

Trabajo de Fin de Grado
“ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS CÁNCERES
DE COLON DERECHO E IZQUIERDO:
MORFOLOGÍA, MARCADORES PRONÓSTICOS, Y
ESTADIAJE”



Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

Curso 2017-2018



Autora: Ana Fernández García, alumna 6º grado en Medicina

Tutora: Dra. Elvira González Obeso.

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

ÍNDICE

- I. Introducción
- II. Objetivos
- III. Material y métodos
- IV. Resultados
- V. Discusión
- VI. Conclusiones
- VII. Referencias bibliográficas
- VIII. Agradecimientos
- IX. Anexo: póster

I. INTRODUCCIÓN.

El proceso maligno más frecuente del tubo digestivo es el adenocarcinoma colorrectal (CCR), responsable de aproximadamente el 10% de todas las muertes por cáncer. Epidemiológicamente representa el tercer tumor maligno en incidencia y en mortalidad, tanto en mujeres como en hombres. La incidencia está altamente relacionada con el estilo de vida, especialmente con los hábitos alimentarios.¹

Según la Asociación Española contra el Cáncer en España se diagnostican unos 22.000 casos anuales, lo que representa el 12,7% de los tumores del sexo masculino (12.500 casos) y el 15% de los femeninos (9.500 casos). Estas cifras están aumentando, especialmente desde que se han puesto en marcha los programas de cribado con detección precoz de tumor en estadios iniciales.

El CCR es una enfermedad heterogénea, especialmente con respecto a la localización anatómica del tumor, las diferencias genéticas y raciales y, por último, las interacciones del estilo de vida que influyen en su desarrollo.

En los Estados Unidos, la incidencia de CCR en hombres y mujeres menores de 50 años aumentó constantemente a una tasa del 2% anual entre 1992 y 2013. Algunos registros informan una incidencia creciente de CCR incluso entre adultos jóvenes de 20 a 39 años de edad, aunque la incidencia absoluta en este grupo de edad sigue siendo muy inferior a la de los adultos de 50 años o más. Estos incrementos están impulsados principalmente por cánceres del lado izquierdo en general y cáncer rectal en particular.²

La literatura actual sugiere que más del 86% de los CCR diagnosticados menores de 50 años son sintomáticos en el momento del diagnóstico, hecho que se asocia con un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico y peor pronóstico. En la actualidad, no se recomienda el examen para personas menores de 50 años a menos que tengan un historial familiar positivo o un síndrome hereditario predisponente.³

El 35% de estos cánceres de adultos jóvenes están asociados con los síndromes de CCR hereditarios conocidos, y las causas de estos aumentos siguen siendo desconocidas.

Los esfuerzos actuales para reducir la incidencia y mortalidad de adultos jóvenes se centran en identificar a aquellos candidatos para un seguimiento en edad más temprana, basándose en los antecedentes familiares, promoviendo la conciencia del médico y del paciente sobre el posible riesgo de cáncer de síntomas, como sangrado rectal persistente a cualquier edad. ²

Se ha observado un cambio gradual hacia el cáncer de colon del lado derecho o ascendente. Este cambio en la distribución anatómica de los CCR puede estar relacionado, en parte, con mejoras en el diagnóstico, el tratamiento y un aumento en el cribado con la eliminación de pólipos en el colon distal ⁴. La colonoscopia es más efectiva para prevenir los CCR del lado izquierdo que del lado derecho, lo que también podría contribuir a un cambio en la distribución de cánceres en el colon.⁵

Biológicamente los CCR de colon derecho e izquierdo presentan diferencias. Las lesiones precursoras de CCR en el colon derecho son los adenomas serrados, que son lesiones planas difíciles de visualizar por vía endoscópica, y que, característicamente, tienen mutaciones V600E en el gen BRAF y dan lugar a CCR con inestabilidad de microsatélites ⁶. Mientras que las lesiones en el colon izquierdo son adenocarcinomas convencionales, con un alto riesgo de progresión si no se extirpan (10-15% de probabilidad de progresión en 10 años en 1 cm de adenoma convencional). La eliminación endoscópica disminuye la incidencia de CCR. ⁷ Morfológicamente, en el colon derecho es característica la forma excrecente, vegetante o polipoide, a diferencia del colon izquierdo, que suele presentar una morfología forma sésil, anular o en servilletero. ⁸

Los factores ambientales y genéticos pueden aumentar la probabilidad de desarrollar CCR. Aunque la susceptibilidad hereditaria produce los aumentos más notables del riesgo, la mayoría son esporádicos y no familiares. Factores que actualmente influyen en las recomendaciones de detección: las recomendaciones de detección de CCR se modifican para miembros de familias con síndromes de cáncer de colon hereditario, sobre la base de antecedentes personales o familiares de CCR o adenomas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y en aquellos que han estado expuestos a radiación.

A continuación se presentan dos tablas que resumen los factores de riesgo y los factores protectores frente a CCR ²:

FACTORES DE RIESGO	RR
Edad > 50 años	Factor de riesgo más importante
Sexo masculino	
Antecedente personal o familiar de CCR o de pólipos adenomatosos	1.8 El riesgo de CCR se duplica si hay un familiar de primer grado diagnosticado antes de los 60 años o si hay dos familiares de primer grado con CRR independientemente de la edad.
Síndromes de CCR hereditario	
Inactividad física	1.7
Obesidad	1.5
Radioterapia abdominal	
Tabaco	1.5
Alcohol	1.4
Ingesta de carne roja y procesada*	1.5
La bacteriemia o la endocarditis por Streptococcus gallolyticus (S.bovis)	Es una consecuencia de una neoplasia establecida y no un factor de riesgo.

***Dieta:** el consumo de grandes cantidades de proteínas animales, grasas y CH refinados, o una dieta escasa en fibra aumenta el contenido de ácidos biliares en heces. La flora bacteriana anaerobia modifica químicamente los ácidos biliares transformándolos en sustancias carcinógenas.

FACTORES PROTECTORES
Ejercicio físico
Dieta rica en fibra, calcio, omega 3
Aspirina y AINE: útiles como profilaxis para los síndromes hereditarios.
Anticonceptivos orales (> 5 años)
Sustitutivos estrógenos (>5 años)
Multivitamínicos que contengan Ácido Fólico.

Un importante cuerpo de evidencia respalda un efecto protector de la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos sobre el desarrollo de adenomas colónicos y cáncer. La dosis es incierta, pero se sugiere una dosis conservadora de 80 a 100 mg diarios.

A pesar de la incertidumbre, una dieta protectora puede definirse con fines clínicos para evitar la carne roja procesada y carbonizada, la inclusión de vegetales (especialmente crucíferos) y formas no procesadas de salvado de trigo (controvertido), una cantidad adecuada de ingesta de folato de los alimentos, ingesta calórica limitada y evitación de alcohol excesivo. ²

La mortalidad por CRC es aproximadamente un 25% mayor en los hombres que en las mujeres, y parecen tener una distribución más frecuente en colon derecho en las mujeres, particularmente en las mujeres posmenopáusicas. ²

La determinación de biomarcadores moleculares predictivos es necesaria en pacientes con CCR, siendo fundamental para el desarrollo de una medicina personalizada, evitando así el uso de terapia no apropiada que va asociada a costes y efectos indeseables.⁹ Se recomienda determinar el estado de mutaciones en KRAS ^{4, 10} y NRAS en todos los pacientes con CCR metastásico en los que se considere la administración de una terapia antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR)¹¹, debido a que este tipo de tratamiento sólo debe utilizarse en pacientes que no tengan mutaciones en estos genes. Al estudio de la terapia dirigida se están incorporando nuevos genes, siendo necesario estudiar en la actualidad la existencia de mutaciones en BRAF.^{12, 13} Por el momento, no es necesario realizar el estudio de las mutaciones existentes en PI3K y PTEN.

El motivo que nos ha llevado a hacer este Trabajo Fin de Grado (TFG) es la importante prevalencia que tiene el cáncer de colon en nuestro medio. Existen numerosos estudios que sugieren una evidencia demostrada de la importancia de la localización del tumor, en el colon derecho o izquierdo, ya que esto condiciona el pronóstico, la supervivencia del paciente, así como las opciones terapéuticas. En este TFG hemos analizado si los datos existentes en la literatura se manifiestan también en nuestra población. Para ello, hemos centrado nuestro estudio en todos los pacientes tratados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, que han padecido cáncer de colon derecho o izquierdo entre los años 2014 y 2017.

II. OBJETIVOS.

El trabajo tiene los siguientes objetivos:

- Comparar las similitudes y diferencias del CCR según localización colon derecho o izquierdo teniendo en cuenta los parámetros siguientes: edad, sexo, tipo histológico, perforación, margen radial, invasión perivascular, invasión vascular, invasión perineural, ganglios metastásicos, presencia de implantes tumorales, aparición de fenómeno de *budding*, pTMN, KRAS, NRAS, BRAF, MMR: (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2), presencia de diverticulitis o de poliposis asociada.
- Comprobar si las mutaciones de los genes KRAS, NRAS y BRAF son más frecuentes en colon derecho o izquierdo.
- Comprobar si la pérdida de expresión de las proteínas reparadoras del ADN (MMR) principalmente MLH1 y PMS2 es más frecuente en colon derecho o izquierdo.

III. MATERIALES Y MÉTODOS.

Se ha estudiado a los 220 pacientes con CCR tratados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en el período 2014-2017.

Se trata de un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, donde se compara 20 parámetros (edad, sexo, tipo histológico, perforación, margen radial, invasión perivascular, invasión vascular, invasión perineural, ganglios metastásicos, implante tumorales, Budding, pTMN, KRAS, NRAF, BRAS, MMR: (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2), Diverticulitis, Poliposis) con la pieza quirúrgica correspondiente, ya sea colon derecho o izquierdo.

- Base de datos de PAT-Win v.4.7.5.0.: de donde seleccionamos los pacientes que han presentado hemicolectomías derechas o izquierdas en el periodo 2014 - 2017. Se excluyen del estudio los pacientes que presenten carcinomas de recto, colon transversal o múltiples.
- Excell.
- IBM Statistics SPSS 24 (Programa estadístico).

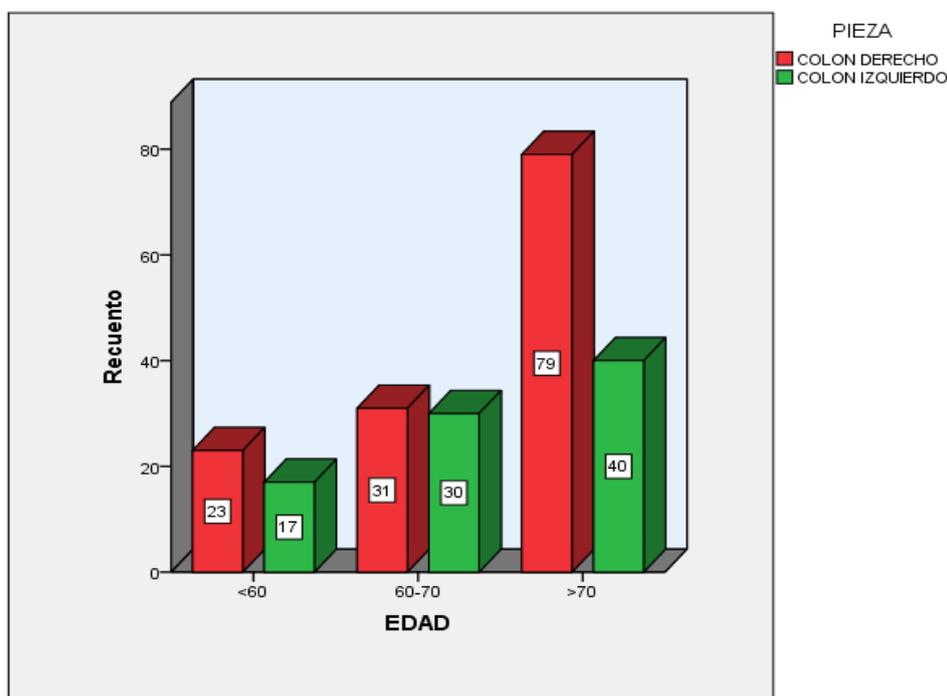
IV. RESULTADOS

▪ PIEZA/EDAD

Tabla cruzada PIEZA*EDAD

			EDAD			Total
			<60	60-70	>70	
PIEZA	COLON DERECHO	Recuento	23	31	79	133
		% dentro de PIEZA	17,3%	23,3%	59,4%	100,0%
		Residuo corregido	-,4	-1,8	2,0	
COLON IZQUIERDO	Recuento	17	30	40	87	
	% dentro de PIEZA	19,5%	34,5%	46,0%	100,0%	
	Residuo corregido	,4	1,8	-2,0		
Total	Recuento	40	61	119	220	
	% dentro de PIEZA	18,2%	27,7%	54,1%	100,0%	

En relación con la edad, en la población estudiada, no se han encontrado resultados estadísticamente significativos, pero se aprecia un aumento de incidencia en pacientes mayores de 70 años que padecen cáncer de colon derecho.

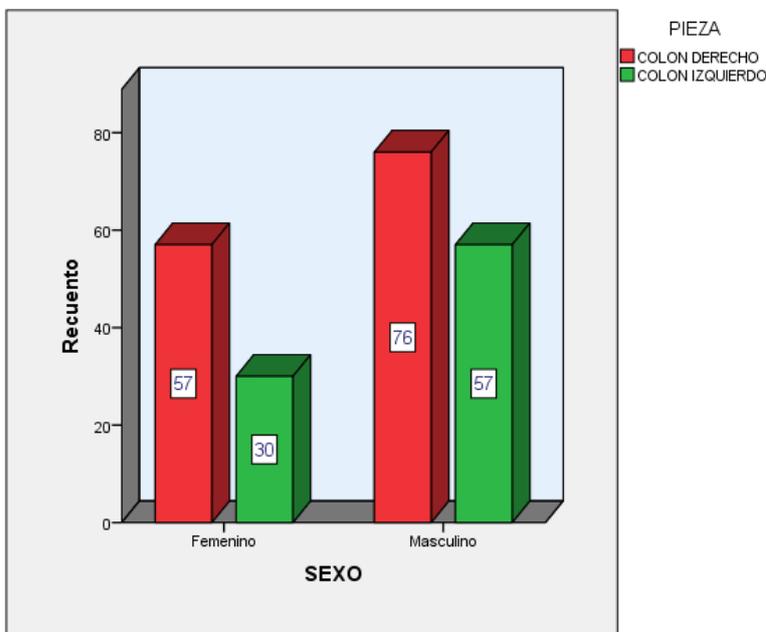


▪ **SEXO/ PIEZA**

Tabla cruzada PIEZA*SEXO

			SEXO		Total
			Femenino	Masculino	
PIEZA	COLON DERECHO	Recuento	57	76	133
		% dentro de PIEZA	42,9%	57,1%	100,0%
		Residuo corregido	1,2	-1,2	
	COLON IZQUIERDO	Recuento	30	57	87
		% dentro de PIEZA	34,5%	65,5%	100,0%
		Residuo corregido	-1,2	1,2	
Total		Recuento	87	133	220
		% dentro de PIEZA	39,5%	60,5%	100,0%

El cáncer de colon se observa que afecta en, nuestra población de estudio, a un porcentaje de 65,5% en hombres frente a un 34,5% en mujeres en colon izquierdo. En colon derecho no hay diferencias entre sexos. En conjunto, el cáncer de colon, en la población estudiada, predomina más en el sexo masculino.



▪ TIPO HISTOLÓGICO/PIEZA

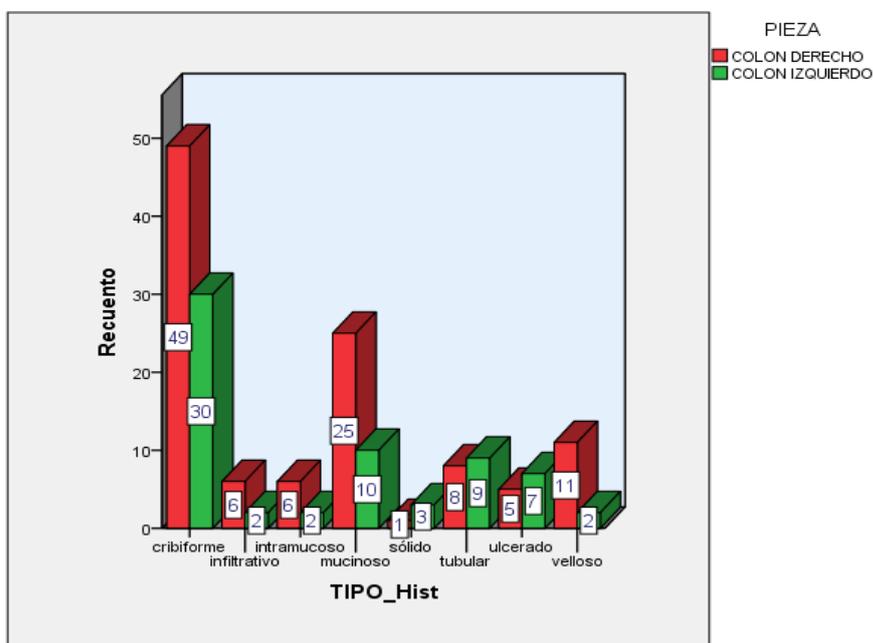
Tabla cruzada TIPO_Hist*PIEZA

			PIEZA		Total
			COLON DERECHO	COLON IZQUIERDO	
TIPO_Hist	Cribiforme	Recuento	49	30	79
		% dentro de TIPO_Hist	62,0%	38,0%	100,0%
		Residuo corregido	,4	-,4	
	Infiltrativo	Recuento	6	2	8
		% dentro de TIPO_Hist	75,0%	25,0%	100,0%
		Residuo corregido	,9	-,9	
	Intramucoso	Recuento	6	2	8
		% dentro de TIPO_Hist	75,0%	25,0%	100,0%
		Residuo corregido	,9	-,9	
	Mucinoso	Recuento	25	10	35
		% dentro de TIPO_Hist	71,4%	28,6%	100,0%
		Residuo corregido	1,4	-1,4	
	Nos	Recuento	22	22	44
		% dentro de TIPO_Hist	50,0%	50,0%	100,0%
		Residuo corregido	-1,6	1,6	
	Sólido	Recuento	1	3	4
		% dentro de TIPO_Hist	25,0%	75,0%	100,0%
		Residuo corregido	-1,5	1,5	
	Tubular	Recuento	8	9	17
		% dentro de TIPO_Hist	47,1%	52,9%	100,0%
		Residuo corregido	-1,2	1,2	
	Ulcerado	Recuento	5	7	12
		% dentro de TIPO_Hist	41,7%	58,3%	100,0%
		Residuo corregido	-1,4	1,4	
	Velloso	Recuento	11	2	13
		% dentro de TIPO_Hist	84,6%	15,4%	100,0%
		Residuo corregido	1,8	-1,8	
Total		Recuento	133	87	220
		% dentro de TIPO_Hist	60,5%	39,5%	100,0%

Se observa un predominio de los tipos histológicos cribiforme, infiltrativo, mucinoso y velloso en el colon derecho mientras que en el colon izquierdo

destaca el patrón sólido. Se aprecia un porcentaje más alto de tipo mucinoso en el colon derecho.

En el cómputo global destaca el patrón cribiforme como el más predominante.



▪ **INVASIÓN PERINEURAL/ PIEZA**

		Inv_Perineur		Total
		No	sí	
PIEZA	COLON DERECHO	98	33	131
	COLON IZQUIERDO	49	38	87
Total		147	71	218

Tabla cruzada

			PIEZA		Total
			COLON DERECHO	COLON IZQUIERDO	
Inv_Perineur	No	Recuento	98	49	147
		% dentro de Inv_Perineur	66,7%	33,3%	100,0%
		Residuo corregido	2,9	-2,9	
Inv_Perineur	Sí	Recuento	33	38	71
		% dentro de Inv_Perineur	46,5%	53,5%	100,0%
		Residuo corregido	-2,9	2,9	
Total		Recuento	131	87	218
		% dentro de Inv_Perineur	60,1%	39,9%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

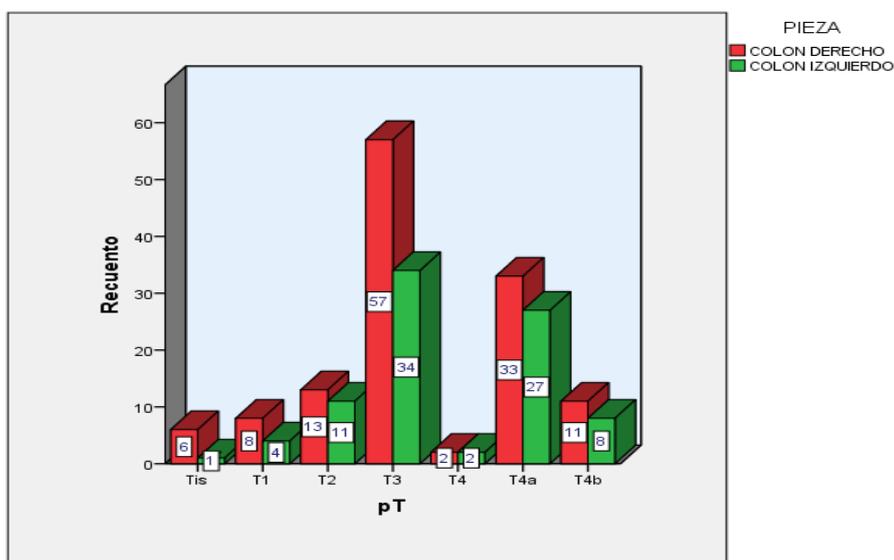
	Valor	Gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,136 ^a	1	,004		
Corrección de continuidad ^b	7,316	1	,007		
Razón de verosimilitud	8,060	1	,005		
Prueba exacta de Fisher				,005	,004
N de casos válidos	218				

Esta variable sí que presenta una diferencia estadísticamente significativa. La invasión perineural se ha observado con más frecuencia en piezas de colon izquierdo, mientras que en el colon derecho este tipo de diseminación del tumor es menos frecuente.

▪ **pT/ PIEZA**

		pT							Total
		Tis	T1	T2	T3	T4	T4a	T4b	
PIEZA	COLON DERECHO	6	8	13	57	2	33	11	130
	COLON IZQUIERDO	1	4	11	34	2	27	8	87
Total		7	12	24	91	4	60	19	217

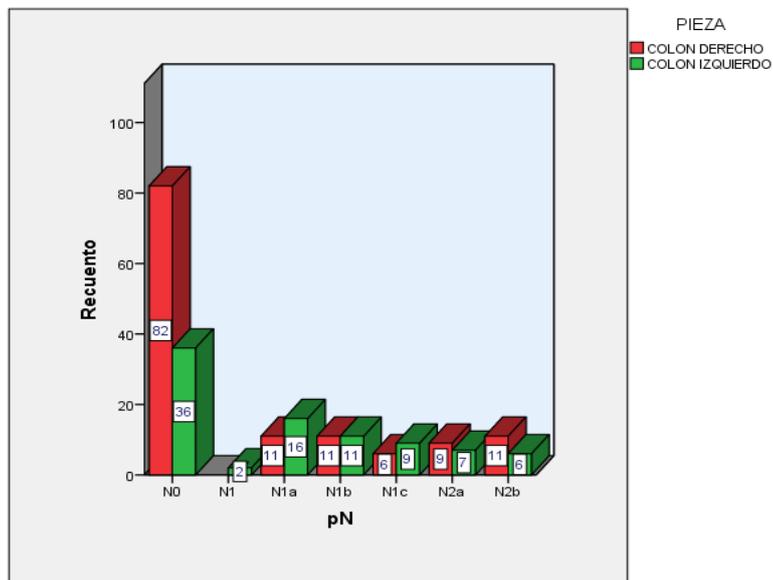
No se aprecian diferencias significativas en el estadio del tumor en el momento de la cirugía. En conjunto, hay un mayor porcentaje de piezas de ambos tipos en el estadio T3 (el tumor infiltra la grasa del meso).



▪ **pN/PIEZA**

		pN							Total
		N0	N1	N1a	N1b	N1c	N2a	N2b	
PIEZA	COLON DERECHO	82	0	11	11	6	9	11	130
	COLON IZQUIERDO	36	2	16	11	9	7	6	87
Total		118	2	27	22	15	16	17	217

La mayoría de los casos no presentan diseminación a ganglios, siendo esto más significativo en el colon derecho, donde de un total de 130 pacientes, 82 se encuentran en estadio N0.



▪ **GANGLIOS/PIEZA**

		G_Metast		Total
		no	Si	
PIEZA	COLON DERECHO	84	48	132
	COLON IZQUIERDO	38	47	85
Total		122	95	217

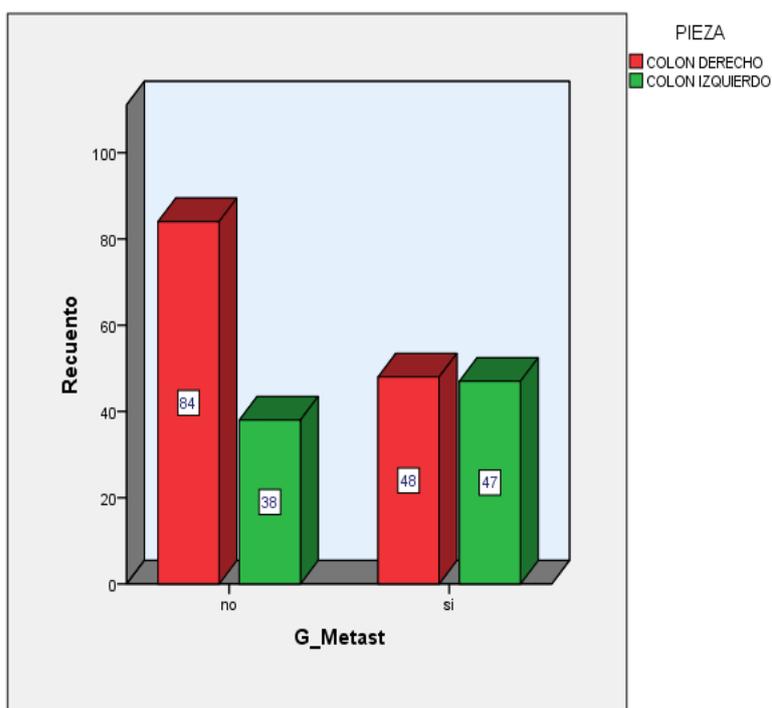
El estudio de los ganglios sí que se observan diferencias estadísticamente significativas, ya que un 68,9% de los pacientes al diagnóstico de neoplasia de colon derecho no presentan afectación de ganglios mientras que un 49,5% en el colon izquierdo sí que presentan afectación ganglionar.

Tabla cruzada

			PIEZA		Total
			COLON DERECHO	COLON IZQUIERDO	
G_Metast	No	Recuento	84	38	122
		% dentro de G_Metast	68,9%	31,1%	100,0%
		Residuo corregido	2,7	-2,7	
	Si	Recuento	48	47	95
		% dentro de G_Metast	50,5%	49,5%	100,0%
		Residuo corregido	-2,7	2,7	
Total		Recuento	132	85	217
		% dentro de G_Metast	60,8%	39,2%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

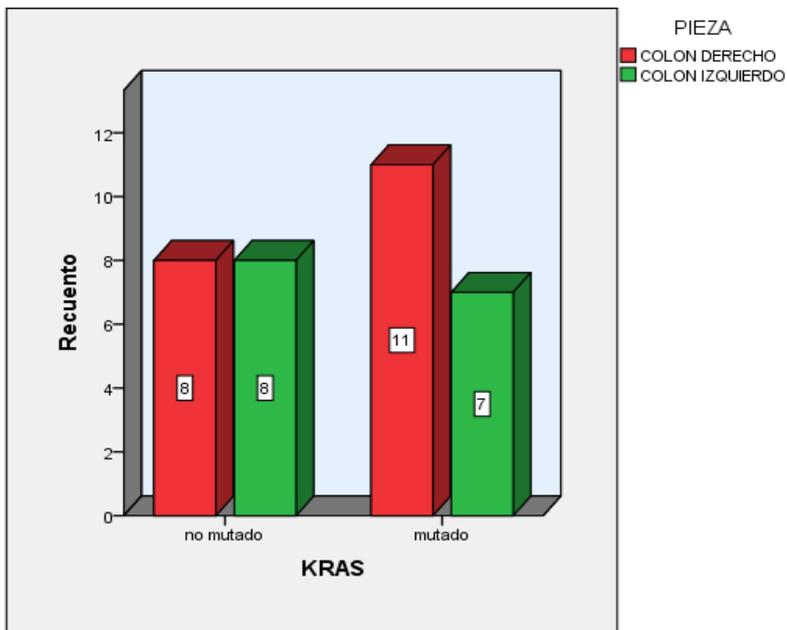
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,528 ^a	1	,006		
Corrección de continuidad ^b	6,779	1	,009		
Razón de verosimilitud	7,530	1	,006		
Prueba exacta de Fisher				,008	,005
N de casos válidos	217				



▪ **KRAS/PIEZA**

		KRAS		Total
		no mutado	mutado	
PIEZA	COLON DERECHO	8	11	19
	COLON IZQUIERDO	8	7	15
Total		16	18	34

De los 34 pacientes con estudio de mutaciones en KRAS, 11 pacientes con carcinoma de colon derecho presentan mutación frente a 7 en el colon izquierdo. Lo que supone que de los casos con mutaciones en el gen KRAS, un 57,70% corresponden a piezas de colon derecho.



▪ **NRAS/PIEZA**

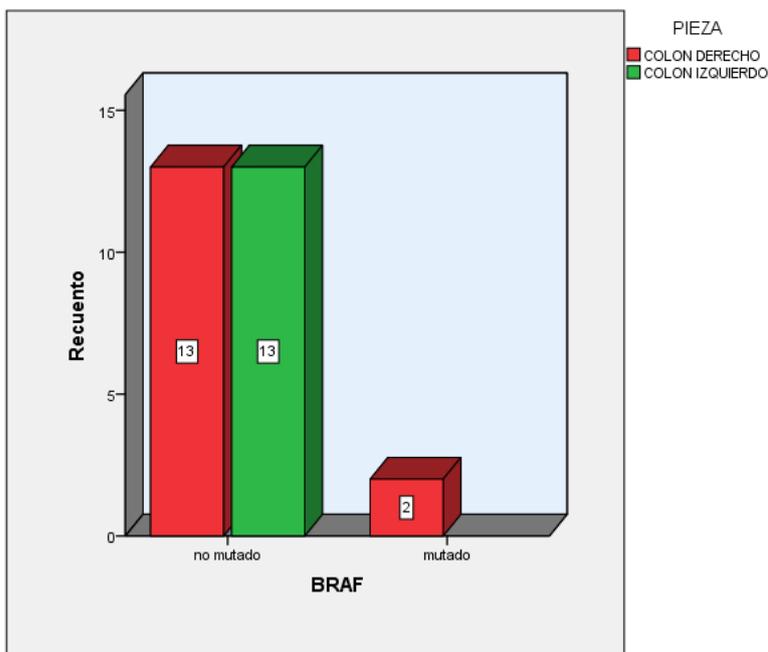
		NRAS		Total
		no mutado	Mutado	
PIEZA	COLON DERECHO	9	1	10
	COLON IZQUIERDO	10	1	11
Total		19	2	21

De los 21 pacientes con el gen NRAS estudiado, sólo presentaban mutación dos casos, uno en colon derecho y otro en colon izquierdo.

▪ **BRAF/PIEZA**

		BRAF		Total
		no mutado	mutado	
PIEZA	COLON DERECHO	13	2	15
	COLON IZQUIERDO	13	0	13
Total		26	2	28

Se realizó estudio de mutaciones en BRAF en 28 piezas sólo se observan dos tumores localizados en colon derecho con mutaciones en BRAF.



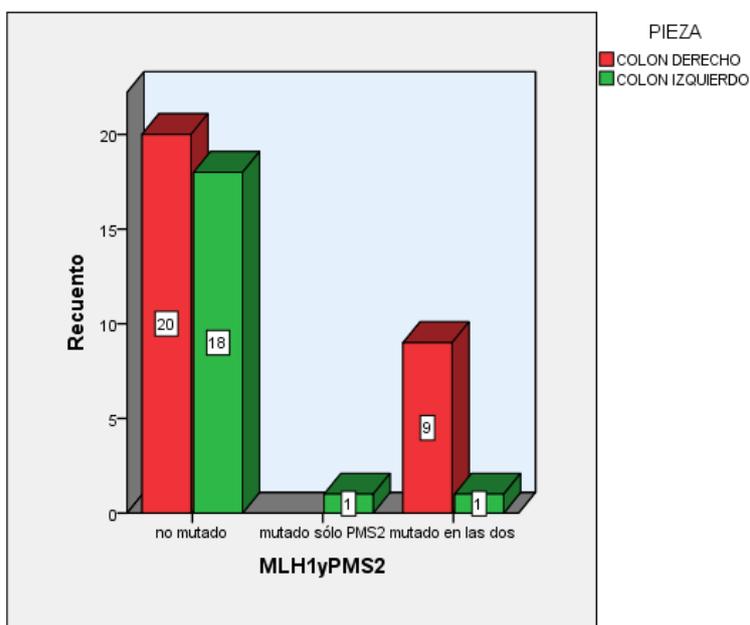
▪ **MMR/PIEZA**

		MLH1 y PMS2		Total
		no mutado	mutado en las dos	
PIEZA	COLON DERECHO	20	9	29
	COLON IZQUIERDO	18	1	19
Total		38	10	48

De los diez casos con pérdida de expresión de las proteínas reparadoras MLH1 y PMS2, 9 casos son de colon derecho y 1 de colon izquierdo.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,623 ^a	1	,032		
Corrección de continuidad ^b	3,192	1	,074		
Razón de verosimilitud	5,368	1	,021		
Prueba exacta de Fisher				,065	,032
N de casos válidos	48				



V. DISCUSIÓN.

Con respecto a la edad, en el intervalo de 60-70 años es más prevalente el cáncer en el colon izquierdo (34,5% frente a un 23,6% en el colon derecho). Mientras que > 70 años, predomina el tipo derecho (59,4% frente a 46%), como está descrito en la literatura.¹⁴ En término global, se observa una mayor incidencia de CCR en >70 años (54,1%).

Hemos observado un predominio masculino en ambos tipos, destacando en el colon izquierdo, con un 65,5% de casos masculinos frente a un 34,5% femeninos.

En las piezas de hemicolectomía izquierda destaca el predominio del patrón sólido (75% frente a un 25%). Por otro lado, en las piezas de hemicolectomía derecha predomina el tipo veloso (84,6% frente a un 15,4%). Los tipos ulcerado, tubular y convencional (*not otherwise specified: NOS*) predominan de manera similar en ambas piezas.

En lo relativo a la perforación, de los 133 casos de colon derecho, 127 casos no presentaban perforación, frente a 6 casos que si la presentaban, lo que se corresponde con un 95,5% de piezas de hemicolectomía derecha. En el colon izquierdo, de 87 casos, 76 no presentan perforación frente a 11 que sí, lo que equivale a un 87,3% de casos no perforados izquierdos. La mayor parte de las piezas resecaadas no presentan

28 casos de colon derecho de un total de 132 presentan un margen radial afecto, frente a 86 libre y 18 casos con margen < 1mm. Por otra parte, en el colon izquierdo se encuentran 21 casos afectados, 56 libres y 8 con margen <1mm, de un total de 85.

No existen diferencias en relación a la presencia de invasión vascular ni perivascular entre las piezas de colon derecho e izquierdo. Sin embargo, en nuestra serie de pacientes predomina la presencia de invasión perineural en las piezas de hemicolectomía izquierda.

En el estudio de los ganglios metastásicos, un 68,9% de los casos en el colon derecho no presentan afectación ganglionar, mientras que en el colon izquierdo un 49,5% de los casos sí presenta afectación.

En ambos tipos de piezas predomina la ausencia de implantes tumorales en la grasa del meso, tan solo un 17% en derecho y un 26,6% en izquierdo presentan implantes tumorales.

Un total de 82 casos presentan fenómeno de *budding* en el lado derecho, frente a 51 casos en el izquierdo.

En el TNM, predomina el estadio pT3N0 (el tumor infiltra la grasa del meso sin metástasis ganglionares), con 37 casos derechos y 14 izquierdos. Le sigue pT4aN0 (el tumor infiltra la superficie serosa de la pieza sin metástasis ganglionares) con 15 casos derechos y 3 izquierdos.

Analizando la variable pT, observamos un claro dominio del estadio pT3, con 57 de un total de 130 casos en colon derecho (43,8%) y 34 casos izquierdos de 87(39%). El estadio pT4a se diagnosticó 33 casos derechos (25,4%) y 27 izquierdos (31%) y estadio pT2 13 derechos y 11 izquierdos.

82 casos derechos (63%) fueron pN0 frente a 36 casos izquierdos (41,4%).

En el estudio de mutaciones, KRAS está mutado en 11 casos de los 19 estudiados en el colon derecho (57,9%), frente a 7 de 15 casos en el colon izquierdo (46,7%).

El estudio de las proteínas reparadoras del DNA y de las mutaciones en los genes KRAS, NRAS y BRAF comenzó a hacerse de rutina a partir de la segunda mitad del 2016 en los casos de tumores metastásicos, por esa razón disponemos de menor cantidad de datos, en comparación con el resto de los parámetros estudiados. No se han observado diferencias significativas en estos parámetros entre ambos tipos de piezas, muy probablemente debido al tamaño muestral.

No se observaron ni predominio de pólipos ni diverticulitis en ninguna de las piezas.

Tras analizar los resultados, hemos observado que aunque en la mayoría de los parámetros estudiados no encontramos diferencias significativas, existe una mayor tasa de mutaciones en los genes vinculados al CCR hereditario no polipósico (o Síndrome de Lynch) en el colon derecho frente al izquierdo: el 20,83% del total de muestras presentan pérdida de expresión de las proteínas reparadoras MLH1 y PMS2, siendo el 31,03% de éstas del colon derecho, y tan sólo el 5% del izquierdo. Esta diferencia no es tan grande si comparamos la tasa de mutación de los genes KRAS y BRAF, vinculados al proceso de tumorigénesis adquirido (KRAS está mutado en un 57,9% de los casos en colon derecho frente a un 46,7% en colon izquierdo. BRAF tan solo está mutado en dos casos correspondientes al colon derecho). Todo esto es coherente con lo descrito en la literatura donde la localización del tumor en los CCR hereditarios es más frecuente en el lado derecho que en el izquierdo.

Aunque hay mucha variedad en cuanto al patrón histológico de la muestra, el 71,4% de las muestras analizadas con patrón mucinoso pertenecían también al colon derecho. Tal y como se describe en la literatura. ¹⁴

Teniendo en cuenta que partimos de una muestra en la que predominan los casos de colon derecho frente al izquierdo a pesar de que según la bibliografía es más frecuente la localización izquierda del CCR.⁸ Se ha observado un cambio gradual hacia el cáncer de colon del lado derecho o ascendente. Este cambio en la distribución anatómica de los CCR puede estar relacionado, en parte, con mejoras en el diagnóstico, el tratamiento y un aumento en el cribado con la eliminación de pólipos en el colon distal⁴. La colonoscopia es más efectiva para prevenir los CCR del lado izquierdo que del lado derecho, lo que también podría contribuir a un cambio en la distribución de cánceres en el colon. Sería recomendable ampliar el estudio a todos los casos de CCR al menos de la provincia de Valladolid para evitar sesgo muestral.

También es importante destacar la alta incidencia del CCR por encima de los 70 años (54.1%), de ahí las campañas de cribado de CCR que tienen como objetivo la detección de cánceres en estadios precoces y lesiones premalignas como los adenomas tubulares. El largo período de tiempo entre la aparición del pólipo y la transformación en cáncer, permite su detección y extirpación en el período asintomático evitando la aparición posterior de un CCR.

Un programa de cribado específico es el medio más poderoso del que disponemos para reducir la incidencia y la mortalidad por CCR.

VI. CONCLUSIONES

- 1- Alta incidencia del CCR por encima de los 70 años. Gran importancia de los programas de cribado actuales.
- 2- Mayor número de casos de adenocarcinoma en colon derecho que izquierdo. Sería recomendable ampliar el estudio a todos los casos de CCR al menos de la provincia de Valladolid para evitar sesgo muestral.
- 3- El 71,4% de las muestras analizadas con patrón mucinoso pertenecían al colon derecho.
- 4- Existe una mayor tasa de mutaciones en los genes vinculados al CCR hereditario no polipósico (o Síndrome de Lynch) en el colon derecho frente al izquierdo, en la población que hemos estudiado.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. Sociedad Española de Anatomía Patológica-International Academy of Pathology (SEAP-IAP). 5ª Edición (2017).
- 2 Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors .Finlay A Macrae.
<https://www.uptodate.com/index.html#!/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors>
- 3 European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition. Editors: N. Segnan, J. Patnick, L. von Karsa. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010.
- 4 Recomendaciones para la determinación de mutaciones de K-RAS en cáncer de colon. Guideliness for kras gene mutations testing in colorrectal cancer. J. Hernández-Losa, J. Sanz, S. Landolfi, F. López-Ríos, J. Palacios, M. D. Bautista, E. Díaz-Rubio, J. Tabernero, J. García Foncillas, S. Ramón y Cajal. Rev. Esp. Patol. 2012; 45(2): 76-85.
- 5 Left vs. Right: Primary Tumor Locatio Predicts Survival in Metastatic Colorrectal Cancer. Kelly Baldwin. ASCO: 2016.
<https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/left-vs-right-primary-tumor-location-predicts-survival>
- 6 Molecular genetics of colorectal cancer. H. Frucht, A. L Lucas. UpToDate:
<https://www.uptodate.com/index.html#!/contents/molecular-genetics-of-colorectal-cancer/print>
- 7 Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. Robert D Odze y John R Goldblum. Ed. Philadelphia PA: Saunders/Elsevier, 3rd Edition (2014).
- 8 Patología estructural y funcional. Robbins y Cotran. Ed. Elsevier España (2015).
- 9 Colorectal serrated pathway cancers and precursors. M. J O'Brien, Q. Zhao, S. Yang. Histopathology, 2015; 66(1): 49-65.
- 10 Mutación del gen kras en el cáncer de colon y recto. I. Roa, T. Sánchez, A. Majlis, K. Chalper. Rev. Med. Chile, 2013; 141: 1166-1172

- ¹¹ Frecuencia mutacional KRAS-NRAS en cáncer de colon metastásico/recaída implicaciones en la supervivencia. G. Borga H, B. Martínez A, J. Mardonado R. Revista Venezolana de Oncología, 2017; 29(1); <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375649739003>
- ¹² Frequency of KRAS, BRAF, and NRAS mutations in colorectal cancer. C. P. Vaughn, S, D. Zobel, L.V. Furtado, C. Burke, W. S. Samowitz. Genes Chromosomes and Cancer, 2011; 50(5): 307-312.
- ¹³ Cáncer colorrectal (CCR): alteraciones genéticas y moleculares. C. I. Juárez-Vázquez, M. A. Rosales-Reynoso. Gaceta Médica de México, 2014; 150: 154-164.
- ¹⁴ Frontline Strategies for Metastatic Colorectal Cancer: New Sides to the Story Gentry T. King, MD, Christopher H Lieu, MD, and Wells A. Messersmith, MD

VIII. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a los profesores de la Facultad de Ciencias, D.Isaías García de la Fuente, profesor del departamento de Física Aplicada, y D^a Pilar Rodríguez del Tío, del departamento de Estadística e Investigación Operativa, por su ayuda en el análisis estadístico, y por su esfuerzo y compromiso de colaborar en el estudio.

Y a mi tutora, la Dra. Elvira González Obeso, por su dedicación y entrega, y por despertar en mi el interés en la investigación.

IX. ANEXO: POSTER



Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Autora: Ana Fernández García
Tutora: Dra. Elvira González Obeso



ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS CÁNCERES DE COLON DERECHO E IZQUIERDO: MORFOLOGÍA, MARCADORES PRONÓSTICOS Y ESTADIAJE.

INTRODUCCIÓN

El proceso maligno más frecuente del tubo digestivo es el adenocarcinoma colorrectal (CCR), responsable de aproximadamente el 10% de todas las muertes por cáncer. Epidemiológicamente representa el tercer tumor maligno en incidencia y en mortalidad, tanto en mujeres como en hombres. La incidencia está altamente relacionada con el estilo de vida, especialmente con los hábitos alimentarios.

OBJETIVOS

- Comparar las similitudes y diferencias del CCR según localización colon derecho o izquierdo teniendo en cuenta distintos parámetros.
- Comprobar si las mutaciones de los genes KRAS, NRAS y BRAF son más frecuentes en colon derecho o izquierdo.
- Comprobar si la pérdida de expresión de MLH1 y PMS2 es más frecuente en colon derecho o izquierdo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, donde comparo 20 parámetros con la pieza quirúrgica correspondiente, ya sea colon derecho o izquierdo. Someto a estudio a una población de 220 pacientes que han padecido cáncer de colon entre los años 2014 y 2017 en el HCUV.



CONCLUSIONES

- Alta incidencia del CCR por encima de los 70 años. Gran importancia de los programas de cribado actuales.
- Mayor número de casos de adenocarcinoma en colon derecho que izquierdo. Sería recomendable ampliar el estudio a todos los casos de CCR al menos de la provincia de Valladolid para evitar sesgo muestral.
- El 71,4% de las muestras analizadas con patrón mucinoso pertenecían al colon derecho.
- Existe una mayor tasa de mutaciones en los genes vinculados al CCR hereditario no polipósico (o Síndrome de Lynch) en el colon derecho frente al izquierdo, en la población que hemos estudiado.

RESULTADOS

Edad >70 años	D: 59,4% I: 46%	Invasión perineural	D: 25,1% I: 25,1%
Sexo	D: mujeres 42,9% y hombres 57,1% I: mujeres 34,5% y hombres 65,5%	MMR	D: 31% I: 5,2%
Tipo histológico	Cribiforme: D 62%, I 38% Infiltrativo: D 75%, I 25% Mucinoso: D 71,4%, I 28,6% Velloso: D 84,6%, I 15,5% Sólido: D 25%, I 75%		
T	pT3: D 43,85%, I 39% pT4a: D 25,4%, I 31%	N: NO D 63%, I 27,7% Ganglios: D: NO -68,9%; I: N1 -49,5%	
BRAF no mutado	D: 86,6% I: 100%	KRAS Mutado	D: 57,9% I: 46,7%

