



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Caracterización de la estadificación molecular en carcinoma de colon. Correlación clínico-histológica

Iban Aldecoa Ansórrregui



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 3.0. Spain License.**

TESIS DOCTORAL
UNIVERSITAT DE BARCELONA

CARACTERIZACIÓN DE LA ESTADIFICACIÓN MOLECULAR EN
CARCINOMA DE COLON. CORRELACIÓN CLÍNICO-
HISTOLÓGICA

Iban Aldecoa Ansorregui



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultad de Medicina

Departamento de Anatomía Patológica, Farmacología y Microbiología

Tesis doctoral:

**Caracterización de la estadificación molecular en carcinoma
de colon. Correlación clínico-histológica**

Tesis Doctoral presentada por **Iban Aldecoa Anzorregui** para optar al grado de Doctor
en Medicina por la Universitat de Barcelona

Directores: **Míriam Cuatrecasas Freixas** y **Antoni Castells Garangou**

Barcelona, 2016

La Dra. Miriam Cuatrecasas Freixas y el Dr. Antoni Castells Garangou certifican que la tesis doctoral titulada **“Caracterización de la estadificación molecular en carcinoma de colon. Correlación clínico-histológica”**, presentada por Iban Aldecoa Ansorregui ha sido realizada bajo su dirección y cumple todos los requisitos que dicta la normativa vigente para la presentación de tesis doctorales como compendio de publicaciones en la Facultad de Medicina de la Universitat de Barcelona.

Dra. Miriam Cuatrecasas Freixas

Dr. Antoni Castells Garangou

Barcelona, Octubre de 2016

Saioari eskeinia

“El talento es algo corriente. No escasea la inteligencia, sino la constancia.”

Doris Lessing

“Victory awaits him who has everything in order - luck, people call it.”

Roald Amundsen

Agradecimientos

Bueno, parece que ya está. Después de tres años de trabajo hemos conseguido terminar esta tesis doctoral. Lo más importante que contiene son los datos que hemos obtenido, los resultados; esperamos sean un aporte útil entre la vasta cantidad de información que se genera de manera continua, día a día. “What matters is the information, not what you think about it” dice Anna Politkovskaya; una reflexión con gran peso, más si cabe en el contexto científico, donde la información y los datos que nos preceden deben ser la base desde donde mirar al horizonte del conocimiento. De todos modos, aprender a opinar, dilucidar y juzgar los mismos es un proceso necesario para el avance científico. Considero que éste ha sido el principal aporte que he recibido por el trabajo realizado.

La información incluida en este trabajo la hemos obtenido tras arduo trabajo junto con Miriam Cuatrecasas, codirectora de esta tesis. Su energía, eléctrica, ha impulsado todo este trabajo desde el principio. Esta tesis es solo el fin del comienzo de este proyecto, en el que espero poder seguir participando. He aprendido muchas cosas junto a ella, no sólo de la manera académica-teórica del conocimiento, sino también mediante los acontecimientos diarios, que hacen que se vaya asentando en ti algo más que datos y hechos.

Muchas gracias también a Antoni Castells. Sinceramente, no creo que haya conocido a nadie que me haya enriquecido tanto y del que haya aprendido tanto en tan poco tiempo. A Josep Ramírez, que ha conseguido que me haya sentido afortunado de que haya sido mi jefe durante mi residencia, y a Teresa Ribalta y Ellen Gelpí, que me han ayudado inconmensurablemente a cultivar mi sueño de ser neuropatólogo.

Gracias también a mis compañeros de residencia, de los cuales he aprendido tanto de como convivir. En especial agradezco a Laura Herrero, Carla Montironi y Jorge de la Oliva, por haber trascendido más allá del terreno laboral.

Agradezco también al servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínic, sus adjuntos y técnicos. Durante mis años de residencia me habéis apretado para que diera más de mí con el objetivo de enriquecer mis conocimientos e intentar focalizar mis pulsiones y objetivos. También a Nuria Planell, sin cuya ayuda este trabajo no podría haber llegado a buen puerto.

Milesker Euskal Herrian dudan nire bizitza zatiari. Gurasoak (Jon eta Sara), anai arrebak (Alex eta Maribel), aiton-amonak (Goian Bego aitite) eta beste familia guztia, bai Gasteiz, Bilbo edo Donostikoa izan. Baita ere nire koadrillako lagunei, Iker, Marta eta Jose Ignazio bereziki, eta Batxilergoko aparteko saria partitu nuen adiskideekin. Zuek zarete nire

sustraiak, eta zuei esker aurrera dihardut. No me olvido de mi familia de Barcelona, en especial de Nuria e Imanol.

Saioa Santiagori ezker bereziak eman nahi nizkioke. Ez dakizu zenbat lagundu didazun eta zenbateko marka utzi duzun nire barnean. Nik bezainbeste jardun duzula lan honetan kontsideratzen dut. Espero dut beste gauza asko partekatzea zurekin hemendik aurrera ere.

Puede que tras finalizar este trabajo tenga la sensación de haberme quedado a medio camino. Cuando te preparas para todos hitos profesionales que debes o puedes realizar, desde entrar a la facultad de Medicina hasta la realización de examen de Médico Interno Residente a la obtención del Título de Doctor, lo que a priori era un objetivo último en que te habías focalizado se termina convirtiendo solamente en un hecho a recordar. El camino es lo que importa se dice, pero supongo que será inherente al mismo el sentirse un poco perdido una vez que cumples un objetivo vital ambicioso. Además, nunca podremos quedarnos satisfechos con nuestro trabajo si lo que queremos es avanzar, por lo que ahora toca ver qué es lo siguiente. Milesker.

PUBLICACIONES INTERNACIONALES QUE COMPONEN LA TESIS DOCTORAL

Estudio 1

Molecularly determined total tumour load in lymph nodes of stage I–II colon cancer patients correlates with high-risk factors. A multicentre prospective study

Iban Aldecoa, Begoña Atares, Jordi Tarragona, Laia Bernet, Jose Domingo Sardon, Teresa Pereda, Carlos Villar, M Carmen Mendez, Elvira Gonzalez-Obeso, Kepa Elorriaga, Guadalupe Lopez Alonso, Javier Zamora, Nuria Planell, Jose Palacios, Antoni Castells, Xavier Matias-Guiu, Miriam Cuatrecasas

Virchows Archiv 2016 Oct;469(4):385-94

Factor de impacto: 2.698

Ranking: 29/196 en *Patología y Medicina Forense (Q1)*

Estudio 2

Endoscopic tattooing of early colon carcinoma enhances detection of lymph nodes most prone to harbor tumor burden

Iban Aldecoa, Carla Montironi, Nuria Planell, Maria Pellise, Gloria Fernandez-Esparrach, Angels Gines, Salvadora Delgado, Dulce Momblan, Leticia Moreira, Maria Lopez-Ceron, Natalia Rakislova, Graciela Martínez-Palli, Jaume Balust, Josep Antoni Bombí, Antonio de Lacy, Antoni Castells, Francesc Balaguer, Miriam Cuatrecasas

Surgical endoscopy 2016 Jun 20. [Epub ahead of print]

Factor de impacto: 3.337

Ranking: 18/375 en *Cirugía (Q1)*

ÍNDICE

Índice

| | |
|---|----|
| Lista de acrónimos | 19 |
| INTRODUCCIÓN | 21 |
| 1. Cáncer colorrectal: concepto | 23 |
| 1.1. Epidemiología | 23 |
| 2. Modelo de progresión del cáncer de colon | 24 |
| 2.1. Estadificación | 24 |
| 2.1.1. <i>Tamaño tumoral</i> | 24 |
| 2.1.2. <i>Estadio ganglionar</i> | 25 |
| 2.1.3. <i>Metástasis</i> | 25 |
| 3. Manejo del cáncer de colon | 26 |
| 3.1. Estudios de cribado | 26 |
| 3.1.1. <i>Implicaciones poblacionales</i> | 26 |
| 3.1.2. <i>Técnica</i> | 27 |
| 3.1.3. <i>Programa de Cribado de Cáncer Colorrectal Nacional</i> | 27 |
| 3.1.4. <i>Programa de Cribado de Cáncer Colorrectal en Cataluña</i> | 27 |
| <u>3.1.4.1. Implicación del Hospital Clínic en el Programa de Cribado de Cáncer Colorrectal</u> | 27 |
| 3.2. Estudios diagnósticos | 28 |
| 3.2.1. <i>Colonoscopia</i> | 28 |
| <u>3.2.1.1. Diagnóstico y criterios de reseccabilidad de lesiones sospechosas de malignidad</u> | 28 |
| 3.2.1.1.1. Estudio histológico | 28 |
| 3.2.1.1.2. Indicadores de malignidad | 28 |
| <u>3.2.1.2. Exéresis endoscópica de lesiones sospechosas de malignidad</u> | 29 |

| | |
|---|-----------|
| <u>3.2.1.3. Marcado de lesiones sospechosas de malignidad. Seguimiento</u> | |
| <u> endoscópico de lesiones reseca</u> | 30 |
| 3.2.1.3.1. Tatuaje endoscópico | 31 |
| 3.2.1.3.1.1. <i>Introducción. Concepto</i> | 31 |
| 3.2.1.3.1.2. <i>Materiales</i> | 32 |
| 3.2.1.3.1.3. <i>Técnica</i> | 32 |
| 3.2.1.3.1.4. <i>Riesgos</i> | 32 |
| 3.2.1.3.1.5. <i>Beneficios adicionales del tatuaje endoscópico – estadificación</i> | 33 |
| 3.2.1.3.2. Otras técnicas de marcaje endoscópico | 34 |
| 3.3. Estudios de extensión y seguimiento | 34 |
| 3.3.1. <i>Estudios de imagen</i> | 34 |
| 3.3.2. <i>Marcadores, estudios moleculares y técnicas de investigación</i> | 35 |
| <u>3.3.2.1. Antígeno carcinoembrionario</u> | 35 |
| <u>3.3.2.2. Biopsia líquida</u> | 35 |
| 3.4. Manejo terapéutico | 36 |
| 3.4.1. <i>Manejo quirúrgico</i> | 37 |
| <u>3.4.1.1. Tumor primario</u> | 37 |
| 3.4.1.1.1. Indicaciones | 37 |
| 3.4.1.1.2. Técnica | 37 |
| <u>3.4.1.2. Resección de metástasis</u> | 38 |
| 3.4.2. <i>Manejo adyuvante</i> | 38 |
| <u>3.4.2.1. Tratamiento quimioterápico</u> | 38 |
| 4 Implicaciones pronósticas y retos actuales de la estadificación neoplásica | 39 |
| 4.1. Características del tumor primario | 39 |
| 4.1.1. <i>Tamaño y volumen tumoral</i> | 39 |
| 4.1.2. <i>Características histológicas</i> | 39 |

| | |
|--|----|
| 4.1.3. <i>Características moleculares</i> | 41 |
| 4.2. Estadio ganglionar | 44 |
| 4.2.1. <i>Estatus actual</i> | 44 |
| 4.2.2. <i>Técnicas inmunohistoquímicas</i> | 45 |
| 4.2.3. <i>Técnicas moleculares</i> | 45 |
| <u>4.2.3.1. Concepto</u> | 45 |
| <u>4.2.3.2. Dianas moleculares y técnicas</u> | 46 |
| 4.2.3.2.1. ARNm de Citoqueratina 19 | 46 |
| 4.2.3.2.1.1. <i>Concepto</i> | 46 |
| 4.2.3.2.1.2. <i>Técnica OSNA</i> | 46 |
| 4.2.3.2.1.3. <i>Procedimiento</i> | 47 |
| 4.2.3.2.1.4. <i>Concepto de Carga Tumoral Total</i> | 48 |
| 4.2.3.2.1.5. <i>Estado actual en cáncer de colon</i> | 48 |
| 4.2.3.2.1.6. <i>Modelo en cáncer de mama</i> | 50 |
| 4.2.3.2.2. Otras técnicas | 51 |
| 4.2.3.2.3. Concepto de ganglio centinela en cáncer de colon | 52 |
| HIPÓTESIS DEL TRABAJO | 55 |
| OBJETIVOS | 59 |
| TRABAJOS REALIZADOS, MÉTODOS Y RESULTADOS | 63 |
| Estudio número 1. Molecularly determined total tumour load in lymph nodes of stage I–II colon cancer patients correlates with high-risk factors. A multicenter prospective study. <i>Virchows Archiv</i> 2016 Oct;469(4):385-94 | 67 |
| Estudio número 2. Endoscopic tattooing of early colon carcinoma enhances detection of lymph nodes most prone to harbor tumor burden. <i>Surgical endoscopy</i> 2016 Jun 20. [Epub ahead of print] | 85 |

| | |
|--------------------------|-----|
| DISCUSIÓN GENERAL | 101 |
| CONCLUSIONES | 113 |
| BIBLIOGRAFÍA | 117 |

Lista de acrónimos

- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **ARN:** Ácido ribonucleico
- **ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero
- **AUC:** Área bajo la curva (*Area under the curve*)
- **CCR:** Carcinoma colorrectal
- **CDB:** Centro de Diagnóstico Biomédico
- **CIBERehd:** Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas
- **CIMP:** Fenotipo metilador de islas CpG (*CpG island methylator phenotype*)
- **CK19:** Citoqueratina 19
- **CMSs:** Subtipos moleculares de consenso (*consensus molecular subtypes*)
- **ctDNA:** ADN circulante tumoral (*circulating tumor DNA*)
- **CTC:** Células tumorales circulantes
- **CTT:** Carga tumoral total
- **GL:** Ganglio linfático
- **GLC:** Ganglio linfático centinela
- **GUCY2C:** Guanilil ciclasa C
- **HE:** Hematoxilina eosina
- **IC:** Intervalo de confianza
- **ICMDiM:** Instituto Clínic de Enfermedades Digestivas y Metabólicas
- **IDIBAPS:** Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
- **IHC:** Inmunohistoquímico/a
- **MAPK:** Proteína quinasas activadas por mitógenos (*mitogen-activated protein kinases*)
- **MMR:** *Mismatch repair*

- **MSI:** Inestabilidad de microsatélites (*microsatellite instability*)
- **OR:** Odds ratio
- **OSNA:** *One Step Nucleic-acid Amplification*
- **PET-TAC:** Tomografía por emisión de positrones – tomografía axial computerizada
- **RIC:** Rango intercuartílico
- **RT-LAMP:** Amplificación isotérmica en loop mediada por transcripción inversa (*Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification*)
- **RT-PCR:** Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real con transcripción inversa (*reverse transcriptase and real-time polymerase chain reaction*)
- **RT-qPCR.** Reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real con transcripción inversa (*reverse transcriptase and quantitative real-time polymerase chain reaction*)
- **SCNA:** Alteraciones somáticas de número de copias (*somatic copy number alterations*)
- **TAC:** Tomografía axial computerizada
- **XBTC:** Xarxa de Bancs de Tumors de Catalunya