

cáncer colorrectal. En el siguiente estudio, llevamos a cabo la influencia del polimorfismo de la MTHFR C677T sobre el riesgo de desarrollar CCR.

**Material y métodos:** Llevamos a cabo un estudio retrospectivo caso-control sobre 50 casos de CCR esporádico y 103 casos controles, que fueron genotipificado para el polimorfismo del enzima MTHFR C677T. Los pacientes incluidos en el grupo caso fueron pacientes intervenidos de dicho tumor en un periodo comprendido entre mayo de 1990 y abril de 2003 en nuestro centro. Las muestras tumorales fueron obtenidas de los bloques de parafina, almacenados en el servicio de anatomía patológica de nuestro centro.

**Resultado:** No se evidenciaron diferencias significativas en la distribución entre ambos sexos tanto en pacientes como en controles, encontrándose ambos grupos en equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p = 0,37$  y  $0,58$ , respectivamente). Se pudo observar como los genotipos con la variante polimórfica (CT, TT) fueron más frecuentes en el grupo control que en el grupo problema ( $p = 0,04$ ). Al considerar juntos los genotipos con la variante (CT + TT) se acentuó lo observado anteriormente, y aumentó la significación, observándose que los genotipos con la variante polimórfica, ya sea en hetero u homocigosis, fueron más frecuentes en controles que en pacientes ( $p = 0,01$ ). En cuanto al riesgo del desarrollo de CCR, se observó que el polimorfismo C677T tiene efecto protector sobre la aparición del CCR mostrando los genotipos CC+TT un OR de 0,42 (IC95%: 0,21-0,84).

**Conclusiones:** Los resultados de nuestro estudio muestran que los genotipos CT y TT del polimorfismo C677T son más frecuentes entre los controles que entre los pacientes afectados de CCR, teniendo su presencia un efecto protector respecto al riesgo de padecer cáncer colorrectal. La menor actividad de la enzima genera una acumulación intracelular de 5,10-metileno-THF, que se traduce en una mayor disponibilidad de nucleótidos de timina, y por tanto, una menor cantidad de errores provocados por la incorrecta incorporación de uracilo al ADN.

#### O-043. EFECTOS DEL POLIMORFISMO MTHFR C677T SOBRE LA EVOLUCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

L. Delgado Plasencia<sup>1</sup>, V. Medina Arana<sup>1</sup>, J. Pérez Palma<sup>1</sup>, H. Álvarez-Argüelles Cabrera<sup>1</sup>, E. Salido Ruíz<sup>1</sup>, A. Fernández Peralta<sup>2</sup> y J.J. González Aguilera<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Canarias; <sup>2</sup>Universidad Autónoma de Madrid.

**Introducción:** La enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es un enzima clave en el metabolismo del folato y su polimorfismo, en la posición 677 (C677T), se asocia con una menor actividad de dicho enzima. En el siguiente estudio, se valora la supervivencia de los pacientes afectados de cáncer colorrectal (CCR), así como efectos secundarios, según el polimorfismo de la MTHFR C677T, tras la administración de quimioterapia, 5FU+ác. folínico.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo sobre 50 casos de CCR esporádico intervenidos en un periodo comprendido entre mayo de 1990 y abril de 2003 en nuestro centro, y que sufrieron intervención considerada R0. Las muestras tumorales fueron obtenidas de los bloques de parafina, almacenados en el servicio de anatomía patológica de nuestro centro, a las cuales se les realizó la genotipificación del enzima MTHFR C677T.

**Resultado:** La valoración de la relación del polimorfismo MTHFR con la supervivencia global permitió observar diferencias significativas en la tasa de supervivencia a 3 y 5 años, que fue de 88,9 vs 62,5 años y de 72,2 vs 53,1 años, en los grupos (CT + TT) y CC, respectivamente. La relación entre la supervivencia de los pacientes en los que se llevó a cabo análisis del polimorfismo y la

## GENÉTICA Y CÁNCER COLORRECTAL

### COMUNICACIONES ORALES

#### O-042. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO MTHFR C677T SOBRE EL DESARROLLO DEL CCR

L. Delgado Plasencia, V. Medina Arana, J. Pérez Palma, H. Álvarez-Argüelles Cabrera, E. Salido Ruíz, A. Fernández Peralta y J.J. González-Aguilera

Hospital Universitario de Canarias, La Laguna.

**Introducción:** La enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es un enzima clave en el metabolismo del folato y su polimorfismo, en la posición 677 (C677T), se asocia con una menor actividad de dicho enzima. El déficit del folato predispone al

supervivencia tras la administración de quimioterapia, mantiene el mejor pronóstico en los portadores de la variante polimórfica (log rank = 12.046;  $p = 0,001$ ). En cuanto a la relación entre el polimorfismo y la tolerancia a la quimioterapia, no se observaron diferencias significativas ( $p = 0,94$ ).

**Discusión:** En nuestro estudio se demuestra que el alelo variante en el polimorfismo C677T del gen MTHFR, CT y TT, genera una mayor supervivencia en los pacientes de cáncer colorrectal que son tratados con el agente quimioterapéutico 5-FU (log rank,  $p = 0,001$ ). Esta característica es un factor clave a la hora de establecer la indicación de posibles quimioterapia, puesto que permite indicar el tratamiento quimioterápicos a pacientes a los cuales se les va a aportar algún beneficio por su administración y evitar su administración a pacientes que no van a responder, disminuyendo las posibilidades de efectos secundarios.

#### O-044. FIRMAS DE EXPRESIÓN GÉNICA DE RESPUESTA TUMORAL A LA RADIOQUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO

P. Palma<sup>1</sup>, R. Conde Muíño<sup>1</sup>, I. Segura Jiménez<sup>1</sup>, C. Olmedo<sup>1</sup>, M. Cuadros<sup>2</sup>, A.M. Comino<sup>1</sup>, C. Cano<sup>2</sup>, E. Coll<sup>1</sup>, A. Blanco<sup>2</sup>, P. Bueno<sup>1</sup> y J.A. Ferrón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Universidad de Granada; <sup>2</sup>.

**Objetivos:** La radioquimioterapia (RQT) preoperatoria constituye el tratamiento estándar del cáncer de recto localmente avanzado. Se conoce que hasta un 50% de los pacientes tratados muestran buena respuesta a la RQT, sin embargo no existe un método efectivo que pueda predecir que pacientes serán buenos respondedores y cuáles no. El objetivo de este estudio es definir el perfil de expresión génica antes de tratamiento como un potencial biomarcador de respuesta a la RQT en pacientes con cáncer de recto.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes diagnosticados de cáncer de recto localmente avanzado, mediante biopsia, resonancia, ecografía endorrectal y PET-TC para descartar enfermedad metastásica. Las muestras de tejido tumoral fueron obtenidas antes de tratamiento RQT. Se obtuvo cDNA y cRNA para posterior hibridación de los microarrays (Human Whole Genome-Codelink). Se utilizó el análisis de significación de microarrays (SAM) para obtener los resultados de los genes significativamente expresados. Los resultados de los microarrays fueron validados mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qRT-PCR). Los resultados se correlacionaron con la respuesta anatomopatológica, de acuerdo a los criterios de Mandard, considerando pacientes respondedores a aquellos con un grado de regresión tumoral 1-2 y pacientes no-respondedores aquellos con grado de regresión tumoral 3-5.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 26 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado y sin afectación metastásica. Se realizó un test-t para definir los genes sobre-expresados entre respondedores ( $n = 10$ ) y no-respondedores ( $n = 16$ ) a RQT. Se han encontrado 257 genes sobre-expresados en tejido tumoral de pacientes respondedores antes de tratamiento ( $p < 0,05$ ) comparando con tejido tumoral de no-respondedores. Entre los genes sobre-expresados se encuentran: GNG4, implicado en la modulación de señalización transmembrana. MYC, que codifica para una fosfoproteína implicada en progresión del ciclo celular, apoptosis y transformación celular. MMP12, metaloproteasa de la matriz implicada en proliferación, migración y diferenciación celular, así como en angiogénesis, y apoptosis. ECT2, gen cuya expresión se encuentra elevada en líneas celulares tumorales y tejidos en desarrollo. CRI2, cuyo sinónimo es EID2, supresor endógeno de la señalización de TGF- $\beta$ . NAT-5, que codifica para una N-acetil-transferasa imprescindible para la proliferación

celular normal. CHMP4B, gen que codifica para una proteína remodeladora de cromatina. TOP1MT, implicado en la biogénesis mitocondrial. RRM1, gen localizado en el dominio 11p15.5, una región identificada como supresora de tumores. CD81, también localizado en región supresora de tumores. MAPK9, que incrementa la estabilidad del supresor de tumores p53. STMN1, implicado en la regulación del sistema de microtúbulos celular. ID1, gen que codifica para una proteína implicada en crecimiento celular, senescencia y diferenciación, así como potencialmente requerida en la angiogénesis. P53CSV, que interviene en la supervivencia celular al daño en el DNA.

**Conclusiones:** Nuestros resultados identifican una firma molecular que diferencia a pacientes respondedores a RQT. A falta de poder validar estos genes en una amplia serie de pacientes de forma prospectiva, nuestra investigación indica el potencial del análisis mediante microarrays en tejido tumoral para poder predecir la respuesta al tratamiento RQT en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

#### O-045. PERFIL GÉNICO EN SANGRE PERIFÉRICA COMO FACTOR INMUNOMODULADOR DE LA RESPUESTA A LA NEOADYUVANCIA EN PACIENTES CON CARCINOMA RECTAL

P. Palma<sup>1</sup>, I. Segura Jiménez<sup>1</sup>, R. Conde Muíño<sup>1</sup>, M. Cuadros<sup>2</sup>, C. Olmedo<sup>1</sup>, C. Cano<sup>2</sup>, A.M. Comino<sup>1</sup>, E. Coll<sup>1</sup>, A. Blanco<sup>2</sup>, P. Bueno<sup>1</sup> y J. A. Ferrón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Universidad de Granada; <sup>2</sup>.

**Objetivos:** Uno de los determinantes fundamentales en el tratamiento contemporáneo del cáncer de recto lo representa el factor de predicción de buena respuesta a la radioquimioterapia (RQT) preoperatoria. Todos los estudios actuales utilizando biología molecular se basan en analizar muestras de tejido tumoral. Sin embargo, las investigaciones en sangre periférica han cobrado especial protagonismo en recientes publicaciones, donde se subraya la importancia de la inmunomodulación de la serie blanca en la respuesta tumoral a la RQT. Es nuestro objetivo analizar el perfil de expresión génica en sangre periférica como un potencial biomarcador predictivo positivo de respuesta al tratamiento con RQT.

**Métodos:** Estudio realizado en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado sin afectación metastásica. Las muestras de sangre periférica se obtuvieron antes del tratamiento con RQT. El cDNA y cRNA se extrajo para hibridar los microarrays (Human Whole Genome-CodeLink). Para obtener los genes significativamente expresados se utilizó el análisis de significación de microarray (SAM). Se confirmaron los datos proporcionados por los microarrays mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR). Los pacientes se distribuyeron en dos grupos de acuerdo con los criterios de Mandard: pacientes respondedores, aquellos con grado de regresión tumoral 1-2 y pacientes no-respondedores, aquellos con grado de regresión tumoral 3-5.

**Resultados:** Se incluyeron muestras de 27 pacientes. Mediante la utilización del test-t, de los resultados de los microarrays, se han identificado 6 genes que diferencian al grupo de respondedores ( $n = 11$ ) frente a los no-respondedores ( $n = 16$ ) a RQT ( $p < 0,05$ ). Los genes sobre-expresados en pacientes respondedores fueron: ZFP36, gen que desestabiliza al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) e inhibe el crecimiento de las células tumorales mediante la degradación del RNA mensajero del VEGF. FALZ (BPTF), gen implicado en la regulación de la transcripción y en la regulación de la proliferación celular. PRDM2 (RIZ1), gen con capacidad inductora de la apoptosis. CAPG, gen descrito en macrófagos y que codifica para una proteína miem-

bro de la familia de gelsolina/villina de proteínas actín-reguladoras. CIR, gen que actúa como co-represor del factor de transcripción CBF-1, el cual desempeña un papel central en la señalización Notch la cual se encuentra desregulada en enfermedades malignas. Finalmente, NUPL2 es un gen que codifica para una proteína necesaria para exportar proteínas desde el núcleo como la proteína de choque térmico Hsp70, que promueve respuesta inmune antitumoral. La utilización de la técnica de qRT-PCR confirma los resultados en los genes ZFP36 y FALZ (BPTF) ( $p = 0,034$  y  $p = 0,022$ , respectivamente).

**Conclusiones:** El perfil de expresión génica en muestras de sangre periférica de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, antes de RQT, muestra un conjunto de 6 genes, de los cuales especialmente 2 podrían ser predictivos positivos de respuesta tumoral al tratamiento en este tipo de pacientes. Esta investigación, utilizando de forma novedosa microarrays en sangre, añade evidencia sobre la importancia inmunomoduladora de las células sanguíneas, en concreto de la serie blanca, en la respuesta tumoral a la RQT en pacientes afectados de cáncer de recto localmente avanzado.

#### O-046. ANÁLISIS COMPARATIVO DEL CÁNCER COLORRECTAL PRIMARIO MÚLTIPLE

C. Alegre, J. Perea, E. Álvaro, A.P. Zapata, M.G. Nebreda, J. Trapero, I. Osorio, J.G. Borda, M. Lomas y M. Urioste

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción y objetivos:** El riesgo de cáncer colorrectal sincrónico (CCRS) en un mismo paciente es de 1,1-7%. Su presencia es considerada un signo de susceptibilidad en el individuo para presentar CCR. Hasta un 9% de pacientes con resección de colon por CCR desarrollan un tumor metacrónico (CCRM). La aparición de neoplasias primarias múltiples colorrectales se suponía que se relacionaban con formas hereditarias clásicas. Sin embargo, esto no parece ser así. Recientemente se ha visto en el CCRS varios fenotipos según la localización de los CCRS (mismo segmento del colon, o todo el colon), aspecto que parece también observarse en nuestra serie de CCRM. Nuestro objetivo es, una vez categorizados ambos grupos según los segmentos en los que se localiza el CCR, realizar un estudio comparativo entre las características anatomoclínicas del CCRS y CCRM, para identificar si cada entidad es independiente, o para cada categoría según la localización de los CCR, dichas entidades se correlacionan.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de los casos de CCRS y CCRM en un periodo de 2 años en nuestro centro. Se analizan las características anatomoclínicas del CCRS y CCRM de forma individual. Se han estudiado: sexo, edad media al diagnóstico, localización, estadio (teniendo en cuenta en el CCRS, el más avanzado y en el CCRM el primer tumor), producción de mucina y pólipos asociados en la evolución. Posteriormente para cada grupo, CCRS y CCRM, se han clasificado según los CCR se localicen en un mismo segmento del colon o estén distribuidos por todo el colon, para valorar si se comportan fenotípicamente de la misma manera, a pesar de pertenecer, en apariencia, a dos categorías diferentes. El seguimiento en ambos grupos fue equivalente, siendo descartados los casos de poliposis adenomatosa.

**Resultados:** 55 pacientes con CCRS y 30 con CCRM. En el CCRS, edad media al diagnóstico de 69,76 años. Localización más frecuente colon derecho y rectosigma (40%), con predominio de localización en un mismo segmento (56,4%). El 20% fueron mucinosos y el estadio más frecuente el B (38,2%). El 91% presentaron pólipos asociados en la evolución, hiperplásicos el 34,5%. En el CCRM, edad media al diagnóstico de 67,97 años. Localización más frecuente rectosigma (46,7%) afectando predominante-

mente a todo el colon (70%). El 16,7% fueron productores de moco y el estadio más frecuente el B (43%). El 100% presentaron pólipos asociados, hiperplásicos el 40%. Dentro de un mismo segmento se obtienen datos equivalentes en cuanto a localización, estadio y asociación de pólipos en su evolución tanto en CCRS como CCRM salvo la producción de moco predominante en el CCRM ( $p < 0,05$ ). Dentro de la afectación de todo el colon la localización más frecuente fue colon derecho en el CCRS y rectosigma en el CCRM ( $p < 0,05$ ) con un mayor número medio de pólipos en la historia en el CCRM ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Dentro de la neoplasia colorrectal primaria múltiple podría existir una entidad única dentro de un mismo segmento mientras que en la afectación de todo el colon habría dos entidades totalmente diferenciadas, CCRS y CCRM.

#### O-047. CÁNCER COLORRECTAL EN EL ADULTO JOVEN: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES SEGÚN LA INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

E. Álvaro<sup>1</sup>, J. Perea<sup>1</sup>, C. Alegre<sup>1</sup>, M. García<sup>1</sup>, A. Pérez<sup>1</sup>, I. Osorio<sup>1</sup>, J. Trapero<sup>1</sup>, M. Gutiérrez<sup>1</sup>, Y. Rodríguez<sup>1</sup>, M. Lomas<sup>1</sup> y M. Urioste<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; <sup>2</sup>Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid.

**Introducción:** El cáncer colorrectal (CCR) es la primera causa de cáncer en la Unión Europea y supone la segunda causa de muerte por cáncer. La mayoría de los CCR son esporádicos, pero hasta un 15-20% de ellos tienen un componente familiar o hereditario. El CCR de aparición precoz determina la posibilidad de la existencia de un componente hereditario importante. El CCR a edad precoz supone un 2-8% de todos los CCR, y su incidencia parece estar aumentando. Nuestro objetivo es definir las características anatomoclínicas y familiares del CCR en el adulto joven, identificar la proporción de tumores con inestabilidad de microsatélites (IMS), identificando así los casos de síndrome de Lynch (SL) y analizar las características diferenciales, de los CCR con IMS frente a los que presentan estabilidad de microsatélites (EMS).

**Material y métodos:** Se recoge de manera retrospectiva un total de 88 pacientes diagnosticados de CCR a una edad igual o menor a 45 años, entre 2002 y 2007. Las variables recogidas incluyen las características clínico-patológicas y los antecedentes familiares neoplásicos. El seguimiento medio de los pacientes fue de 65 meses. Se clasifica a los pacientes incluidos en el estudio en dos grupos diferenciados, en función de si presentan o no IMS. A estos últimos se les realiza el análisis de mutaciones en los genes relacionados con el SL. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante los tests de chi cuadrado y t de Student, para variables paramétricas, y el test exacto de Fisher en los casos de no-paramétricas.

**Resultados:** La edad al diagnóstico del CCR es de 39,22 años. La distribución a nivel del colon es similar, destacando el colon izquierdo. La mayoría de los tumores presentan un grado de diferenciación moderado. Con respecto a las características familiares, destacar que el 19% cumplen criterios de Ámsterdam tipo 2, el 38,1% presentan agregación familiar para el mismo, y de estos el 29,8% presentan neoplasias relacionadas con el SL diferentes al CCR. Un 30% de los pacientes presentan una estadificación tumoral precoz (Tis y A). Se realizó el análisis de la IMS, hallando que el 87,8% de los casos presentaron EMS. El grupo de IMS (12,2%) presenta características similares a las del síndrome de Lynch: se diagnostican a una edad más temprana ( $p < 0,001$ ), presentan más frecuentemente localización derecha ( $p < 0,008$ ), el 100% de los enfermos se diagnostican en estadios A y B ( $p < 0,001$ ) y suelen asociar otros tumores en su evolución ( $p < 0,012$ ). Aunque no todos los casos con IMS presentaron mutaciones

asociadas al SL, la proporción de ellas encontradas resulta importante.

**Conclusiones:** A pesar de que la edad precoz de aparición del CCR es un criterio de despistaje del síndrome de Lynch, la proporción de CCRs que presentan EMS es alta (87,8%). Estos tumores presentan características diferenciales tanto desde el punto de vista anatomoclínico, familiar y molecular, no estando relacionados con la vía de carcinogénesis del síndrome de Lynch. Al ser su base molecular de carcinogénesis diferente, por tanto, su manejo terapéutico y su seguimiento, también lo debería de ser.

#### O-048. VALIDACIÓN DE LOS CRITERIOS DE ÁMSTERDAM Y DE BETHESDA COMO MODO DE SELECCIÓN DE PACIENTES PREVIO AL ESTUDIO GENÉTICO DEL SÍNDROME DE LYNCH

I. Osorio Silla, J. Perea García, A.I. Pérez Zapata, M. Gutiérrez Samaniego, E. Álvaro, C. Alegre, M. García Nebreda, Y. Rodríguez, D. Rueda, M. Lomas y F. de la Cruz Vigo

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** Dentro del CCR, un 30% tienen un componente familiar. El 5% de los casos se hallan asociados a mutaciones de alta penetrancia a nivel germinal, y su expresión clínica está bien caracterizada. Este es el caso del síndrome de Lynch, siendo la forma más frecuente de cáncer colorrectal (CCR) hereditario. Su diagnóstico clínico se realiza siguiendo los criterios de Ámsterdam y Bethesda, a partir de los cuales se lleva a cabo el análisis de la inestabilidad de microsatélites (IMS), o de la inmunohistoquímica (IHQ) de las proteínas del sistema de reparación del ADN (MMR), previo al estudio genético. El objetivo de este estudio es valorar la utilidad de dichos criterios a la hora de identificar los casos con IMS (sensibilidad, especificidad, Valor predictivo positivo y negativo), y que van a ser posteriormente analizados para las mutaciones de los genes MMR.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 260 pacientes consecutivos con diagnóstico de CCR en el año 2006 a los que se realizó la IHQ para las proteínas MMR, clasificándose los casos como inestables (IMS) o estables (EMS), según presentaran ausencia o no de alguna proteína. Se determina la sensibilidad y especificidad de los criterios de Ámsterdam y Bethesda para seleccionar los pacientes que expresan IMS, y que posteriormente serán estudiados para las mutaciones asociadas al síndrome de Lynch.

**Resultados:** Veintiún pacientes (8%) presentan alteración en la IHQ de las proteínas de reparación del ADN. Las alteraciones más frecuentes fueron ausencia de Mlh1 (57%), seguido Msh6 (14%), Msh6 y Msh2 (14%), Msh2 (9,5%) y Msh6 (5%). La sensibilidad y la especificidad de los criterios de Ámsterdam para la identificación de los casos con IMS fueron del 37,5% y del 90%, respectivamente. El 71,4% cumplían al menos un criterio de Bethesda. La sensibilidad y especificidad de estos criterios de forma global fue de 71,4% y 40% respectivamente. El VPP fue de 10% y el VPN del 94%. El criterio de Bethesda que se cumple con mayor frecuencia fue la presencia de CCR a edad menor o igual a 50 años (46%), seguido de los criterios familiares (34%) y de los CCR con características histológicas asociadas al síndrome de Lynch en 60 años (26%).

**Conclusiones:** A la hora de analizar las herramientas de selección para el estudio de mutaciones para el síndrome de Lynch, los criterios de Ámsterdam son más estrictos, por lo que presentan mayor especificidad, mientras que los de Bethesda son más generales y tienen mayor sensibilidad. Ante la ausencia de unos criterios que combinen alta especificidad y sensibilidad, sería recomendable la realización de IHQ de las proteínas del sistema

de reparación del ADN (MMR) en todos los pacientes con diagnóstico de CCR a la hora de seleccionar pacientes a los que se debe realizar el análisis de mutaciones asociadas con el síndrome de Lynch, independientemente de las características clínicas o familiares.

#### O-049. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DEL CÁNCER COLORRECTAL CON FENOTIPO MUTADOR

I. Osorio Silla, J. Perea García, A.I. Pérez Zapata, M. Gutiérrez Samaniego, E. Álvaro, M. García Nebreda, C. Alegre, M. Lomas, C. Morales y F. de la Cruz Vigo

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** El cáncer colorrectal (CCR) constituye un tumor con alta prevalencia, suponiendo una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial. Una de las principales vías de carcinogénesis del CCR es la vía del fenotipo mutador. Su expresión molecular es la inestabilidad de microsatélites (IMS) o la ausencia de expresión de las proteínas del sistema de reparación de errores de replicación del ADN, debido a mutaciones en los genes de dicho sistema. Dentro de la vía mutadora, existe un porcentaje de casos hereditarios, debido a mutaciones a nivel germinal, donde se halla incluido el síndrome de Lynch, mientras que el otro porcentaje de casos son esporádicos, debidos a hipermetilación del promotor MLH1. El objetivo de este estudio es describir las características diferenciales clínico patológicas y familiares del CCR cuya vía de carcinogénesis es la denominada "mutadora".

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 260 pacientes consecutivos, no seleccionados, con diagnóstico de CCR en el año 2006, de los cuales se recogen datos anatomoclínicos y familiares. Se les realizó la IHQ para las proteínas MMR, clasificándose los casos como inestables (IMS) o estables (EMS), según presentaran ausencia o no de alguna proteína. Se comparan las principales características clínico patológicas de los casos de CCR estables e inestables desde el punto de vista estadístico.

**Resultados:** El 8% (21 pacientes) presentan alteración en la IHQ de las proteínas de reparación del ADN. Las principales características, con significación estadística, que diferencian a los casos con inestabilidad (IMS) fueron las siguientes: la localización del tumor, con un predominio del colon derecho (70%), una proporción importante de tumores con producción de mucina o con células en anillo de sello (39%), con bajo grado de diferenciación (39%), así como la presencia de antecedentes personales y familiares de neoplasias relacionadas con el síndrome Lynch (30% y 56%, respectivamente). Otras características destacables, pero sin significación estadística, fueron el diagnóstico en estadios más precoces; y la presencia de antecedentes familiares de CCR (33%). No se observaron diferencias en la edad al diagnóstico; en la presencia de tumores sincrónicos o metacrónicos CCRs (9,5% y 17,5%); así como en la frecuencia de pólipos durante el seguimiento (40% y 35%).

**Conclusiones:** El CCR no se comporta de una manera única. Existen diferentes vías de carcinogénesis del CCR, y en función de ellas, diferentes expresiones fenotípicas. El CCR con IMS, presenta una serie de diferencias tanto clínicas como anatomopatológicas y familiares. La ausencia de diferencias en la edad al diagnóstico entre los dos grupos podría estar en relación con un mayor número de CCR con IMS con hipermetilación del promotor de MLH1, más frecuente en casos esporádicos y de edad avanzada, en contra de lo que sucede en el síndrome de Lynch, en el que el CCR aparece a edades más precoces. Un mayor conocimiento de las diferentes vías de carcinogénesis del CCR nos permitirá un mejor manejo tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico.

**O-050. IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES EN CÁNCER DE COLON MEDIANTE ARRAYS DE PROTEÍNAS. IMPLICACIONES EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON RADIOQUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA**

A.B. Sánchez Casado, M. González Sánchez, R. Bartolomé, L.M. González, J.A. Alcázar, F. Gutiérrez Conde, L. Gutiérrez, A. Orfao, J.M. Sayagues y J. García

*Complejo Hospitalario de Salamanca, Salamanca.*

**Introducción:** La identificación de anticuerpos frente a proteínas potencialmente antigénicas en el plasma de estos pacientes, permitiría identificar biomarcadores de gran utilidad tanto en el diagnóstico como tratamiento de la enfermedad.

**Material y métodos:** Describimos el perfil auto-antigénico, empleando un microarray de 6.000 proteínas antigénicas tumorales humanas, en muestras de plasma obtenidas al diagnóstico en un total de 30 pacientes con cáncer colorrectal. Una tercera parte de los pacientes fueron sometidos a terapia neoadyuvante con radioterapia y derivados del 5-FU. Como muestra control se analizó el plasma de 6 individuos sanos. El grado de regresión tumoral en los pacientes tratados con RQT neoadyuvante, fue evaluado de acuerdo con la escala Dworak.

**Resultados:** Todos los pacientes analizados (n = 30) presentaron un perfil auto-antigénico diferente a los individuos sanos (n = 6). Las proteínas encontradas en el plasma de los pacientes están relacionadas con la señalización celular, la respuesta inflamatoria y/o alteraciones tumorales. En relación con la respuesta al tratamiento neoadyuvante, dos tercios de los pacientes analizados (n = 6; 66%) no presentaron regresión tumoral (grado I/II), encontrándose un perfil auto-antigénico diferente a los pacientes (n = 3; 33%) con regresión tumoral (grado III). Los patrones auto-antigénicos nos permitieron identificar claramente a los pacientes según el grado de respuesta frente al tratamiento neoadyuvante (n = 9).

**Conclusiones:** Resultados preliminares sugieren que determinados perfiles auto-antigénicos encontrados en el plasma de los pacientes pueden ayudar a predecir la respuesta al tratamiento neoadyuvante en carcinoma de recto localmente avanzado. No obstante, estos hallazgos requieren ser validados en series más amplias de pacientes.