of colorectal cancer. *Nutr Res* 2013 Dec;33(12):983-994.
- (21) Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, Lasser NL, Snetselaar LG, Black HR, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006 Feb 8;295(6):643-654.
- (22) Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr* 2007 Sep;86(3):s836-42.
- (23) van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Calligaro M, Jenab M, Pischon T, Jansen EH, et al. Blood lipid and lipoprotein concentrations and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Gut* 2011 Aug;60(8):1094-1102.
- (24) Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2006 Dec 1;119(11):2657-2664.
- (25) Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011;6(6):e20456.
- (26) Carr PR, Walter V, Brenner H, Hoffmeister M. Meat subtypes and their association with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2015 Jan 12.

- (27) Alexander DD, Cushing CA. Red meat and colorectal cancer: a critical summary of prospective epidemiologic studies. *Obes Rev* 2011 May;12(5):e472-93.
- (28) Ollberding NJ, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN, Le Marchand L. Meat consumption, heterocyclic amines and colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer* 2012 Oct 1;131(7):E1125-33.
- (29) Parr CL, Hjartaker A, Lund E, Veierod MB. Meat intake, cooking methods and risk of proximal colon, distal colon and rectal cancer: the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) cohort study. *Int J Cancer* 2013 Sep 1;133(5):1153-1163.
- (30) Xu X, Yu E, Gao X, Song N, Liu L, Wei X, et al. Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 2013 Jan 15;132(2):437-448.
- (31) Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005 Dec 14;294(22):2849-2857.
- (32) Aune D, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011 Nov 10;343:d6617.
- (33) Aune D, Lau R, Chan DS, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. *Gastroenterology* 2011 Jul;141(1):106-118.
- (34) Tantamango YM, Knutsen SF, Beeson L, Fraser G, Sabate J. Association between dietary fiber and incident cases of colon polyps: the adventist health study. *Gastrointest Cancer Res* 2011 Sep;4(5-6):161-167.
- (35) Ben Q, Sun Y, Chai R, Qian A, Xu B, Yuan Y. Dietary fiber intake reduces risk for colorectal adenoma: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2014 Mar;146(3):689-699.e6.
- (36) Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004 Jul 7;96(13):1015-1022.
- (37) Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M, Matok I, Sarkar M, Nickel C, et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2011 Feb;35(1):2-10.
- (38) Keum N, Aune D, Greenwood DC, Ju W, Giovannucci EL. Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cancer* 2014 Oct 15;135(8):1940-1948.
- (39) Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011 Oct 1;29(28):3775-3782.

- (40) Hartman TJ, Albert PS, Snyder K, Slattery ML, Caan B, Paskett E, et al. The association of calcium and vitamin D with risk of colorectal adenomas. *J Nutr* 2005 Feb;135(2):252-259.
- (41) Robsahm TE, Aagnes B, Hjartaker A, Langseth H, Bray FI, Larsen IK. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev* 2013 Nov;22(6):492-505.
- (42) Hong S, Cai Q, Chen D, Zhu W, Huang W, Li Z. Abdominal obesity and the risk of colorectal adenoma: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev* 2012 Nov;21(6):523-531.
- (43) Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011 Sep;22(9):1958-1972.
- (44) Zhu JZ, Wang YM, Zhou QY, Zhu KF, Yu CH, Li YM. Systematic review with meta-analysis: alcohol consumption and the risk of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 Aug;40(4):325-337.
- (45) Cheng J, Chen Y, Wang X, Wang J, Yan Z, Gong G, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *Eur J Cancer Prev* 2015 Jan;24(1):6-15.
- (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)(2):CD004079.
- (47) Flossmann E, Rothwell PM, British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007 May 12;369(9573):1603-1613.
- (48) Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J, Raskov H. Aspirin, Calcitriol, and Calcium do not Prevent Adenoma Recurrence in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015 Sep 21.
- (49) Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, Amador FJ, Andreu M, Bellas B, et al. Clinical practice guideline. Prevention of colorectal cancer. 2009 update. *Asociacion Espanola de Gastroenterologia. Gastroenterol Hepatol* 2009 Dec;32(10):717.e1-717.58.
- (50) Colon and rectum. In: Edge S, Byrd S, Compton C, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Springer-Verlag: New York; 2010. p. 143-164.
- (51) Read TE, Mutch MG, Chang BW, McNevin MS, Fleshman JW, Birnbaum EH, et al. Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon. *J Am Coll Surg* 2002 Jul;195(1):33-40.

- (52) O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JI, Heise CP, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol* 2011 Sep 1;29(25):3381-3388.
- (53) Bartlett DL, Chu E. Can metastatic colorectal cancer be cured? *Oncology (Williston Park)* 2012 Mar;26(3):266-275.
- (54) Sinicrope FA. DNA mismatch repair and adjuvant chemotherapy in sporadic colon cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010 Mar;7(3):174-177.
- (55) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Oct 21;351(17):1731-1740.
- (56) Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010 Mar 20;375(9719):1030-1047.
- (57) Desch CE, Benson AB, 3rd, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005 Nov 20;23(33):8512-8519.
- (58) Bowne WB, Lee B, Wong WD, Ben-Porat L, Shia J, Cohen AM, et al. Operative salvage for locoregional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases. *Dis Colon Rectum* 2005 May;48(5):897-909.
- (59) Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968 Oct;65(4):281-393.
- (60) Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 Jul;7(7):770-5; quiz 711.
- (61) Castells A. Colorectal cancer screening. *Gastroenterol Hepatol* 2013 Oct;36 Suppl 2:66-72.
- (62) Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas A, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012 Feb 23;366(8):697-706.
- (63) Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000 Nov 30;343(22):1603-1607.
- (64) Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010 May 8;375(9726):1624-1633.

- (65) Heitman SJ, Hilsden RJ, Au F, Dowden S, Manns BJ. Colorectal cancer screening for average-risk North Americans: an economic evaluation. *PLoS Med* 2010 Nov 23;7(11):e1000370.
- (66) Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1)(1):CD001216.
- (67) Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000 Nov 30;343(22):1603-1607.
- (68) Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ, Duffy S, Smith S, Kleijnen J, et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J Med Screen* 2007;14(3):132-137.
- (69) Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008 Nov 4;149(9):638-658.
- (70) Lansdorp-Vogelaar I, von Karsa L, International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Introduction. *Endoscopy* 2012 Sep;44 Suppl 3:SE15-30.
- (71) Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, Ciatto S, Banovich F, Bonanomi AG, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer* 2009 Jan 27;100(2):259-265.
- (72) Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Population screening for colorectal cancer means getting FIT: the past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT). *Gut Liver* 2014 Mar;8(2):117-130.
- (73) Parra-Blanco A, Gimeno-Garcia AZ, Quintero E, Nicolas D, Moreno SG, Jimenez A, et al. Diagnostic accuracy of immunochemical versus guaiac faecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *J Gastroenterol* 2010 Jul;45(7):703-712.
- (74) van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008 Jul;135(1):82-90.
- (75) Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, Bar-Chana M, Lifshitz I, Chared M, et al. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *Int J Cancer* 2011 May 15;128(10):2415-2424.

- (76) Quintero E, Andréu M, Lanás A, Piqué J. Estrategias para la detección precoz del cáncer colorrectal. In: Bandrés F, Castells A, Morillas J, editors. La prevención del cáncer colorrectal en España Madrid: Fundación Tejerina. Colección Docencia Universitaria; 2009. p. 21-46.
- (77) Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2008 Oct 7;149(7):441-50, W81.
- (78) Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME, Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004 Dec 23;351(26):2704-2714.
- (79) Itzkowitz S, Brand R, Jandorf L, Durkee K, Millholland J, Rabeneck L, et al. A simplified, noninvasive stool DNA test for colorectal cancer detection. *Am J Gastroenterol* 2008 Nov;103(11):2862-2870.
- (80) Castells A, Quintero E. Programmatic Screening for Colorectal Cancer: The COLONPREV Study. *Dig Dis Sci* 2015 Mar;60(3):672-680.
- (81) Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011 Sep 7;103(17):1310-1322.
- (82) Bretthauer M, Gondal G, Larsen K, Carlsen E, Eide TJ, Grotmol T, et al. Design, organization and management of a controlled population screening study for detection of colorectal neoplasia: attendance rates in the NORCCAP study (Norwegian Colorectal Cancer Prevention). *Scand J Gastroenterol* 2002 May;37(5):568-573.
- (83) Castells A, Bessa X, Quintero E, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, et al. Risk of advanced proximal neoplasms according to distal colorectal findings: comparison of sigmoidoscopy-based strategies. *J Natl Cancer Inst* 2013 Jun 19;105(12):878-886.
- (84) Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008 May;134(5):1570-1595.
- (85) Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008 Sep 18;359(12):1207-1217.
- (86) Spada C, Stoker J, Alarcon O, Barbaro F, Bellini D, Bretthauer M, et al. Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. *Endoscopy* 2014 Oct;46(10):897-915.

- (87) Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev* 2007 Oct 15;21(20):2525-2538.
- (88) Adan L, Alvarez-Castro A, Castells A. An approximation to familial colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol* 2010 Nov;33(9):652-659.
- (89) Pinol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005 Apr 27;293(16):1986-1994.
- (90) Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000 Jul 13;343(2):78-85.
- (91) Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001 Oct;96(10):2992-3003.
- (92) Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P, et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol* 2006 Feb;59(2):114-124.
- (93) Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006 Jan;42(2):216-227.
- (94) Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996 Jan 11;334(2):82-87.
- (95) Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505). *Gastroenterology* 1998 Jul;115(1):7-12.
- (96) Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001 Apr;48(4):526-535.
- (97) Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013 Dec 15;7(12):982-1018.
- (98) Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 Jun;10(6):639-645.
- (99) Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013 Feb;7(1):1-33.

- (100) Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001 May;120(6):1356-1362.
- (101) Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014 Aug;147(2):502-526.
- (102) Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995 Mar 30;332(13):839-847.
- (103) Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* 2007 Jul;133(1):48-56.
- (104) Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991 May;34(5):424-425.
- (105) Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999 Jun;116(6):1453-1456.
- (106) Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004 Feb 18;96(4):261-268.
- (107) Deng G, Bell I, Crawley S, Gum J, Terdiman JP, Allen BA, et al. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004 Jan 1;10(1 Pt 1):191-195.
- (108) Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med* 2006 Jun 29;354(26):2751-2763.
- (109) Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006 Sep 27;296(12):1479-1487.
- (110) Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R, Balmana J, Holter S, Gallinger S, et al. The PREMM(1,2,6) model predicts risk of MLH1, MSH2, and MSH6 germline mutations based on cancer history. *Gastroenterology* 2011 Jan;140(1):73-81.
- (111) Borrás E, Pineda M, Cadinanos J, Del Valle J, Brieger A, Hinrichsen I, et al. Refining the role of PMS2 in Lynch syndrome: germline mutational analysis improved by comprehensive assessment of variants. *J Med Genet* 2013 Aug;50(8):552-563.

- (112) Berg A, Armstrong K, Botkin J, Calonge N, Haddow J, Hayes M, et al. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality for Lynch syndrome in relatives. *Genetics in medicine* 2009;11:35-41.
- (113) Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010 Jun;138(7):2197.e1-2197.e7.
- (114) Moreira L, Balaguer F, Lindor N, de la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012 Oct 17;308(15):1555-1565.
- (115) Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995 May;108(5):1405-1411.
- (116) Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000 May;118(5):829-834.
- (117) Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005 Nov 5;331(7524):1047.
- (118) Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007 Feb 15;120(4):821-824.
- (119) Stuckless S, Green J, Dawson L, Barrett B, Woods MO, Dicks E, et al. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet* 2013 Apr;83(4):359-364.
- (120) Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013 Jun;62(6):812-823.
- (121) Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013 Mar;62(3):339-347.
- (122) Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994 Dec 22;331(25):1694-1702.
- (123) Dunlop MG, British Society for Gastroenterology, Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002 Oct;51 Suppl 5:V21-7.

- (124) Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology* 2003 May;124(6):1574-1594.
- (125) Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995 Mar 30;332(13):839-847.
- (126) Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001 Jul;121(1):198-213.
- (127) Jarvinen HJ. Genetic testing for polyposis: practical and ethical aspects. *Gut* 2003 May;52 Suppl 2:ii19-22.
- (128) Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2007 May;71(5):427-433.
- (129) Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008 May;57(5):704-713.
- (130) Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, Fausa O, Jarvinen H, Moesgaard F, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004 Mar;53(3):381-386.
- (131) Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ, Goggins M, Giardiello FM. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005 Jul;54(7):1034-1043.
- (132) Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MW, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2015 Jan 10;33(2):209-217.
- (133) Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch J, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995 Dec 15;76(12):2427-2433.
- (134) Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet* 1998 Jun;62(6):1290-1301.
- (135) Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003 Feb;124(2):544-560.

- (136) Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002 Feb;30(2):227-232.
- (137) Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015 Feb;110(2):223-62; quiz 263.
- (138) Nielsen M, Morreau H, Vasen HF, Hes FJ. MUTYH-associated polyposis (MAP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2011 Jul;79(1):1-16.
- (139) Orłowska J. Hyperplastic polyposis syndrome and the risk of colorectal cancer. *Gut* 2012 Mar;61(3):470-1; author reply 471-2.
- (140) Moreira L, Pellise M, Carballal S, Bessa X, Ocana T, Serradesanferm A, et al. High prevalence of serrated polyposis syndrome in FIT-based colorectal cancer screening programmes. *Gut* 2013 Mar;62(3):476-477.
- (141) Snover DC, Ahnen D, Burt R. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. In: Bosman F, Carneiro F, Hruban R, editors. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System International Agency for Research on Cancer (IARC)* Lyon; 2010. p. 160-165.
- (142) Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, Nagengast FM, van Leerdam M, van Noesel CJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut* 2010 Aug;59(8):1094-1100.
- (143) Hazewinkel Y, Reitsma JB, Nagengast FM, Vasen HF, van Os TA, van Leerdam ME, et al. Extracolonic cancer risk in patients with serrated polyposis syndrome and their first-degree relatives. *Fam Cancer* 2013 Dec;12(4):669-673.
- (144) Oquinená S, Guerra A, Pueyo A, Eguaras J, Montes M, Razquin S, et al. Serrated polyposis: prospective study of first-degree relatives. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013 Jan;25(1):28-32.
- (145) Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, van Os TA, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gut* 2010 Sep;59(9):1222-1225.
- (146) Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 Apr;4(4):408-415.
- (147) van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010 Jun;105(6):1258-64; author reply 1265.

- (148) Schreiber IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005 Feb;100(2):476-490.
- (149) McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000 Mar;95(3):596-604.
- (150) Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Loff S, Back W, Pagenstecher C, et al. High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat* 2005 Dec;26(6):513-519.
- (151) Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010 Jul;59(7):975-986.
- (152) Koyama Y, Kotake K. Overview of colorectal cancer in Japan: report from the Registry of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Dis Colon Rectum* 1997 Oct;40(10 Suppl):S2-9.
- (153) Kudo S, Kashida H, Nakajima T, Tamura S, Nakajo K. Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer. *World J Surg* 1997 Sep;21(7):694-701.
- (154) Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon: Novembre 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58(Supl.6):S3-43.
- (155) Waye JD. Endoscopic mucosal resection of colon polyps. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001 Jul;11(3):537-48, vii.
- (156) O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990 Feb;98(2):371-379.
- (157) Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000 Aug;47(2):251-255.
- (158) Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010.
- (159) Rosty C, Hewett DG, Brown IS, Leggett BA, Whitehall VL. Serrated polyps of the large intestine: current understanding of diagnosis, pathogenesis, and clinical management. *J Gastroenterol* 2013 Mar;48(3):287-302.
- (160) O'Brien MJ, Zhao Q, Yang S. Colorectal serrated pathway cancers and precursors. *Histopathology* 2015 Jan;66(1):49-65.

- (161) Atkin WS, Saunders BP, British Society for Gastroenterology, Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002 Oct;51 Suppl 5:V6-9.
- (162) Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987 Nov;93(5):1009-1013.
- (163) Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002 Jul;89(7):845-860.
- (164) Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993 Apr 1;328(13):901-906.
- (165) Bond JH. Clinical evidence for the adenoma-carcinoma sequence, and the management of patients with colorectal adenomas. *Semin Gastrointest Dis* 2000 Oct;11(4):176-184.
- (166) Orłowska J. Serrated lesions and hyperplastic (serrated) polyposis relationship with colorectal cancer: classification and surveillance recommendations. *Gastrointest Endosc* 2013 Jun;77(6):858-871.
- (167) Lu FI, van Niekerk de W, Owen D, Tha SP, Turbin DA, Webber DL. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010 Jul;34(7):927-934.
- (168) Lash RH, Genta RM, Schuler CM. Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. *J Clin Pathol* 2010 Aug;63(8):681-686.
- (169) Horkko TT, Mäkinen MJ. Colorectal proliferation and apoptosis in serrated versus conventional adenoma-carcinoma pathway: growth, progression and survival. *Scand J Gastroenterol* 2003 Dec;38(12):1241-1248.
- (170) Oono Y, Fu K, Nakamura H, Iriguchi Y, Yamamura A, Tomino Y, et al. Progression of a sessile serrated adenoma to an early invasive cancer within 8 months. *Dig Dis Sci* 2009 Apr;54(4):906-909.
- (171) Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009 Jan 6;150(1):1-8.
- (172) Jover Martínez R. Guía de práctica clínica de calidad en la colonoscopia de cribado del cáncer colorrectal. Asociación española de Gastroenterología y Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. Madrid: EDIMSA; 2011.

- (173) Ruiz-Tovar J, Jimenez-Miramón J, Valle A, Limones M. Endoscopic resection as unique treatment for early colorectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2010 Jul;102(7):435-441.
- (174) Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985 Aug;89(2):328-336.
- (175) Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995 Dec;38(12):1286-1295.
- (176) Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandao C, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013 Oct;45(10):842-851.
- (177) Segnan N, Patrick J, Von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010.
- (178) Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012 Sep;143(3):844-857.
- (179) Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012 Sep;107(9):1315-29; quiz 1314, 1330.
- (180) Castells A, Andreu M, Binefa G, Fite A, Font R, Espinas JA. Postpolypectomy surveillance in patients with adenomas and serrated lesions: a proposal for risk stratification in the context of organized colorectal cancer-screening programs. *Endoscopy* 2015 Jan;47(1):86-87.
- (181) Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut* 2007 Nov;56(11):1585-1589.
- (182) Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 Dec;7(12):1272-1278.
- (183) Kaminski MF, Polkowski M, Kraszewska E, Rupinski M, Butruk E, Regula J. A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy. *Gut* 2014 Jul;63(7):1112-1119.
- (184) Saini SD, Kim HM, Schoenfeld P. Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2006 Oct;64(4):614-626.

- (185) Martinez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009 Mar;136(3):832-841.
- (186) Cottet V, Jooste V, Fournel I, Bouvier AM, Faivre J, Bonithon-Kopp C. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut* 2012 Aug;61(8):1180-1186.
- (187) Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992 Mar 5;326(10):658-662.
- (188) Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990 Jun 1;61(5):759-767.
- (189) IIspeert JE, Medema JP, Dekker E. Colorectal Neoplasia Pathways: State of the Art. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015 Apr;25(2):169-182.
- (190) Sierra J, Yoshida T, Joazeiro CA, Jones KA. The APC tumor suppressor counteracts beta-catenin activation and H3K4 methylation at Wnt target genes. *Genes Dev* 2006 Mar 1;20(5):586-600.
- (191) Tejpar S, Odze RD. Accomplishments in 2008 in biologic markers for gastrointestinal cancers-focus on colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2009 Sep;3(5 Supplement 2):S73-8.
- (192) Legolvan MP, Taliano RJ, Resnick MB. Application of molecular techniques in the diagnosis, prognosis and management of patients with colorectal cancer: a practical approach. *Hum Pathol* 2012 Aug;43(8):1157-1168.
- (193) Colussi D, Brandi G, Bazzoli F, Ricciardiello L. Molecular pathways involved in colorectal cancer: implications for disease behavior and prevention. *Int J Mol Sci* 2013 Aug 7;14(8):16365-16385.
- (194) Xicola RM, Llor X. DNA methylation defects in sporadic and hereditary colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol* 2012 Aug-Sep;35(7):480-487.
- (195) Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010 Jun;138(6):2073-2087.e3.
- (196) Funkhouser WK, Jr, Lubin IM, Monzon FA, Zehnbauser BA, Evans JP, Ogino S, et al. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn* 2012 Mar-Apr;14(2):91-103.
- (197) Simons CC, Hughes LA, Smits KM, Khalid-de Bakker CA, de Bruine AP, Carvalho B, et al. A novel classification of colorectal tumors based on microsatellite instability, the CpG island methylator phenotype and chromosomal instability: implications for prognosis. *Ann Oncol* 2013 Aug;24(8):2048-2056.

- (198) Pineda M, Gonzalez S, Lazaro C, Blanco I, Capella G. Detection of genetic alterations in hereditary colorectal cancer screening. *Mutat Res* 2010 Nov 10;693(1-2):19-31.
- (199) Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998 Nov 15;58(22):5248-5257.
- (200) Suraweera N, Duval A, Reperant M, Vaury C, Furlan D, Leroy K, et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology* 2002 Dec;123(6):1804-1811.
- (201) Geiersbach KB, Samowitz WS. Microsatellite instability and colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2011 Oct;135(10):1269-1277.
- (202) Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, Hampel H, Green J, Potter JD, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008 Aug;135(2):419-428.
- (203) Haque T, Greene KG, Crockett SD. Serrated neoplasia of the colon: what do we really know? *Curr Gastroenterol Rep* 2014 Apr;16(4):380-014-0380-6.
- (204) Rosenberg DW, Yang S, Pleau DC, Greenspan EJ, Stevens RG, Rajan TV, et al. Mutations in BRAF and KRAS differentially distinguish serrated versus non-serrated hyperplastic aberrant crypt foci in humans. *Cancer Res* 2007 Apr 15;67(8):3551-3554.
- (205) Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006 Apr;130(5):1480-1491.
- (206) Halait H, Demartin K, Shah S, Soviero S, Langland R, Cheng S, et al. Analytical performance of a real-time PCR-based assay for V600 mutations in the BRAF gene, used as the companion diagnostic test for the novel BRAF inhibitor vemurafenib in metastatic melanoma. *Diagn Mol Pathol* 2012 Mar;21(1):1-8.
- (207) Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol* 1993 Dec 1;138(11):923-936.
- (208) Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012 Feb 23;366(8):687-696.
- (209) Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002 Jun;97(6):1296-1308.

(210) Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010 May 13;362(19):1795-1803.

(211) Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Ransohoff DF. Tailoring colorectal cancer screening by considering risk of advanced proximal neoplasia. *Am J Med* 2012 Dec;125(12):1181-1187.

(212) Greenspan M, Rajan KB, Baig A, Beck T, Mobarhan S, Melson J. Advanced adenoma detection rate is independent of nonadvanced adenoma detection rate. *Am J Gastroenterol* 2013 Aug;108(8):1286-1292.

(213) Almadi M., Alharbi O., Azzam N., Wadera J., Sadaf N., Aljebreen A. Prevalence and characteristics of colonic polyps and adenomas in 2654 colonoscopies in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol* 2014;20(3):154-161.

(214) Wong MC, Lam TY, Tsoi KK, Hirai HW, Chan VC, Ching JY, et al. A validated tool to predict colorectal neoplasia and inform screening choice for asymptomatic subjects. *Gut* 2014 Jul;63(7):1130-1136.

(215) Lieberman DA, Prindiville S, Weiss DG, Willett W, VA Cooperative Study Group 380. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA* 2003 Dec 10;290(22):2959-2967.

(216) Gupta A, Samadder J, Elliott E, Sethi S, Schoenfeld P. Prevalence of adenomas and advanced adenomas in patients in the 40- to 49-year age group undergoing screening colonoscopy because of a family history of adenoma/polyp in a first-degree relative. *Gastrointest Endosc* 2012 Apr;75(4):705-711.

(217) Lieberman DA, Holub J, Eisen G, Kraemer D, Morris CD. Prevalence of polyps greater than 9 mm in a consortium of diverse clinical practice settings in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 Aug;3(8):798-805.

(218) Kahi CJ, Li X, Eckert GJ, Rex DK. High colonoscopic prevalence of proximal colon serrated polyps in average-risk men and women. *Gastrointest Endosc* 2012 Mar;75(3):515-520.

(219) Sanaka MR, Gohel T, Podugu A, Kiran RP, Thota PN, Lopez R, et al. Adenoma and sessile serrated polyp detection rates: variation by patient sex and colonic segment but not specialty of the endoscopist. *Dis Colon Rectum* 2014 Sep;57(9):1113-1119.

(220) Anderson JC, Butterly LF, Goodrich M, Robinson CM, Weiss JE. Differences in detection rates of adenomas and serrated polyps in screening versus surveillance colonoscopies, based on the new hampshire colonoscopy registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Oct;11(10):1308-1312.

(221) Gao Q, Tsoi KK, Hirai HW, Wong MC, Chan FK, Wu JC, et al. Serrated Polyps and the Risk of Synchronous Colorectal Advanced Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015 Apr;110(4):501-509.

- (222) Anderson JC, Butterly LF, Robinson CM, Goodrich M, Weiss JE. Impact of fair bowel preparation quality on adenoma and serrated polyp detection: data from the New Hampshire colonoscopy registry by using a standardized preparation-quality rating. *Gastrointest Endosc* 2014 Sep;80(3):463-470.
- (223) East JE, Vieth M, Rex DK. Serrated lesions in colorectal cancer screening: detection, resection, pathology and surveillance. *Gut* 2015 Mar 6.
- (224) Hazewinkel Y., Tytgat K.M.A.J., Van LM, Koornstra J.-J., Bastiaansen B.A., Van ES, et al. Narrow-band imaging for the detection of polyps in patients with serrated polyposis syndrome: A multicenter, randomized, back-to-back trial. *Gastrointest Endosc* 2015;81(3):531-538.
- (225) de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Tytgat KM, Dees J, Mathus-Vliegen EM, et al. Differences in proximal serrated polyp detection among endoscopists are associated with variability in withdrawal time. *Gastrointest Endosc* 2013 Apr;77(4):617-623.
- (226) Pohl J, Schneider A, Vogell H, Mayer G, Kaiser G, Ell C. Pancolonic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomised two-centre trial. *Gut* 2011 Apr;60(4):485-490.
- (227) Alvarez C, Andreu M, Castells A, Quintero E, Bujanda L, Cubiella J, et al. Relationship of colonoscopy-detected serrated polyps with synchronous advanced neoplasia in average-risk individuals. *Gastrointest Endosc* 2013 Aug;78(2):333-341.e1.
- (228) Schroy PC, Wong JB, O'Brien MJ, Chen CA, Griffith JL. A Risk Prediction Index for Advanced Colorectal Neoplasia at Screening Colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2015 Jul;110(7):1062-1071.
- (229) Limketkai BN, Lam-Himlin D, Arnold MA, Arnold CA. The cutting edge of serrated polyps: a practical guide to approaching and managing serrated colon polyps. *Gastrointest Endosc* 2013 Mar;77(3):360-375.
- (230) Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, McGregor SE, Hsieh E, M Tinmouth J, et al. Advanced proximal neoplasia of the colon in average-risk adults. *Gastrointest Endosc* 2014 Oct;80(4):660-667.
- (231) Ferlitsch M, Heinze G, Salzl P, Britto-Arias M, Waldmann E, Reinhart K, et al. Sex is a stronger predictor of colorectal adenoma and advanced adenoma than fecal occult blood test. *Med Oncol* 2014 Sep;31(9):151-014-0151-0. Epub 2014 Aug 14.
- (232) Qumseya BJ, Coe S, Wallace MB. The effect of polyp location and patient gender on the presence of dysplasia in colonic polyps. *Clin Transl Gastroenterol* 2012 Jul 26;3:e20.
- (233) Johnson ME, Feinn R, Anderson JC. Clinical factors associated with non-polypoid colonic adenomas ≥ 6 mm: a prospective study in an asymptomatic

population using a high-definition colonoscope. *Am J Gastroenterol* 2011 Nov;106(11):2018-2022.

(234) Burnett-Hartman AN, Passarelli MN, Adams SV, Upton MP, Zhu LC, Potter JD, et al. Differences in epidemiologic risk factors for colorectal adenomas and serrated polyps by lesion severity and anatomical site. *Am J Epidemiol* 2013 Apr 1;177(7):625-637.

(235) Crockett SD, Snover DC, Ahnen DJ, Baron JA. Sessile serrated adenomas: an evidence-based guide to management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 Jan;13(1):11-26.e1.

(236) Lieberman DA, Williams JL, Holub JL, Morris CD, Logan JR, Eisen GM, et al. Race, ethnicity, and sex affect risk for polyps >9 mm in average-risk individuals. *Gastroenterology* 2014 Aug;147(2):351-8.

(237) Observatorio de inmigración. Centro de estudios y datos. Informe de la población de origen extranjero empadronada en la comunidad de Madrid. 2014; Available at: http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=PortalInmigrante/Page/INMI_pintarContenidoFinal&cid=1142340982052. Accessed 06/30, 2015.

(238) Anderson JC, Stein B, Kahi CJ, Rajapakse R, Walker G, Alpern Z. Association of smoking and flat adenomas: results from an asymptomatic population screened with a high-definition colonoscope. *Gastrointest Endosc* 2010 Jun;71(7):1234-1240.

(239) Bouwens MW, Winkens B, Rondagh EJ, Driessen AL, Riedl RG, Masclee AA, et al. Simple clinical risk score identifies patients with serrated polyps in routine practice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013 Aug;6(8):855-863.

(240) Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009 Feb 18;101(4):256-266.

(241) Kawamura T, Oda Y, Murakami Y, Kobayashi K, Matsuda K, Kida M, et al. Relationship between frequency of surveillance colonoscopy and colorectal cancer prevention. *Dig Endosc* 2014 May;26(3):409-416.

(242) Martinez ME, Sampliner R, Marshall JR, Bhattacharyya AK, Reid ME, Alberts DS. Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas. *Gastroenterology* 2001 Apr;120(5):1077-1083.

(243) Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ, Hoff G, Senore C, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Colonoscopic surveillance following adenoma removal. *Endoscopy* 2012 Sep;44 Suppl 3:SE151-63.

(244) Anderson J.C., Butterly L.F., Robinson C.M., Goodrich M., Weiss J.E. Impact of fair bowel preparation quality on adenoma and serrated polyp detection: Data from the

New Hampshire Colonoscopy Registry by using a standardized preparation-quality rating. *Gastrointest Endosc* 2014;80(3):463-470.

(245) Adán Merino L, Aldeguer Martínez M, Lozano Maya M, Grande Barez M, Barrio Antoranz J, Plaza Santos R. Calidad en el proceso asistencial del cáncer colorrectal. *Semana de las Enfermedades Digestivas* 2014 17/10/2014.

(246) Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2010. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010; Available at: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>. Accessed 08/18, 2015.

(247) Lucendo AJ, Guagnozzi D, Angueira T, Gonzalez-Castillo S, Fernandez-Fuente M, Friginal-Ruiz AB, et al. The relationship between proximal and distal colonic adenomas: is screening sigmoidoscopy enough in the presence of a changing epidemiology? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013 Aug;25(8):973-980.

(248) Zare-Mirzaie A, Abolhasani M, Aryamanesh A. Left sided colorectal adenomatous polyps have more risk for high grade dysplasia. *Acta Med Iran* 2013 Apr 6;51(3):172-177.

(249) Boroff ES, Gurudu SR, Hentz JG, Leighton JA, Ramirez FC. Polyp and adenoma detection rates in the proximal and distal colon. *Am J Gastroenterol* 2013 Jun;108(6):993-999.

(250) Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* 2008 Mar 5;299(9):1027-1035.

(251) Mattar W, Rex DK. Large sessile adenomas are associated with a high prevalence of synchronous advanced adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 Aug;6(8):877-879.

(252) Cruz RA, Ragupathi M, Pedraza R, Pickron TB, Le AT, Haas EM. Minimally invasive approaches for the management of "difficult" colonic polyps. *Diagn Ther Endosc* 2011;2011:682793.

(253) Hassan C, Pickhardt PJ, Kim DH, Di Giulio E, Zullo A, Laghi A, et al. Systematic review: distribution of advanced neoplasia according to polyp size at screening colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 Jan 15;31(2):210-217.

(254) Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007 Oct;133(4):1077-1085.

(255) Gimeno-Garcia AZ, Ramirez F, Gonzalo V, Balaguer F, Petit A, Pellise M, et al. High-grade dysplasia as a risk factor of metachronous advanced colorectal neoplasms in patients with advanced adenomas. *Gastroenterol Hepatol* 2007 Apr;30(4):207-211.

- (256) Fischbach W, Mossner J. Do size, histology, or cytology of colorectal adenomas and their removal influence serum CEA? *Dis Colon Rectum* 1987 Aug;30(8):595-599.
- (257) Martell RE, Xu FJ, Davis WZ, Anselmino L, Yu YH, Daly L, et al. OVX1 and CEA in patients with colon carcinoma, colon polyps and benign colon disorders. *Int J Biol Markers* 1998 Jul-Sep;13(3):145-149.
- (258) Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Rodrigo J, et al. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004 Jan;16(1):39-45.
- (259) Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Jover R, et al. Synchronous colorectal neoplasms in patients with colorectal cancer: predisposing individual and familial factors. *Dis Colon Rectum* 2004 Jul;47(7):1192-1200.
- (260) Lam AK, Chan SS, Leung M. Synchronous colorectal cancer: clinical, pathological and molecular implications. *World J Gastroenterol* 2014 Jun 14;20(22):6815-6820.
- (261) Borda A, Martinez-Penuela JM, Munoz-Navas M, Prieto C, Betes M, Borda F. Synchronous neoplastic lesions in colorectal cancer. An analysis of possible risk factors favouring presentation. *Rev Esp Enferm Dig* 2008 Mar;100(3):139-145.
- (262) Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Watabe H, Okamoto M, Kawabe T, et al. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese. *Gut* 2004 Apr;53(4):568-572.
- (263) Borda A, Martinez-Penuela JM, Borda F, Munoz-Navas M, Jimenez FJ, Carretero C. Drawing up an individual risk index for development of metachronous neoplastic lesions in resected colorectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2012 Jun;104(6):291-297.
- (264) Lee SY, Kim BC, Han KS, Hong CW, Sohn DK, Park SC, et al. Incidence and risk factors of metachronous colorectal neoplasm after curative resection of colorectal cancer in Korean patients. *J Dig Dis* 2014 Jul;15(7):367-376.
- (265) Moon CM, Cheon JH, Choi EH, Kim ES, Park JJ, Han SY, et al. Advanced synchronous adenoma but not simple adenoma predicts the future development of metachronous neoplasia in patients with resected colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010 Aug;44(7):495-501.
- (266) Choe EK, Park KJ, Chung SJ, Moon SH, Ryoo SB, Oh HK. Colonoscopic surveillance after colorectal cancer resection: who needs more intensive follow-up? *Digestion* 2015;91(2):142-149.
- (267) Freeman HJ. Natural history and long-term outcomes of patients treated for early stage colorectal cancer. *Can J Gastroenterol* 2013 Jul;27(7):409-413.

- (268) Pino MS, Mino-Kenudson M, Wildemore BM, Ganguly A, Batten J, Sperduti I, et al. Deficient DNA mismatch repair is common in Lynch syndrome-associated colorectal adenomas. *J Mol Diagn* 2009 May;11(3):238-247.
- (269) Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, Kaji E, Morikawa T, Murakami T, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010 Nov;139(5):1503-10.
- (270) Lee SM, Kim JH, Sung IK, Hong SN. The Risk of Metachronous Advanced Colorectal Neoplasia Rises in Parallel with an Increasing Number of High-Risk Findings at Baseline. *Gut Liver* 2015 May 13.
- (271) Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki LA, Beck GJ. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000 Apr;51(4 Pt 1):433-437.
- (272) Zhu H, Zhang G, Yi X, Zhu X, Wu Y, Liang J, et al. Histology subtypes and polyp size are associated with synchronous colorectal carcinoma of colorectal serrated polyps: a study of 499 serrated polyps. *Am J Cancer Res* 2014 Dec 15;5(1):363-374.
- (273) Ng S.C., Ching J.Y.L., Chan V.C.W., Wong M.C.S., Tang R., Wong S., et al. Association between serrated polyps and the risk of synchronous advanced colorectal neoplasia in average-risk individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(1):108-115.
- (274) Imperiale TF, Monahan PO, Stump TE, Glowinski EA, Ransohoff DF. Derivation and Validation of a Scoring System to Stratify Risk for Advanced Colorectal Neoplasia in Asymptomatic Adults: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med* 2015 Aug 11.
- (275) Veruttipong D, Soliman AS, Gilbert SF, Blachley TS, Hablas A, Ramadan M, et al. Age distribution, polyps and rectal cancer in the Egyptian population-based cancer registry. *World J Gastroenterol* 2012 Aug 14;18(30):3997-4003.
- (276) Deng G, Kakar S, Tanaka H, Matsuzaki K, Miura S, Sleisenger MH, et al. Proximal and distal colorectal cancers show distinct gene-specific methylation profiles and clinical and molecular characteristics. *Eur J Cancer* 2008 Jun;44(9):1290-1301.
- (277) Kim YB, Lee SY, Kim JH, Sung IK, Park HS, Shim CS, et al. Microsatellite Instability of Gastric and Colorectal Cancers as a Predictor of Synchronous Gastric or Colorectal Neoplasms. *Gut Liver* 2015 Jun 19.
- (278) Brueckl WM, Jung A, Wein A, Brabletz T, Guenther K, Nusko G, et al. Microsatellite instability in colorectal adenomas: relevance and clinical importance. *Int J Colorectal Dis* 2000 Aug;15(4):189-196.
- (279) Balbinotti RA, Ribeiro U,Jr, Sakai P, Safatle-Ribeiro AV, Balbinotti SS, Scapulatempo C, et al. hMLH1, hMSH2 and cyclooxygenase-2 (cox-2) in sporadic colorectal polyps. *Anticancer Res* 2007 Nov-Dec;27(6C):4465-4471.

- (280) Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997 Dec 3;89(23):1758-1762.
- (281) Molaei M, Yadollahzadeh M, Almasi S, Shivarani S, Fatemi SR, Zali MR. Sporadic colorectal polyps and mismatch repair proteins. *Indian J Pathol Microbiol* 2011 Oct-Dec;54(4):725-729.
- (282) Park SK, Park DI, Park SH, Park JH, Kim HJ, Cho YK, et al. Microsatellite instability in young patients with sporadic colorectal adenomas. *Hepatogastroenterology* 2011 Sep-Oct;58(110-111):1531-1537.
- (283) Koh DC, Luchtefeld MA, Kim DG, Attal H, Monroe T, Ingersoll K. Microsatellite instability and MLH1 hypermethylation - incidence and significance in colorectal polyps in young patients. *Colorectal Dis* 2007 Jul;9(6):521-526.
- (284) Velayos FS, Allen BA, Conrad PG, Gum J, Jr, Kakar S, Chung DC, et al. Low rate of microsatellite instability in young patients with adenomas: reassessing the Bethesda guidelines. *Am J Gastroenterol* 2005 May;100(5):1143-1149.
- (285) Ferreira S, Claro I, Lage P, Filipe B, Fonseca R, Sousa R, et al. Colorectal adenomas in young patients: microsatellite instability is not a useful marker to detect new cases of Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum* 2008 Jun;51(6):909-915.
- (286) Loukola A, Salovaara R, Kristo P, Moisio AL, Kaariainen H, Ahtola H, et al. Microsatellite instability in adenomas as a marker for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Pathol* 1999 Dec;155(6):1849-1853.
- (287) Kushnir V.M., Watson R., Goodwin J., Safar E., Chokshi R.V., Azar R.R., et al. Advanced Colorectal Adenomas in Patients Under 45 Years of Age Are Mostly Sporadic. *Dig Dis Sci* 2014.
- (288) Togo G, Okamoto M, Shiratori Y, Yamaji H, Kato J, Matsumura M, et al. Does mutation of transforming growth factor-beta type II receptor gene play an important role in colorectal polyps? *Dig Dis Sci* 1999 Sep;44(9):1803-1809.
- (289) Samowitz WS, Slattery ML. Transforming growth factor-beta receptor type 2 mutations and microsatellite instability in sporadic colorectal adenomas and carcinomas. *Am J Pathol* 1997 Jul;151(1):33-35.
- (290) Grady WM, Rajput A, Myeroff L, Liu DF, Kwon K, Willis J, et al. Mutation of the type II transforming growth factor-beta receptor is coincident with the transformation of human colon adenomas to malignant carcinomas. *Cancer Res* 1998 Jul 15;58(14):3101-3104.
- (291) Kang KJ, Min BH, Ryu K, Kim KM, Kim ER, Kim JY, et al. Clinical usefulness of microsatellite instability test in Korean young patients with high-risk features associated with adenoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012 Aug;36(4):378-383.

- (292) Beggs AD, Domingo E, Abulafi M, Hodgson SV, Tomlinson IP. A study of genomic instability in early preneoplastic colonic lesions. *Oncogene* 2013 Nov 14;32(46):5333-5337.
- (293) Sidelnikov E, Bostick RM, Flanders WD, Long Q, Cohen VL, Dash C, et al. MutL-homolog 1 expression and risk of incident, sporadic colorectal adenoma: search for prospective biomarkers of risk for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 May;18(5):1599-1609.
- (294) Sidelnikov E, Bostick RM, Flanders WD, Long Q, Seabrook ME. Colorectal mucosal expression of MSH2 as a potential biomarker of risk for colorectal neoplasms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Nov;18(11):2965-2973.
- (295) Rijcken FE, Koornstra JJ, van der Sluis T, Boersma-van EW, Kleibeuker JH, Hollema H. Early carcinogenic events in HNPCC adenomas: differences with sporadic adenomas. *Dig Dis Sci* 2008 Jun;53(6):1660-1668.
- (296) German HNPCC Consortium, Muller A, Beckmann C, Westphal G, Bocker Edmonston T, Friedrichs N, et al. Prevalence of the mismatch-repair-deficient phenotype in colonic adenomas arising in HNPCC patients: results of a 5-year follow-up study. *Int J Colorectal Dis* 2006 Oct;21(7):632-641.
- (297) Iino H, Simms L, Young J, Arnold J, Winship IM, Webb SI, et al. DNA microsatellite instability and mismatch repair protein loss in adenomas presenting in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2000 Jul;47(1):37-42.
- (298) De Jong AE, Morreau H, Van Puijenbroek M, Eilers PH, Wijnen J, Nagengast FM, et al. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology* 2004 Jan;126(1):42-48.
- (299) Walsh MD, Buchanan DD, Pearson SA, Clendenning M, Jenkins MA, Win AK, et al. Immunohistochemical testing of conventional adenomas for loss of expression of mismatch repair proteins in Lynch syndrome mutation carriers: a case series from the Australasian site of the colon cancer family registry. *Mod Pathol* 2012 May;25(5):722-730.
- (300) Halvarsson B, Lindblom A, Johansson L, Lagerstedt K, Nilbert M. Loss of mismatch repair protein immunostaining in colorectal adenomas from patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Mod Pathol* 2005 Aug;18(8):1095-1101.
- (301) Yurgelun MB, Goel A, Hornick JL, Sen A, Turgeon DK, Ruffin MT, 4th, et al. Microsatellite instability and DNA mismatch repair protein deficiency in Lynch syndrome colorectal polyps. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012 Apr;5(4):574-582.
- (302) Bacher JW, Sievers CK, Albrecht DM, Grimes IC, Weiss JM, Matkowskyj KA, et al. Improved Detection of Microsatellite Instability in Early Colorectal Lesions. *PLoS One* 2015 Aug 7;10(8):e0132727.

- (303) Sheridan TB, Fenton H, Lewin MR, Burkart AL, Iacobuzio-Donahue CA, Frankel WL, et al. Sessile serrated adenomas with low- and high-grade dysplasia and early carcinomas: an immunohistochemical study of serrated lesions "caught in the act". *Am J Clin Pathol* 2006 Oct;126(4):564-571.
- (304) Owens SR, Chiose SI, Kuan SF. Selective expression of gastric mucin MUC6 in colonic sessile serrated adenoma but not in hyperplastic polyps aids in morphological diagnosis of serrated polyps. *Mod Pathol* 2008 Jun;21(6):660-669.
- (305) Vaughn CP, Wilson AR, Samowitz WS. Quantitative evaluation of CpG island methylation in hyperplastic polyps. *Mod Pathol* 2010 Jan;23(1):151-156.
- (306) Yamane LS, Scapulatempo-Neto C, Alvarenga L, Oliveira CZ, Berardinelli GN, Almodova E, et al. KRAS and BRAF mutations and MSI status in precursor lesions of colorectal cancer detected by colonoscopy. *Oncol Rep* 2014 Oct;32(4):1419-1426.
- (307) Grady WM, Markowitz SD. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci* 2015 Mar;60(3):762-772.
- (308) Costedio M, Church J. Pathways of carcinogenesis are reflected in patterns of polyp pathology in patients screened for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011 Oct;54(10):1224-1228.
- (309) Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology* 2010 Nov;139(5):1497-1502.
- (310) Li D, Jin C, McCulloch C, Kakar S, Berger BM, Imperiale TF, et al. Association of large serrated polyps with synchronous advanced colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2009 Mar;104(3):695-702.
- (311) Hazewinkel Y, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Biermann K, van de Vijver MJ, et al. Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy. *Endoscopy* 2014 Mar;46(3):219-224.
- (312) Lin OS, Gerson LB, Soon MS, Schembre DB, Kozarek RA. Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005 Feb 28;165(4):382-390.
- (313) Gschwantler M, Kriwanek S, Langner E, Goritzer B, Schrutka-Kolbl C, Brownstone E, et al. High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: a multivariate analysis of the impact of adenoma and patient characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 Feb;14(2):183-188.
- (314) Aller de la Fuente R, de la Calle Valverde F, Arranz Santos T, Fernandez Salazar L, del Olmo Martinez L, de Luis Roman DA, et al. Colonic polyps: dysplasia predictive factors. *Rev Clin Esp* 2004 May;204(5):251-254.

- (315) Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut* 2012 Jun;61(6):847-854.
- (316) Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2015 Mar;41(3):300-308.
- (317) Minoo P, Zlobec I, Peterson M, Terracciano L, Lugli A. Characterization of rectal, proximal and distal colon cancers based on clinicopathological, molecular and protein profiles. *Int J Oncol* 2010 Sep;37(3):707-718.
- (318) Betes Ibanez M, Munoz-Navas MA, Duque JM, Angos R, Macias E, Subtil JC, et al. Diagnostic value of distal colonic polyps for prediction of advanced proximal neoplasia in an average-risk population undergoing screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004 May;59(6):634-641.
- (319) Kang MS, Park DI, Jeon YT, Keum B, Choi JH, Jung SA, et al. Clinical significance of distal colon polyps for the prediction of an advanced proximal neoplasm: the KASID prospective multicenter study. *Int J Colorectal Dis* 2008 Feb;23(2):171-176.
- (320) Parra-Perez V, Watanabe-Yamamoto J, Nago-Nago A, Astete-Benavides M, Rodriguez-Ulloa C, Valladares-Alvarez G, et al. Factors related to advanced colorectal neoplasm at the Policlinico Peruano Japonés. *Rev Gastroenterol Mex* 2015 Aug 4.
- (321) Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000 Jul 20;343(3):169-174.
- (322) Schoen RE, Corle D, Cranston L, Weissfeld JL, Lance P, Burt R, et al. Is colonoscopy needed for the nonadvanced adenoma found on sigmoidoscopy? The Polyp Prevention Trial. *Gastroenterology* 1998 Sep;115(3):533-541.
- (323) Chokshi RV, Hovis CE, Hollander T, Early DS, Wang JS. Prevalence of missed adenomas in patients with inadequate bowel preparation on screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012 Jun;75(6):1197-1203.
- (324) Ferrandez A, Navarro M, Diez M, Sopena F, Roncales P, Polo-Tomas M, et al. Risk factors for advanced lesions undetected at prior colonoscopy: not always poor preparation. *Endoscopy* 2010 Dec;42(12):1071-1076.
- (325) Laiyemo AO, Doubeni C, Sanderson AK, 2nd, Pinsky PF, Badurdeen DS, Doria-Rose VP, et al. Likelihood of missed and recurrent adenomas in the proximal versus the distal colon. *Gastrointest Endosc* 2011 Aug;74(2):253-261.

- (326) Laiyemo AO, Doubeni C, Pinsky PF, Doria-Rose VP, Marcus PM, Schoen RE, et al. Factors associated with the risk of adenoma recurrence in distal and proximal colon. *Digestion* 2013;87(3):141-146.
- (327) Nusko G, Hahn EG, Mansmann U. Characteristics of metachronous colorectal adenomas found during long-term follow-up: analysis of four subsequent generations of adenoma recurrence. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(6):736-744.
- (328) Lorenzo-Zuniga V, Moreno de Vega V, Domenech E, Manosa M, Cabre E, Planas R, et al. High-definition colonoscopy and risk factors for recurrence of advanced adenomas in patients with a personal history of polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011 May;23(5):425-430.
- (329) Chung SH, Park SJ, Cheon JH, Park MS, Hong SP, Kim TI, et al. Factors predictive of high-risk adenomas at the third colonoscopy after initial adenoma removal. *J Korean Med Sci* 2013 Sep;28(9):1345-1350.
- (330) Rex DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc* 2000 Jan;51(1):33-36.
- (331) Kaltenbach T, Friedland S, Soetikno R. A randomised tandem colonoscopy trial of narrow band imaging versus white light examination to compare neoplasia miss rates. *Gut* 2008 Oct;57(10):1406-1412.
- (332) Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology* 2013 Jan;144(1):74-80.e1.
- (333) Lazarus R, Junttila OE, Karttunen TJ, Makinen MJ. The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma. *Am J Clin Pathol* 2005 Mar;123(3):349-359.
- (334) Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007 Jan;132(1):96-102.
- (335) Rodriguez-Soler M, Perez-Carbonell L, Guarinos C, Zapater P, Castillejo A, Barbera VM, et al. Risk of cancer in cases of suspected lynch syndrome without germline mutation. *Gastroenterology* 2013 May;144(5):926-932.e1; quiz e13-4.
- (336) Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009 Mar;104(3):739-750.
- (337) Hofstad B, Vatn M. Growth rate of colon polyps and cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997 Jul;7(3):345-363.

- (338) Kolligs FT, Crispin A, Graser A, Munte A, Mansmann U, Goke B. Risk factors for advanced neoplasia within subcentimetric polyps: implications for diagnostic imaging. *Gut* 2013 Jun;62(6):863-870.
- (339) Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ. Characteristics of advanced adenomas detected at CT colonographic screening: implications for appropriate polyp size thresholds for polypectomy versus surveillance. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Apr;188(4):940-944.
- (340) Gupta N, Bansal A, Rao D, Early DS, Jonnalagadda S, Wani SB, et al. Prevalence of advanced histological features in diminutive and small colon polyps. *Gastrointest Endosc* 2012 May;75(5):1022-1030.
- (341) Lee KK, Jandorf L, Itzkowitz SH. Diminutive polyps among black and Latino populations undergoing screening colonoscopy: evidence supporting a resect and discard approach. *Gastrointest Endosc* 2015 Mar;81(3):728-732.
- (342) Chaput U, Alberto SF, Terris B, Beuvon F, Audureau E, Coriat R, et al. Risk factors for advanced adenomas amongst small and diminutive colorectal polyps: a prospective monocenter study. *Dig Liver Dis* 2011 Aug;43(8):609-612.
- (343) Tsai FC, Strum WB. Prevalence of advanced adenomas in small and diminutive colon polyps using direct measurement of size. *Dig Dis Sci* 2011 Aug;56(8):2384-2388.
- (344) Lieberman D, Moravec M, Holub J, Michaels L, Eisen G. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology* 2008 Oct;135(4):1100-1105.
- (345) Church JM. Clinical significance of small colorectal polyps. *Dis Colon Rectum* 2004 Apr;47(4):481-485.
- (346) Bretagne JF, Manfredi S, Piette C, Hamonic S, Durand G, Riou F. Yield of high-grade dysplasia based on polyp size detected at colonoscopy: a series of 2295 examinations following a positive fecal occult blood test in a population-based study. *Dis Colon Rectum* 2010 Mar;53(3):339-345.

**ANEXO A: Consentimiento informado para realización de análisis
inmunohistoquímico del sistema reparador de ADN en adenomas avanzados**



**Hospital Universitario
Infanta Leonor**

Comunidad de Madrid

APARICIÓN PRECOZ DE DISFUNCIÓN DEL SISTEMA REPARADOR DE ADN EN PÓLIPOS AVANZADOS DE COLON COMO FACTOR DE RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL.

Paciente:

Fecha de nacimiento:

Por la presente declaro que me han sido explicados los objetivos, las características y el motivo del estudio por el/la Dr/a.....

He podido preguntar cualquier duda acerca del estudio, he recibido la información necesaria por escrito y he tenido tiempo suficiente para tomar mi decisión.

Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria y que puedo retirarme del mismo en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Consiento que el investigador tenga acceso a mis datos médicos, que serán absolutamente confidenciales. Estos datos podrán ser incluidos, de forma anónima, en las publicaciones que se deriven del estudio.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Madrid ade.....de.....

Paciente:

Médico:

Fdo:

Fdo:

DNI:

Nº Colegiado:



Denegación o revocación

Yo, D/Dña.....

Después de ser informado/a de la naturaleza y riesgos del procedimiento propuesto, manifiesto de forma libre y consciente mi denegación/revocación (táchese lo que no proceda) para su realización, haciéndome responsable de las consecuencias que puedan derivarse de esta decisión.

Madrid, a.....de.....de.....

Paciente:

Médico:

Fdo:

Fdo:

Negativa a recibir información previa

Yo, D/DñaNo deseo recibir información del procedimiento al cual me voy a someter. No obstante doy mi consentimiento para que me sea realizado el estudio molecular en el pólipo reseado

Madrid, a.....de.....de.....

Paciente: Médico:

Fdo:

Fdo:

ANEXO B: Dictamen del comité ético de investigación clínica



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

TÍTULO: "Aparición precoz de disfunción del sistema reparador de ADN en pólipos avanzados de colon como factor de riesgo de cáncer colorrectal"

Promotor: Investigador

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Además, el citado CEIC cumple las normas de BPC (CPMP / ICH / 135 / 95).

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador principal:

Dra. Luisa Adán Merino / Hospital Universitario Infanta Leonor

Lo que firmo en Madrid, a 03 de marzo de 2014

Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero

44/14

C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Planta baja, 28007 Madrid
ceic.hgugm@salud.madrid.org Tel. 91 586 7007 – Fax: 91 400 8156