

**HOSPITAL UNIVERSITARIO DE ALAVA  
TXAGORRITXU  
VITORIA GASTEIZ**

**Zulma Quintero, Isabel Guerra, Guiomar Pérez de  
Nanclares, Francisco Borja, Jose Javier Aguirre,**

# **ESTUDIO DE 12 PACIENTES CON ADENOCARCINOMAS COLÓNICOS SINCRÓNICOS**

**Adenocarcinomas sincrónicos de colon (CCS):**  
**Aquellos diagnosticados en el mismo órgano simultáneamente o dentro de seis meses del diagnóstico inicial.**

- **Cada uno de ellos debe tener su diagnóstico histológico independiente.**
- **Los CCS son infrecuentes, suponen el 2-11% de los carcinomas de colon (CC).**
- **Su estudio es importante porque pueden ser debidos a mutaciones de genes relacionados con la apoptosis, con la proliferación celular y/o reparación del ADN, formas de cáncer hereditario colorrectal no polipósico de baja penetrancia (CCHNP), PAF.**

**163 pacientes con CC intervenidos en el HUA en los años 2011 y 2012 encontrándose 12 pacientes con CCS :**

**1 paciente presentó 6 CCS,  
1 paciente presentó 3CCS y  
10 pacientes presentaron 2 CCS cada uno.  
Con un total de 29 CCS.**

**En cada uno de los CC estudiamos:**

- Las características histológicas asociadas a IMS+.**
- La expresión de proteínas MLH1 y MSH2 y en el paciente con 6CCS hicimos además MSH6 y PMS2.**
- Realizamos el estudio de IMS, utilizando los cinco marcadores del panel de Bethesda.**

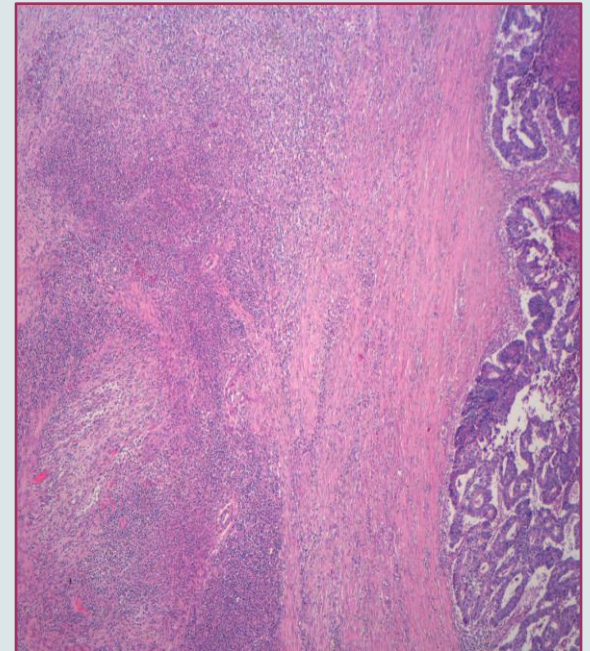
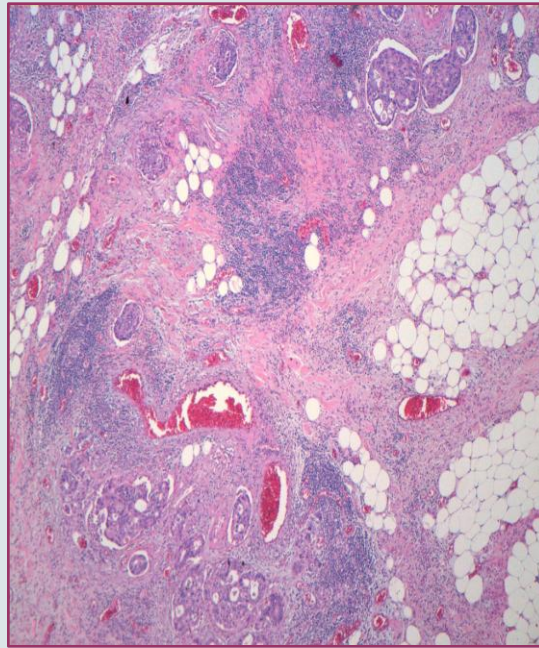
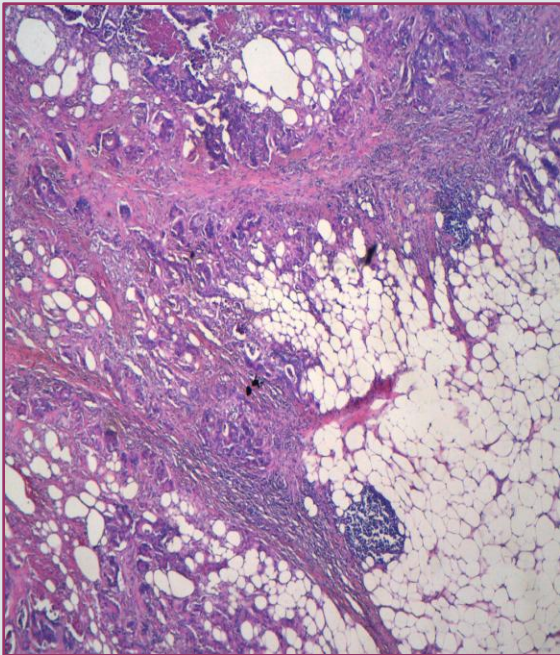
# ESTUDIO HISTOLÓGICO:

## Linfocitosis Intra y Peritumoral:

**Leve**

**Moderado**

**Severo**



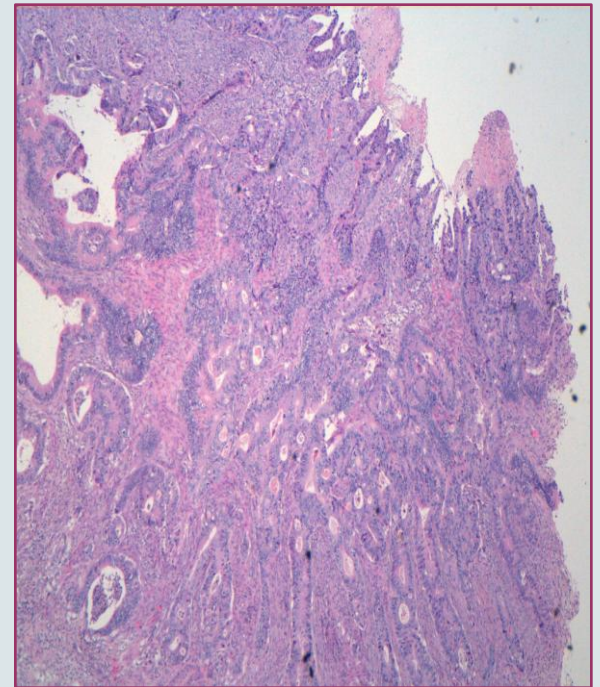
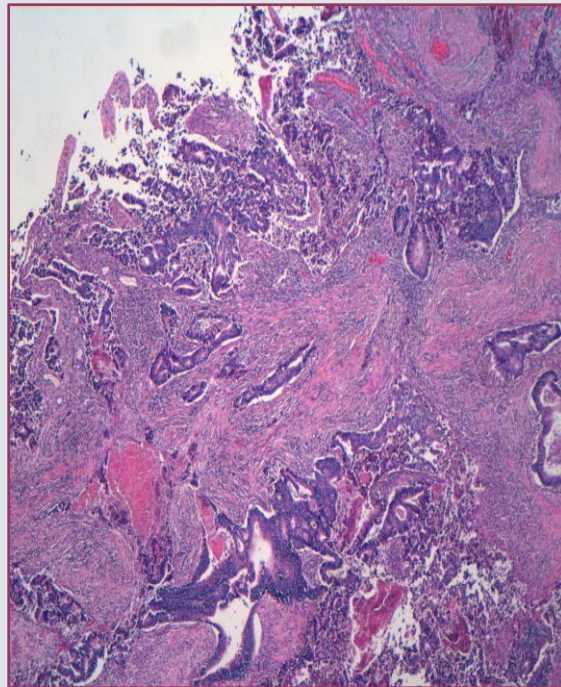
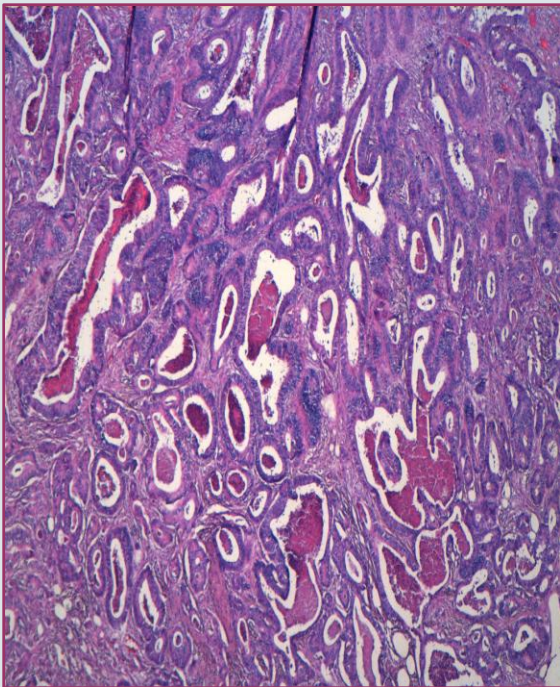


# **Grado de diferenciación histológica:**

**G1: Bien**

**G2: Moderado**

**G3: Pobre**



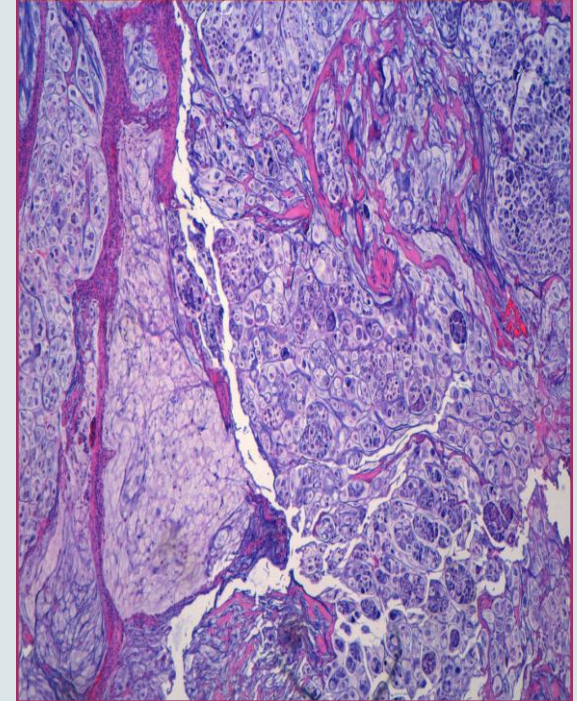
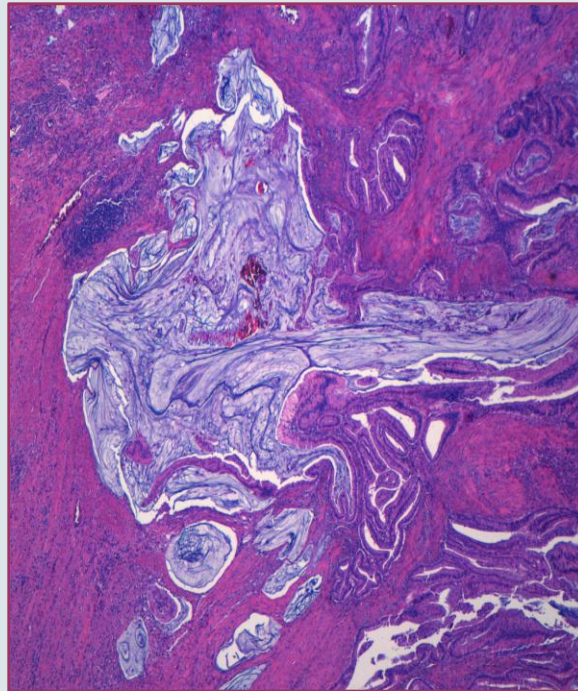
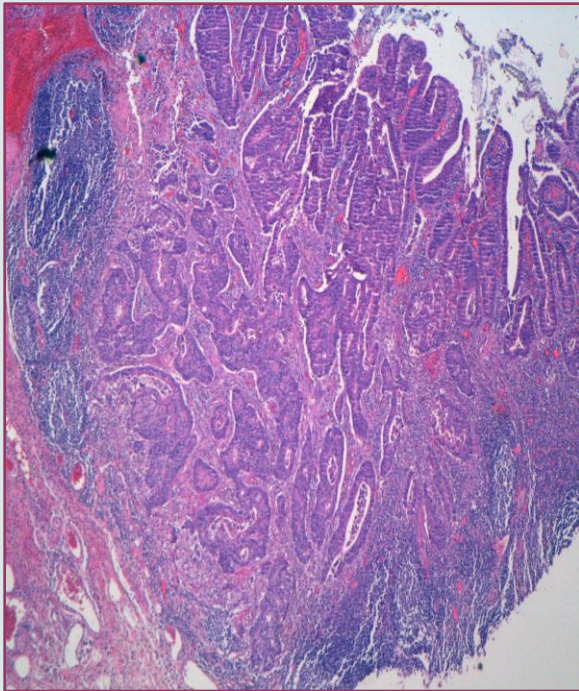


# Porcentaje del componente mucinoso:

**0%**

**50-70%**

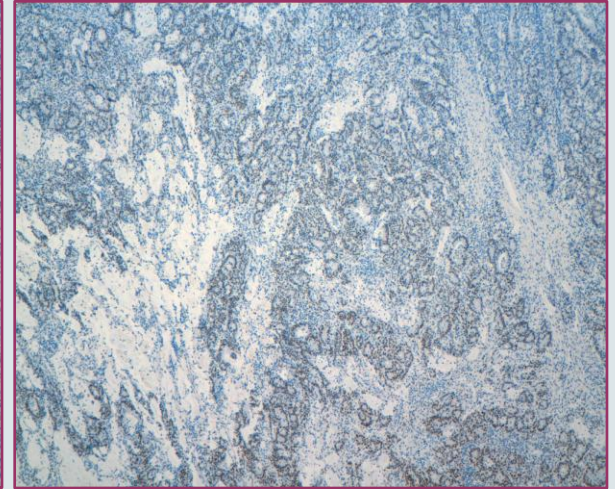
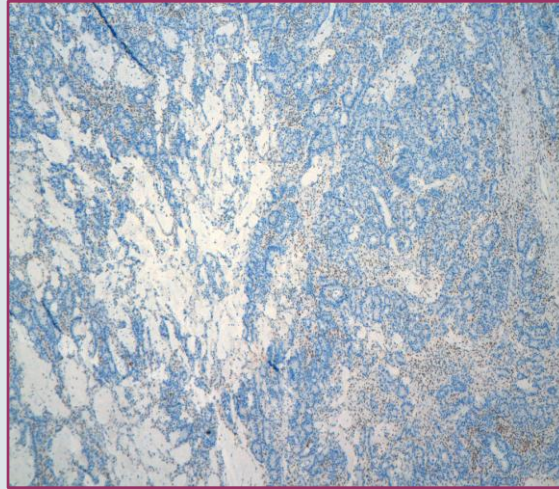
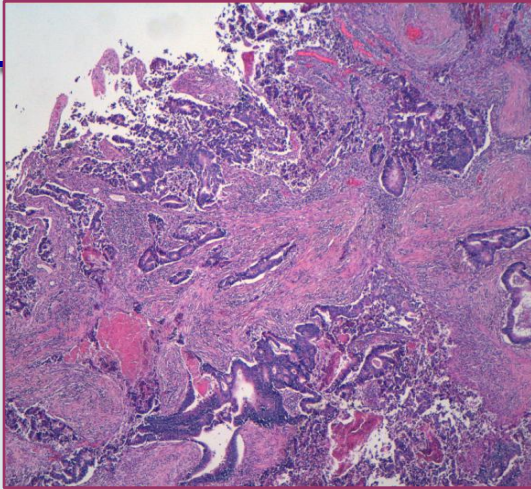
**>del 70%**



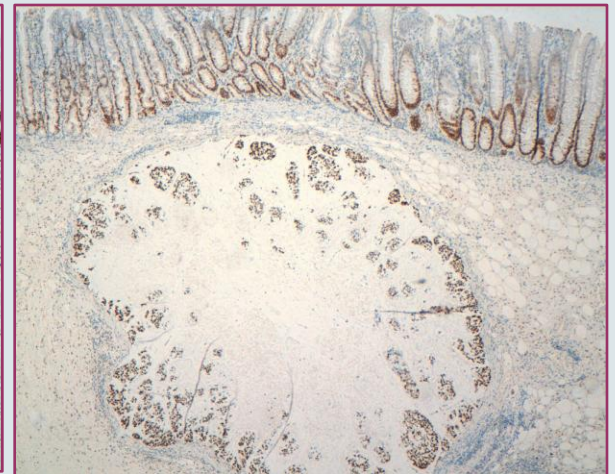
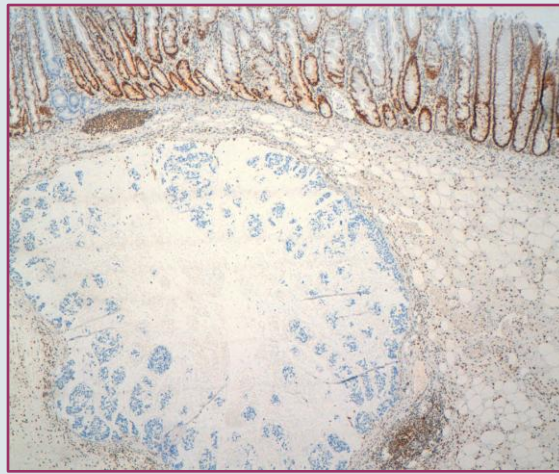
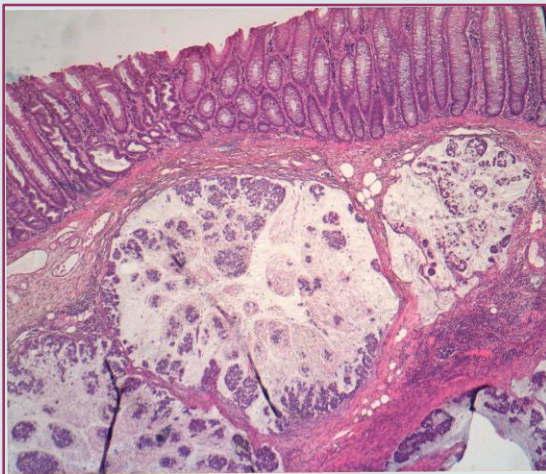


# Expresión de Proteínas: 1 Paciente

**Tumor N°1 : MLH1 ausente y MSH2 conservada**



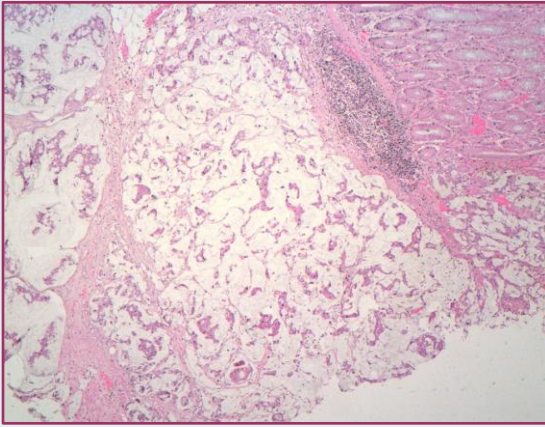
**Tumor N°2 :**



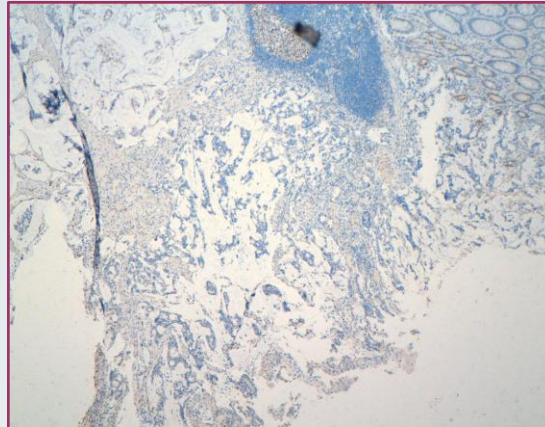


# Expresión de Proteínas: 3Paciente(6Tumores)

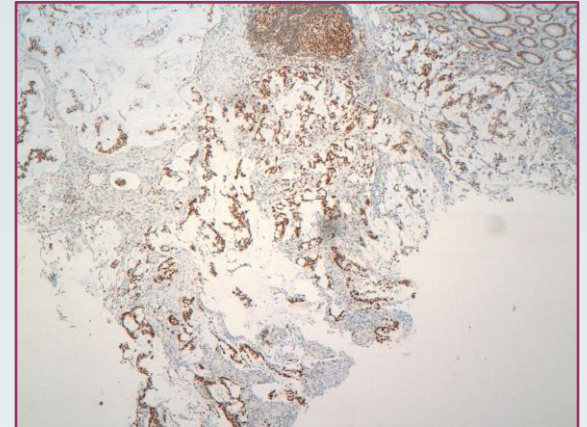
## Tumor N°1



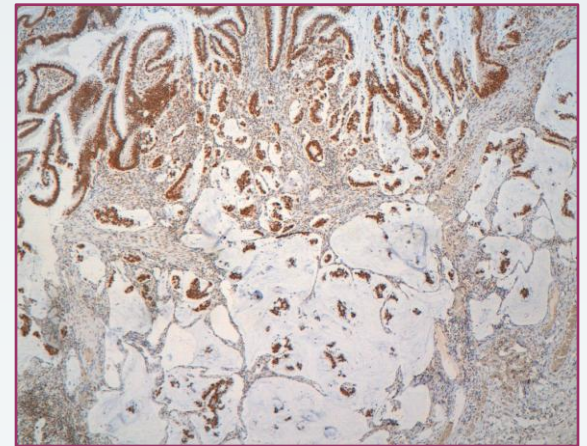
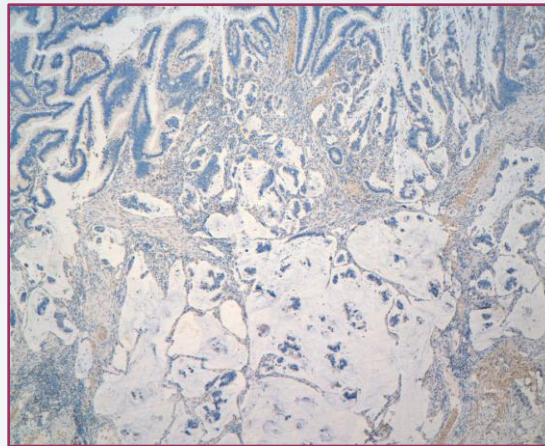
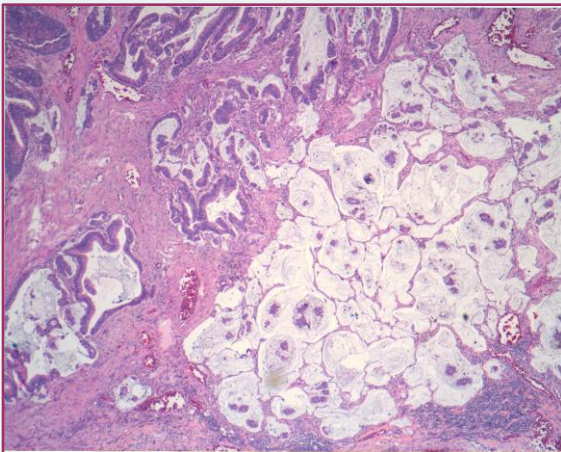
## MSH6 ausente



## PMS2 conservada



## Tumor N°2





SEXO	EDAD	Paciente	LINF INTRA	LINF PERI	%Muc	T	SITIO	DIAMETRO>	TIPO HISTOLOGICO	GRADO HlstT
M	58	1 tumor1	2	2	40	4	1	6	1	2
M	58	tumor2	3	3	60	2	1	2,5	2	2
H	68	2tumor1	2	2	0	4	1	9	1	2
H	68	tumor2	1	1	30	4	3	3,4	1	2
M	48	3 tumor1	1	2	90	3	1	2	2	3
M	48	tumor2	1	1	90	4	1	3	2	3
M	48	tumor3	1	1	70	2	1	1,5	2	2
M	48	tumor4	2	2	60	2	3	5	2	3
M	48	tumor5	2	2	60	4	3	10	2	3
M	48	tumor6	3	3	0	1	3	2	1	2
H	68	4 tumor1	2	2	0	3	4	5	1	2
H	68	tumor2	1	1	0	1	4	1,3	1	1
H	62	5 tumor1	1	2	0	2	4	3,3	1	3
H	62	tumor2	2	2	0	3	2	4	1	3
H	63	6 tumor1	1	2	0	3	4	5	1	3
H	63	tumor2	1	2	0	2	4	3	1	3
M	60	7 tumor1	2	2	0	3	1	3	1	2
M	60	tumor2	2	2	0	3	4	2,5	1	2
H	60	8 tumor1	0	1	0	2	0	2	1	2
H	60	tumor2	0	1	0	3	0	2	1	2
H	65	9 tumor1	1	1	0	2	5	2,5	1	2
H	66	tumor2	2	2	0	3	1	5	1	2
H	63	10tumor1	1	1	0	3	2	4,5	1	2
H	63	tumor2	1	1	0	2	2	5	1	1
M	72	11tumor1	1	1	0	1	1	7	1	2

## RESULTADOS:

- **Los pacientes con CCS correspondieron al 7,7% del total de CC revisado.**
- **De 12 pacientes con CCS, 9 fueron hombres y 3 mujeres, con edades entre los 48 y los 80 años ( $64 \pm 9$ ).**

## Las características de los 29 CCS fueron:

- **Localización:** 35% en colon ascendente, 14% descendente.
- **Infiltrado linfocitario:** intratumoral severo 7%, peritumoral severo 7%.
- **Tipo histológico:** adenocarcinoma 79,3%, adenocarcinoma mucinoso 20,7%.
- **Grado histológico:** moderado 65,5%, alto grado 27,6%.
- **Porcentaje de mucina:** ( $23\% \pm 33\%$ ).



- **De 29 CCS, 7 presentaron IMS+ (24,1%), de estos 2 CCS de un mismo paciente fueron BRAF+.**
- **Los 7 tumores con IMS+: presentaron pérdida de expresión en solo una de las proteínas**
  - 3CC fueron MLH1 negativos (BRAF+ en 2 de ellos)**
  - 4 CC fueron MSH6 negativos (correspondientes al paciente con 6 CCS).**
- **El resto de tumores no mostró pérdida de expresión.**
- **Los Tumores con IMS+ se asociaron significativamente con:**
  - Linfocitosis peritumoral severa (28%)**
  - Estadío pT4 (57%)**
  - Localización en colon ascendente (43%)**
  - Adenocarcinoma mucinoso (57%): siendo el porcentaje de mucina 25-66 veces mayor en los tumores IMS+ que en los IMS-.**

## **CONCLUSIONES:**

- La ubicación más frecuente de los CCS y los asociados con IMS+ fue el colon ascendente.**
- El componente mucinoso fue el marcador con asociación más significativa a IMS+.**
- En casos con sospecha de IMS+ es recomendable realizar los 4 marcadores inmunohistoquímicos.**
- Los CCS de un mismo paciente pueden presentar diferentes características histológicas y expresión de proteínas por lo que debemos hacer estudio molecular en cada tumor para detectar un CCHNP.**
- IMS+ sugiere descartar CC de origen hereditario mientras que BRAF+ sugiere descartarlo.**



Overall contribution  
to synchronous cancer

≈60%

10%

30%

Cancer-phenotype:  
CIN  
MSI  
CIMP

CIN positive  
MSS  
CIMP negative

CIN positive  
MSS  
CIMP negative

CIN negative  
MSI-high  
CIMP negative

CIN low  
Mostly MSI-high  
CIMP positive

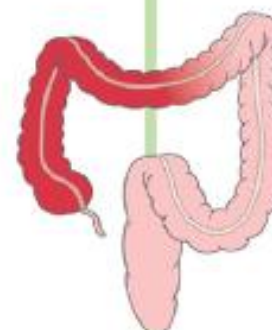
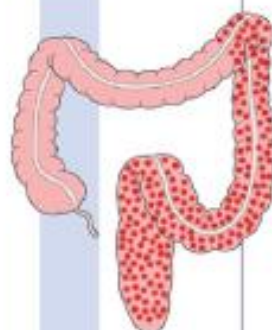
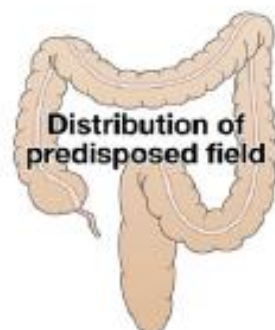
Colonoscopy  
findings:

Excessive  
adenomas for age

Adenomas DALMs  
Flat dysplasia

Adenomas

Sessile serrated  
adenomas and  
serrated adenomas



Predisposing  
factors:

Germline mutations  
APC: FAP and AFAP  
MUTYH: MAP

CIN predisposition  
Lower penetrance  
genes influenced  
by environmental  
factors  
?diet, smoking,  
enteric bacteria

Ulcerative  
colitis

Lynch syndrome  
Germline mutation  
but proclivity for  
proximal colon

CIMP predisposition  
and hyperplastic  
polyposis  
Likely genetic  
component influenced by  
environmental factors  
?diet, smoking,  
enteric bacteria

**Figure 1.** Relative contributions of different pathways of colorectal carcinogenesis to the occurrence of synchronous cancer. *Block pink to red shading* represents the relative genetic contribution and the *red dots* depict superimposed patchy environmental events and the typical distribution of pathology. CIN, chromosomal instability; MSI, microsatellite instability; CIMP, CpG island methylator phenotype; MSS, microsatellite stable; DALM, dysplasia-associated lesion or mass.

- **CCS ocurren generalmente en el mismo segmento.**
- **CCS de un mismo paciente pueden presentar discordancia entre el estatus de IMS, la mutación de P53 y la de K-Ras.**
- **El pronóstico de los pacientes con CCS no es significativamente diferente que el de los pacientes con un solo tumor.**

## **BIBLIOGRAFÍA:**

- **Molecular Heterogeneity and Prognostic Implications of Synchronous advanced Colorectal Neoplasia. Malesci A, Basso G, Bianchi P, Fini L, Grizzi, F, Celesti G, Di Caro, Delconte G, Delconte G, Dattola. Br J Cancer. 2014 Mar 4;110(5):1228-35.**
- **Synchronous colorectal cancer: Clinical, pathological and molecular implications Alfred King-Yin Lam, Sally Sze-Yan Chan, Melissa Leung. World J Gastroenterol 2014 June 14; 20(22): 6815-6820.**
- **A Study of Aspects on Gender and Prognosis in Synchronous Colorectal Cancer. Kristoffer Derwinger and Bengt Gustavsson. Clinical Medicine Insights: Oncology, 2011;5 259–264.**



A glowing blue Christmas tree stands in the center of a snowy forest at night. The tree is composed of many bright blue star-like lights, with a particularly bright star at the top. The surrounding trees are dark and covered in snow, and the ground is a smooth, undulating expanse of white snow. The overall scene is serene and festive.

***Muchas gracias, feliz navidad  
y próspero 2015***