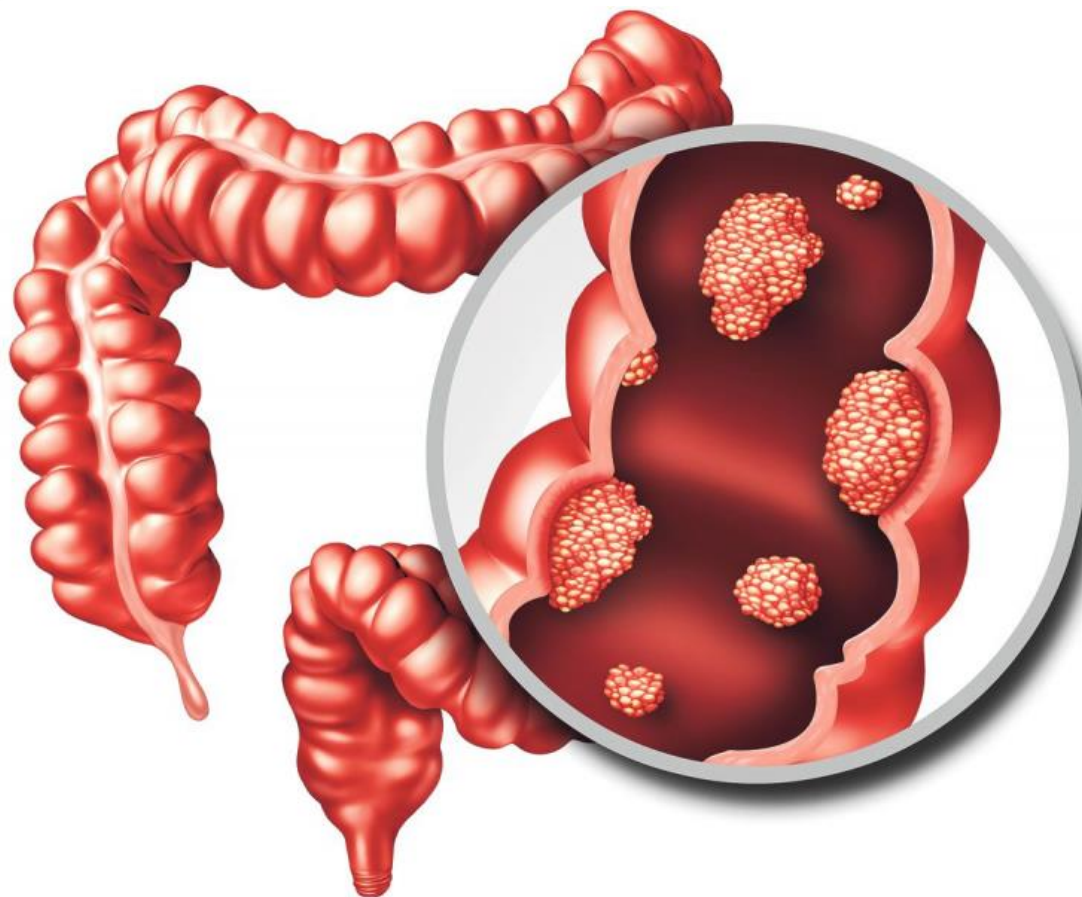




CÀNCER COLORECTAL HEREDITARI

**Poliposi Colònica Familiar i càncer hereditari
no associat a poliposi – Síndrome de Lynch**

Pseudònim: Ackerman

2n Batxillerat Científic

Assessora UAB: Inés de Torres

2021-2022

*Si no pots volar, corre; si no pots córrer, camina; si no pots caminar, gateja; però facis
el que facis, has de seguir endavant.*

— **Martin Luther King Jr.**

AGRAÏMENTS

La realització d'aquest treball no hauria sigut possible sense el suport de diverses persones i institucions.

En primer lloc, voldria agrair a la meva tutora, Sílvia Valls, per haver-se mostrat tan pacient amb mi i per haver estat disposada a ajudar-me des del principi. Voldria agrair-li també per haver-me dedicat el seu temps, tant en la correcció del treball com en el procés de redacció, i per haver-me donat idees per portar la recerca endavant.

En segon lloc, voldria agrair al Programa Argó de la UAB per donar-me l'oportunitat de treballar amb ells i d'accedir a la UAB i al Servei d'Anatomia Patològica per poder tenir una visió més professional dels metges patòlegs.

En relació al Programa Argó, voldria agrair a la Inés de Torres per acompanyar-me i assessorar-me en la realització del treball i per guiar-me i proporcionar-me material per poder portar endavant la investigació durant l'estada a l'hospital.

També voldria agrair als residents del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Vall d'Hebron per acompanyar-me durant l'estada amb tota la paciència del món, per tractar-me com una resident més i per motivar-me a seguir endavant.

Finalment, voldria donar les gràcies a les meves amigues, per haver-me donat suport durant els moments més difícils, i a la meva família, especialment al meu germà Ismael, per haver aguantat les meves constants queixes i per haver-me escoltat quan més ho necessitava.

ABSTRACT

Colon cancer is now an increasingly common condition among the elderly, and is beginning to become a global concern.

What is not always taken into account is that there are hereditary conditions, linked to genetic information passed down from generation to generation, that should also be a reason of concern.

The aim of this research is to find out the development of hereditary colorectal cancer due to Lynch Syndrome, and to detect the frequency of the molecular alteration caused by this disease, in relation to the DNA repair genes (MSI).

This research also wants to analyze the impact of the Covid-19 health crisis on the staging and diagnosis of this disease, to study its possible effects.

The study was carried out on a sample of 132 patients, from an age group that makes them more likely to suffer from the disease, from a screening carried out at Vall d'Hebron Hospital, who underwent an MSI screening test using the *QIAGEN DNA Tissue Kit* protocol.

The results show that the frequency of this molecular alteration has been 11.974% in the period 2018-2020, and show that the number of tests performed has been reduced by 58.621%, due to the health crisis.

Keywords: *DNA repair genes, Hereditary Colorectal Cancer, Lynch Syndrome, screening, MSI (Microsatellite Instability), mismatch repair.*

Actualment, el càncer de còlon és una afecció cada cop més freqüent entre les persones d'edat avançada, i està començant a esdevenir una preocupació a escala mundial.

El que no sempre es té en compte és que existeixen afeccions hereditàries, lligades a la informació genètica transmesa de generació en generació, que també haurien de ser motiu de preocupació.

L'objectiu d'aquesta recerca és conèixer el desenvolupament del càncer colorectal hereditari per Síndrome de Lynch, i detectar la freqüència de l'alteració molecular que causa aquesta malaltia, en relació amb els gens reparadors del DNA.

També es vol analitzar l'impacte de la crisi sanitària de la Covid-19 en l'estadiatge i el diagnòstic d'aquesta malaltia, per estudiar-ne els possibles efectes.

L'estudi s'ha realitzat en una mostra de 132 pacients, d'una franja d'edat que els fa més propensos a patir la malaltia, d'un cribratge realitzat a l'Hospital Vall d'Hebron, que han estat sotmesos a una prova de detecció de MSI mitjançant el protocol de *DNA Tissue Kit*, de QIAGEN.

Els resultats mostren que la freqüència d'aquesta alteració molecular ha estat de l'11,974% en el període 2018-2020 i mostren que el nombre de proves realitzades s'ha vist reduït en un 58,621%, a causa de la crisi sanitària.

Paraules clau: gens reparadors del DNA, Càncer Colorectal Hereditari, Síndrome de Lynch, cribratge, MSI (*Inestabilitat de Microsatèl·lits*).

ÍNDEX

AGRAÏMENTS

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓ

Motivació, justificació, objectius i plantejament del treball de recerca..... 1

MARC TEÒRIC

2. HIPÒTESI I OBJECTIUS ESPECÍFICS DE LA INVESTIGACIÓ..... 3

3. ANATOMIA PATOLÒGICA

3.1. Què és i què estudia l'Anatomia Patològica?..... 4

3.2. Història i evolució de l'Anatomia Patològica..... 4

3.3. Paper del patòleg en el diagnòstic de malalties..... 5

3.4. Mètodes de diagnòstic de les diferents malalties..... 6

3.4.1. Citologies..... 7

3.4.2. Biòpsies..... 8

3.4.3. Autòpsies..... 9

4. EL CÀNCER

4.1. Definició..... 10

4.2. El cicle cel·lular..... 12

4.3. Les cèl·lules tumorals. Mecanismes de desenvolupament i proliferació.....15

4.4. Estadístiques i incidència..... 17

4.5. Els gens del càncer..... 19

5. EL CÀNCER DE CÒLON

5.1. Definició..... 22

5.2. Càncer colorectal hereditari no associat a poliposi.....23

5.2.1. Definició i epidemiologia..... 24

5.2.2. Característiques clíniques..... 25

5.2.3. Poliposi colònica familiar..... 26

5.3. Manifestacions del càncer colorectal hereditari..... 28

5.3.1. Manifestacions gastrointestinals..... 28

5.3.2. Manifestacions al coll i al cap..... 29

5.3.3. Manifestacions cutànies..... 31

5.3.4. Manifestacions al sistema nerviós..... 32

5.4. Alteracions moleculars en el desenvolupament del càncer colorectal..... 32

5.4.1. Inestabilitat cromosòmica..... 33

5.4.2. Inestabilitat de microsatèl·lits..... 33

5.4.2.1. La Síndrome de Lynch..... 34

5.4.2.1.1. Identificació..... 35

5.4.2.1.2. Gestió..... 37

5.5. Patogènesi molecular..... 38

5.6. Seguiment i estadificació..... 39

5.7. Diagnòstic..... 40

5.7.1. Síntomes clínics.....	40
5.7.2. Endoscòpia.....	41
5.7.3. Estudis d'imatge.....	42
5.7.4. Laboratori.....	42
5.7.5. Patologia.....	43
5.8. Gestió del càncer colorectal hereditari.....	45
5.8.1. Tractament endoscòpic.....	45
5.8.2. Tractament quirúrgic.....	46
5.8.3. Radioteràpia.....	47
5.9. Prevenció.....	48
5.9.1. Prevenció primària.....	48
5.9.2. Prevenció secundària.....	49
5.9.3. Prevenció terciària.....	49
6. LABORATORI D'ANATOMIA PATOLÒGICA	
6.1. Descripció del laboratori d'Anatomia Patològica.....	51
6.2. Proves que s'hi realitzen.....	52
6.2.1. Inclusió.....	53
6.2.2. Congelació.....	54
6.2.3. Reacció en cadena de la polimerasa (PCR).....	54
PART PRÀCTICA	
1. INTRODUCCIÓ	
Planificació detallada de la part pràctica.....	56
2. ESTADA A LA UAB	
2.1. Descripció de l'estada al Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Vall d'Hebron.....	57
2.2. Fotografies microscòpiques.....	58
3. CRIBRATGE DEL TUMOR PARAFINAT PERÍODE 2018-2021	
3.1. Classificació dels casos de Síndrome de Lynch segons sexe, edat i localització del tumor.....	64
3.2. Descripció dels casos seleccionats de Síndrome de Lynch.....	66
3.3. Anàlisi dels resultats.....	69
CONCLUSIONS	70
BIBLIOGRAFIA	
1. Articles.....	73
2. Llibres.....	75
3. Webgrafia.....	75
4. Il·lustracions.....	77
ANNEXOS	
1. Incidència del càncer al món.....	81
2. Taula de casos del cribratge del tumor parafinat.....	83

MARC TEÒRIC

1. INTRODUCCIÓ

Sempre he tingut un especial interès per la biologia i el funcionament del cos humà, i penso que aquesta ha estat la principal motivació que m'ha portat a investigar i a fer aquesta recerca sobre el Càncer Colorectal Hereditari no associat a poliposi.

Deixant de banda aquesta curiositat innata que tinc vers la ciència i el cos humà, es podria dir que el motor de la meva motivació ha estat una campanya de la *Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD)* amb la que vaig topar un dia i em va fer reflexionar sobre la importància del diagnòstic precoç i de la prevenció del Càncer Colorectal. En aquesta campanya es mencionava que el càncer és la segona causa principal de mort al món, sent responsable dels 18 milions de casos mundials de càncer. La dada que més em va impactar va ser que 4 de cada 7 casos dels càncers més comuns són càncers que afecten el sistema digestiu i que estan generalment relacionats amb la síndrome de Lynch.

A partir d'aquesta informació, vaig decidir investigar més sobre el càncer i sobre les diferents tècniques emprades pel diagnòstic d'aquest. Així és com vaig descobrir el món de l'Anatomia Patològica i la importància que tenen tant l'estudi histològic com l'estudi de la genètica molecular en el diagnòstic precoç d'aquest tipus de càncer, així com de la importància dels patòlegs i dels laboratoris d'Anatomia Patològica.

Finalment vaig adonar-me també del poc coneixement que té la població sobre la importància de l'estudi de les característiques morfològiques d'aquest tipus de càncer hereditari pel diagnòstic i cribratge d'aquest.

A partir de l'assessorament del Programa Argó i els materials que m'ha proporcionat l'assessora, cap de Secció de Patologia Quirúrgica i Autòpsies de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, els objectius que plantejo en la meva recerca són els següents:

- Conèixer el processament, la inclusió i l'estudi histològic de les biòpsies endoscòpiques pel diagnòstic del càncer colorectal (CCR), així com el circuit ràpid del cribratge.
- Poder veure i conèixer l'especialitat d'Anatomia Patològica i el treball que fa un metge patòleg en l'àmbit hospitalari.

- Conèixer com es fa el processament macroscòpic i l'adequada inclusió de les peces de reseccions¹ intestinals/col·lectories del càncer de còlon pel tractament i l'estadificació.
- Estudiar les característiques morfològiques més freqüents del càncer colorectal en la síndrome de Lynch.
- Distingir les tècniques immunohistoquímiques² per la detecció de la Inestabilitat de Microsatèl·lits (MSI) i la confirmació molecular per PCR de la síndrome de Lynch.
- Revisió dels casos de poliposi colònica familiar i síndromes de Lynch diagnosticats al Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Vall d'Hebron.

¹ Resecció: operació quirúrgica que consisteix a separar total o parcialment un o diversos òrgans o teixits del cos.

² Prova immunohistoquímica: mètode de laboratori per al qual s'utilitzen anticossos per determinar la presència d'antígens (marcadors) en una mostra de teixit.

2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS ESPECÍFICS DE LA INVESTIGACIÓ

Les hipòtesis que planteja aquesta investigació estan relacionades amb els casos de càncer colorectal hereditari diagnosticats a l'Hospital Vall d'Hebron els darrers tres anys, i amb la incidència de la pandèmia en el cribratge de tumors parafinats.

Algunes de les preguntes que vull respondre i a partir de les quals elaboraré les meves hipòtesis són:

- Quin és el nombre de casos estudiats per any? I de diagnosticats per Síndrome de Lynch?
- Quina és la freqüència d'aquesta alteració molecular (MSI) en els cribratges realitzats cada any?
- Com varia el nombre de casos estudiats i el nombre de casos diagnosticats al llarg dels tres anys?
- La crisi sanitària ha tingut algun impacte en el nombre de casos estudiats i en el nombre de casos diagnosticats? Si aquest és el cas, quina ha estat la variació entre el període de pandèmia i l'any anterior? Es pot veure una millora o recuperació en el 2021 o les dades es mantenen estables?
- El nombre de cribratges realitzats a l'any 2021 pot indicar que al final de l'any s'haurà fet el mateix nombre de cribratges i s'haurà fet el mateix nombre de diagnòstics que la resta d'anys?

Hipòtesi 1: Potser la inestabilitat de microsatèl·lits (MSI) ha estat l'alteració molecular més freqüent en els casos de càncer de còlon hereditari diagnosticats a l'Hospital Vall d'Hebron en els últims tres anys.

Hipòtesi 2: Potser la crisi sanitària de la Covid-19 ha reduït considerablement el nombre de proves realitzades en els cribratges durant l'any 2019.

3. L'ANATOMIA PATOLÒGICA

3.1. Què és i què estudia l'Anatomia Patològica?

L'Anatomia Patològica és una especialitat mèdica basada en l'estudi de les bases morfològiques de les malalties, és a dir, que té per objectiu l'estudi dels teixits, les cèl·lules i les seves anomalies, per tal de contribuir al diagnòstic de diferents malalties.

Aquesta branca de la medicina es basa en l'observació directa de l'òrgan malalt mitjançant tècniques histològiques, histoquímiques, immunohistoquímiques i moleculars, a més de l'observació microscòpica, per determinar si la morfologia de les cèl·lules i teixits és normal o pateix alguna alteració.

Existeix una diferenciació entre l'Anatomia Patològica i l'Anatomia Clínica. Encara que ambdues especialitats examinen mostres de pacients en un laboratori per determinar la naturalesa, la causa o la progressió d'una malaltia, el tipus de mostra que analitzen no és el mateix, el que implica treballar en camps diferents i amb poblacions de pacients diferents. Mentre que els patòlegs anatòmics treballen amb mostres de teixits i òrgans, els patòlegs clínics treballen amb fluids corporals com la sang i l'orina, el que fa que treballin amb diverses divisions de laboratori que inclouen l'hematologia, la immunologia i la toxicologia, per analitzar la concentració de determinades substàncies a l'organisme.

3.2. Història i evolució de l'Anatomia Patològica

L'Anatomia Patològica es remunta a l'antic Egipte, període en què es descriuen diferents malalties i coneixements anatòmics que inclouen diverses referències a alteracions morfològiques, com ara les descripcions de tumors.

Passant per Hipòcrates, Galè i Vesalius, la història de l'Anatomia Patològica evoluciona, tot incorporant-se a la investigació científica la concepció humoral, la semiologia³, la identificació dels carcinomes i l'assentament de les bases anatomopatològiques per a l'estudi de la medicina.

Com succeeix al llarg de la història de la medicina, l'Anatomia Patològica s'enfronta a diverses complicacions relacionades amb la influència religiosa. El fet que determinades religions no permetessin disseccionar cadàvers ni investigar amb els cossos dels morts, va estancar el desenvolupament i la millora de les diferents tècniques de diagnòstic i

³ Semiologia: part de la medicina que estudia els símptomes de les malalties, que constitueixen un instrument de treball que permet apreciar la situació clínica de un malalt i establir un diagnòstic.

tractament de les malalties. Això va fer que durant molts segles, només es traduïssin manuscrits antics, que van permetre a metges com Vesalius corregir molts errors d'investigadors anteriors, a partir de la investigació bibliogràfica.

Gràcies als avenços de Giovanni Battista Morgagni, s'assoleix la correlació anatomopatològica en els òrgans, i s'arriba a un punt en què culmina la medicina orgànica. A partir d'aquest moment, la concepció de la patologia evoluciona arran de les descripcions i troballes de diferents científics i metges, fins a arribar al concepte d'Anatomia Patològica actual, que integra l'Anatomia Patològica clàssica amb les dades moleculars, d'expressió genòmica, radiològiques i clíniques més actuals.

Actualment, el gran desenvolupament de la immunologia i de les noves tècniques d'estudi dels àcids nucleics estan permetent caracteritzar les malalties als seus nivells més profunds i bàsics. En aquest camp, l'Anatomia Patològica ha sigut l'especialitat encarregada d'incorporar totes aquestes tècniques a l'estudi de les malalties, tot contribuint en el diagnòstic, l'avaluació de factors pronòstics i la investigació de les malalties.

3.3. Paper del patòleg en el diagnòstic de malalties

És evident, per tant, que l'Anatomia Patològica és una especialitat l'origen de la qual és igual d'antic que l'origen de la Medicina, encara que en aquest cas és una especialitat que es desenvolupa fora del contacte directe amb el pacient. Això contribueix al fet que l'Anatomia Patològica no sigui massa coneguda i valorada, quan realment és una especialitat essencial per establir el pronòstic i el tractament dels pacients.

L'estudi de totes les lesions patològiques fa que l'Anatomia Patològica tingui una importància indiscutible en el diagnòstic de les malalties, en la detecció de factors pronòstics i en la localització de dianes per al tractament d'aquestes malalties.

Pel que fa al paper del patòleg a l'hospital, aquest està integrat en el Servei d'Anatomia Patològica i intervé en el diagnòstic de malalties a partir de l'anàlisi de les mostres tissulars que s'obtenen a través de citologies, biòpsies o autòpsies.

D'una banda, el metge patòleg estudia l'evolució i les diferents causes d'una malaltia, a partir de l'observació dels teixits i l'evolució de la morfologia cel·lular.

D'una altra banda, també és essencial en el pronòstic dels efectes que poden tenir les diferents malalties en els éssers humans.

Arran d'aquesta doble funció dels patòlegs, s'estableix una diferenciació entre les proves que realitzen al laboratori:

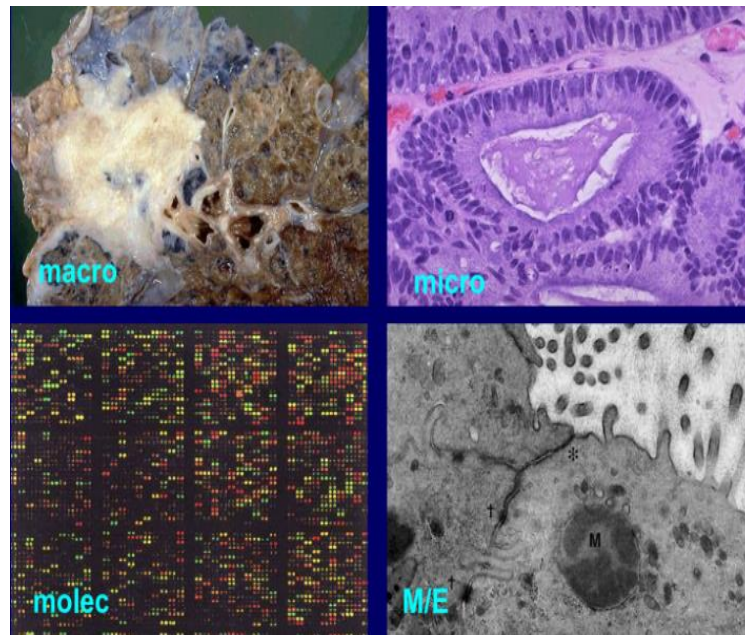
- **Proves diagnòstiques:** obtenen una mostra de líquid orgànic o teixit per estudiar l'existència d'una malaltia per tal de determinar un diagnòstic concret.
- **Proves patològiques:** analitzen una mostra del teixit de qualsevol òrgan per tal d'identificar l'anomalia que s'ha produït a la cèl·lula i els possibles tractaments que serien d'utilitat.

Cal destacar que el diagnòstic patològic és un informe mèdic basat en les dades histopatològiques, fenotípiques, moleculars i clíniques del pacient. A diferència d'altres diagnòstics que es realitzen a l'àmbit de la medicina, el diagnòstic patològic no és una anàlisi, sinó que conté informació clínica del pacient; edat, antecedents, dades clinicoradiològiques, localització i tipus de resecció, que demostra la correlació clínica-quirúrgica-patològica.

3.4. Mètodes de diagnòstic de les diferents malalties

Les lesions morfològiques poden ser de diferents nivells:

- **Lesió macroscòpica:** el dany es pot veure a simple vista, sense ajuda d'un microscopi.
- **Lesió microscòpica:** el dany es pot apreciar amb ajuda d'un microscopi.
- **Lesió molecular:** el dany es produeix en l'estructura d'una molècula biològica com el DNA, els enzims o les proteïnes, que resulten en la reducció o en l'absència de la funció normal, i en alguns casos, resulten en el guany d'una funció nova.
- **Lesió M/E:** alteració en la medul·la espinal, a causa de traumes o malalties, que pot provocar una pèrdua de sensibilitat o mobilitat.



Il·lustració 1. Classificació de les lesions morfològiques
FONT: elaboració pròpia

Per tal d'obtenir les mostres que permetran diagnosticar una malaltia concreta, els patòlegs han de seleccionar la zona de la mostra que han de valorar, parant atenció sobretot a la part més sospitosa.

L'estudi de les mostres biològiques s'efectua mitjançant la utilització de diversos recursos tècnics que inclouen la microscopia òptica, la histoquímica convencional, la immunohistoquímica i diverses tècniques de patologia molecular.

3.4.1. Citologies

La citologia o prova de Papanicolau és un dels mètodes per al diagnòstic de malalties que s'utilitzen als laboratoris d'Anatomia Patològica. Consisteix en una prova que permet diagnosticar les lesions precursors o el càncer del coll uterí. S'utilitza sobretot en dones per detectar possibles infeccions causades per bacteris, fongs o virus (VPH).

Aquesta prova es pot realitzar a través de diverses mostres:

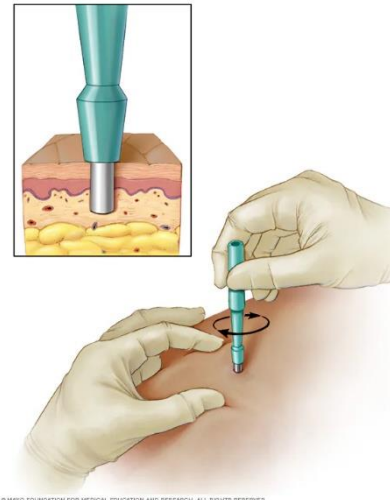
- **Líquids orgànics:** presència de fluids en les diferents cavitats corporals (bilis, cerumen, orina...)
- **Vessaments:** es produeixen quan s'interromp el flux sanguini al cervell, que provoca la posterior mort de les cèl·lules del cervell.

- **Esput:** tipus de mucositat que es produeix als pulmons en cas d'infecció o malaltia crònica en els pulmons o les vies respiratòries.
- **Raspallat bronquial:** procediment mitjançant el qual es prenen cèl·lules de l'interior de les vies respiratòries que condueixen als pulmons. Per realitzar la prova, s'introdueix un broncoscopi a través del nas o la boca fins als pulmons.
- **Frotis:** consisteix a examinar amb un microscopi una mostra de sang que se sotmet a un tractament especial.
- **Punció / PAAF (punció aspirativa amb agulla fina):** consisteix a extreure una mostra total o parcial de teixit per examinar-la al microscopi.

3.4.2. Biòpsies

La biòpsia és un procediment que es realitza per extreure una petita mostra de teixit o cèl·lules del cos d'un ésser viu per a la seva anàlisi en el laboratori. Les biòpsies poden classificar-se en les següents subdivisions:

- **Per trocar/punch:** consisteix en l'obtenció d'un cilindre de teixit per mitjà d'un trocar que s'introdueix en un òrgan afectat.
- **Endoscòpica:** consisteix a inserir endoscopis en el cos a través de la boca o a través d'una petita incisió quirúrgica. La càmera serveix per ajudar a visualitzar qualsevol zona anòmla i per obtenir petites mostres de teixit mitjançant l'ús de pinces.
- **Incisional:** consisteix a extirpar un fragment de la lesió per al seu estudi. Es realitza sobretot en lesions dermatològiques inflamatòries o tumorals, en l'aparell digestiu, respiratori o ginecològic.
- **Excisional:** consisteix a extirpar la lesió completa, amb un marge adequat de teixit perifèric. És el tipus de biòpsia més recomanable en lesions petites i accessibles.
- **Peroperatòria:** consisteix en l'estudi histològic d'un tumor durant el temps que dura un tractament quirúrgic.



Il·lustració 2. Biòpsia per trocar. FONT: Mayo Foundation for Medical Education and Research.

3.4.3. Autòpsies

Les autòpsies consisteixen en l'estudi i l'examen dels òrgans, teixits i ossos d'un cadàver per esbrinar o investigar la causa de la seva mort. Existeixen dos tipus d'autòpsies, que tenen diferents objectius:

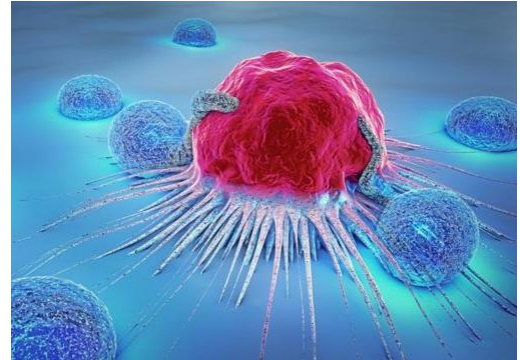
- **Autòpsia forense:** és l'autòpsia més coneguda, que ha estat estereotipada. És l'estudi que té per objectiu verificar la mort violenta de l'individu, analitzant i determinant les causes i els mecanismes en què s'ha produït. Amb el pas del temps i la influència de certes cultures, l'autòpsia forense ha estat atribuïda a les morts relacionades amb assassinats o amb accidents aparatosos, però aquest no sempre és el cas. Aquest tipus d'autòpsia és necessari per l'aixecament dels cadàvers quan la causa de la mort pot haver estat d'origen natural (una aturada del cor), accidentada, per suïcidi o homicidi...
- **Autòpsia clínica:** té una correlació clínica i té per objectiu verificar la causa de la mort d'un individu. Té un valor científic, social i epidemiològic.

4. EL CÀNCER

4.1. Definició

El càncer, o també anomenat clínicament neoplàsia maligna, és una de les patologies més freqüents i variades (més de 200 tipus de càncers) als països occidentals, és la segona causa principal de mort, després de les malalties cardiovasculars.

L'origen etimològic de la paraula *càncer* es remunta a l'època d'Hipòcrates, qui va fer ús dels termes *carcinos* i *carcinoma* per referir-se a diverses inflamacions que presentaven els seus pacients. A partir d'aquesta inicial associació, podem definir el càncer com el creixement tumoral de teixits de caràcter maligne, que pertorben les funcions biològiques de la cèl·lula a causa de la seva proliferació desmesurada i descontrolada, i que poden arribar a implantar-se en un lloc allunyat del seu origen, donant lloc a la metàstasi⁴.



Il·lustració 3. Representació d'un tumor.

FONT: Representació d'un tumor. Health Insure Savvy.
Cancer immunotherapy. Uncontrolled cell proliferation.

El càncer té el seu origen en les cèl·lules que, a causa d'una mutació⁵ en el seu material genètic per acció d'un agent carcinogen o a causa de mutacions genètiques que s'adquireixen aleatòriament en els processos de replicació del DNA, es divideixen de forma descontrolada i envaeixen la resta de teixits, tot destruint la integritat i el funcionament correcte dels òrgans.

Aquestes mutacions irreparables degudes a una incorrecta expressió del codi genètic, es donen en els gens que controlen el procés de divisió cel·lular i que, per tant, regulen el creixement i la mort programada (apoptosi) de les cèl·lules.

Els càncers es classifiquen segons el teixit d'origen, segons la seva malignitat o benignitat, i segons les seves característiques morfològiques.

Els tumors es defineixen com a masses o bonys, que es produeixen quan un conjunt de cèl·lules que han patit una mutació proliferen de manera violenta. Cal destacar que els

⁴ Metàstasi: consisteix en la disseminació del càncer a una part del cos diferent a la part en què va començar.

⁵ Mutació: canvi en la seqüència del DNA d'una cèl·lula, que es pot produir per errors durant la divisió cel·lular o per l'exposició a substàncies de l'ambient que danyen el DNA.

tumors poden ser tant de caràcter maligne com benigne. Els termes benignitat i malignitat fan referència al comportament més o menys perillós i agressiu d'una neoplàsia per a la supervivència d'un individu:

- **Tumor maligne:** és un bony format per un grup de cèl·lules que han patit una mutació i que, com a resultat, posseeixen unes capacitats destructives i perilloses, causants de l'aparició dels càncers. Els tumors malignes acostumen a créixer ràpidament, el que augmenta la seva grandària i malignitat, destrueixen els teixits adjacents i poden fer metàstasi, és a dir, tenen la facultat d'envair i dispersar-se als teixits adjacents després de destruir la membrana del teixit primari, a través de les vies sanguínies.
- **Tumor benigne:** és un bony format per un grup de cèl·lules que han patit una mutació i que tenen un creixement lent, però que no són cancerígenes.

A diferència dels tumors malignes, els tumors benignes no tenen la capacitat de fer metàstasi, ja que les seves cèl·lules es mantenen encapsulades en el teixit d'origen. Aquesta característica redueix la perillositat d'aquest tipus de tumor.



II·lustració 4. Representació del tumor maligne i benigne

FONT: Representació del tumor maligne i benigne. Curiosoando. ¿Qué es un tumor benigno?

Tots els tumors s'identifiquen amb el sufix "oma".

- En el cas dels tumors benignes, aquest sufix està aïllat i s'acompanya d'un prefix que fa referència al teixit d'origen. Per exemple, adenoma, osteoma o condroma.
- En el cas dels tumors malignes, reben un nom diferent segons si són d'origen epitelial o connectiu:
 - **Carcinomes:** tumors epitelials malignes (teixit epitelial).

- **Sarcomes:** tumors mesenquimals malignes (teixit connectiu).
- **Leucèmies:** cèl·lules hematopoètiques⁶.
- **Neuroblastomes i glioblastomes:** teixit nerviós.

Tot i aquesta classificació, existeixen càncers, com la leucèmia, que no formen tumors, o d'altres càncers que no encaixen en cap d'aquestes classificacions.

4.2. El cicle cel·lular

La teoria cel·lular emesa per Theodor Schwann i Matthias Schleiden és essencial per entendre el funcionament de les cèl·lules i el procés de divisió d'aquestes, ja que postula que les cèl·lules sorgeixen a partir d'altres cèl·lules preexistents.

En els organismes unicel·lulars, cada divisió que experimenta una cèl·lula produeix un organisme complet, nou i independent. En el cas dels organismes pluricel·lulars, es requereixen milers de divisions cel·lulars per poder construir un animal.



Aquestes cèl·lules es reproduïxen quan té lloc una seqüència d'esdeveniments ordenats, anomenada cicle cel·lular.

El cicle cel·lular és essencial per comprendre el desenvolupament de les cèl·lules tumorals i els factors i estímuls de creixement.

Il·lustració 5. Imatge microscòpica de les cèl·lules humanes en divisió. FONT: IStock. Anusorn Nakde. Microscópicas de las células humanas.

El cicle cel·lular és, per tant, una seqüència ordenada de processos i canvis que pateix una cèl·lula des que es forma i creix fins que es divideix en dues cèl·lules filles idèntiques

El cicle cel·lular, en organismes eucariotes, comprèn dues grans etapes:

- **Interfase:** comprèn el període previ a la divisió cel·lular i, per tant, un període de gran activitat bioquímica en què es duplica el DNA de la cèl·lula, els centríols, i les proteïnes necessàries per a la divisió. Aquesta fase comprèn aproximadament el 90% del cicle cel·lular, i és un període en què la cèl·lula no experimenta cap modificació estructural. Es divideix alhora en 3 subfases:

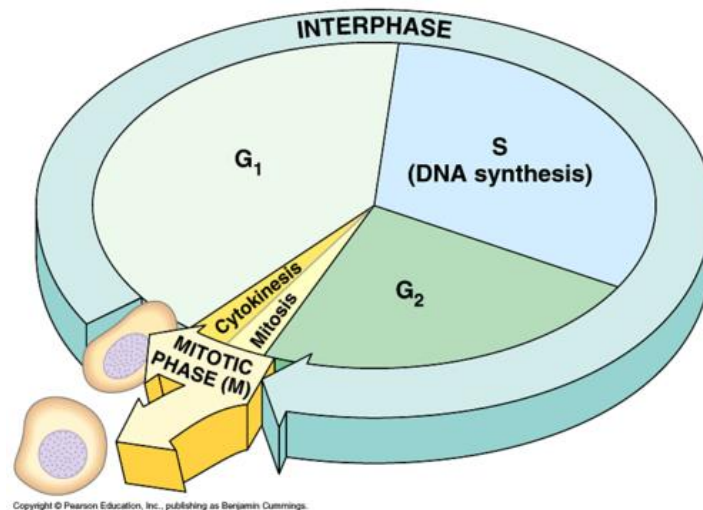
⁶ Cèl·lula hematopoètica: cèl·lula immadura que es pot transformar en tots els tipus de cèl·lules sanguínies, com glòbuls blancs, glòbuls vermells i plaquetes. Aquest tipus de cèl·lula es troba sobretot a la sang perifèrica i a la medul·la òssia.

- **Fase G₁ o Gap 1:** és un període comprès entre el final de la divisió anterior i l'inici d'un nou cicle cel·lular. En aquesta fase, es produeix la traducció (síntesi de proteïnes) i la transcripció (transcripció de gens). Es caracteritza per ser la subfase de creixement cel·lular citoplasmàtic més llarga dins de la Interfase.
- **Fase S o de Síntesi:** és la fase en què es duplica el DNA i es transcriuen i es tradueixen histones, per facilitar el posterior empaquetament del DNA en la divisió cel·lular. També hi comença la duplicació dels centríols.
- **Fase G₂ o Gap 2:** fase que comença quan acaba la síntesi del DNA. Es caracteritza per l'inici de la condensació del DNA, la transcripció i traducció de proteïnes que formaran els microtúbuls⁷ del fus mitòtic i l'activació del FPM (factor promotor de la fase M o de divisió).
- **Divisió o fase M:** període que comprèn la cariocinesi (divisió nuclear) i la citocinesi (divisió citoplasmàtica), i que reparteix equitativament el material genètic de la cèl·lula mare⁸ entre les dues cèl·lules filles que es generen. La divisió o fase M pot ser:
 - **Mitosi:** divisió nuclear conservativa, que genera cèl·lules amb el mateix nombre de cromosomes que la cèl·lula mare. A causa de la mitosi, en els éssers pluricel·lulars, totes les cèl·lules somàtiques⁹ tenen la mateixa dotació cromosòmica que el zigot.
 - **Meiosi:** procés comprès per dues divisions consecutives reductives, que generen cèl·lules filles amb la meitat de cromosomes que la cèl·lula mare. Gràcies a la meiosi, els gàmetes no tenen el mateix nombre de cromosomes que les cèl·lules somàtiques, cosa que permet que després de cada fecundació, el zigot no tingui el doble de cromosomes que la cèl·lula mare.

⁷ Microtúbuls: filaments formats per tubulina (proteïna), que ajuden a mantenir la forma d'una cèl·lula i que ajuden a que els cromosomes es moguin durant la multiplicació i divisió cel·lular.

⁸ Cèl·lula mare: cèl·lula de l'embrió o de certs teixits d'un adult que és capaç de dividir-se indefinidament i de generar, en cada divisió, dues cèl·lules idèntiques a ella, i també produir nous llinatges cel·lulars especialitzats.

⁹ Cèl·lules somàtiques: qualsevol cèl·lula del cos excepte els espermatozous i els òvuls. Són diploides (dos jocs de cromosomes) i les mutacions que les poden afectar no són transmeses a la descendència.



Il·lustració 6. Representació de les etapes del cicle cel·lular

FONT: Pearson Education, 2016, Inc. *The cell cycle*.

La divisió cel·lular no té lloc de forma consecutiva, sinó que l'entrada a aquest període és controlada per les condicions al voltant de la cèl·lula o al seu interior, que poden generar senyals estimuladors:

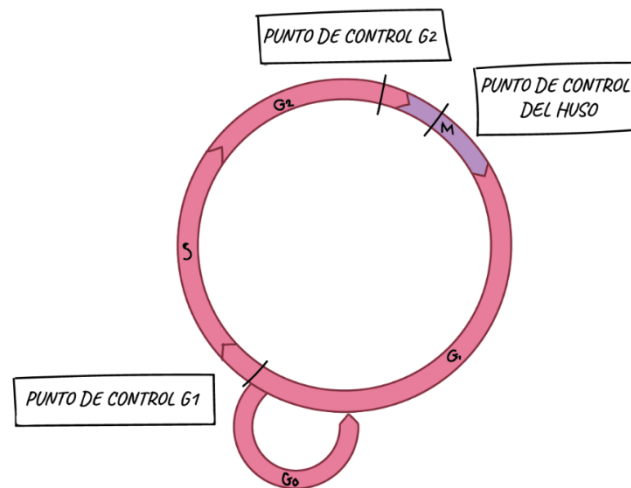
- **Relació nucleoplasmàtica (RNP):** l'augment de la mida del citoplasma i de la relació entre el volum del nucli i del citoplasma.
- **Augment de la mida total de la cèl·lula:** la superfície de la membrana plasmàtica és insuficient per a nodrir el citoplasma cel·lular.
- **Dependència de l'ancoratge:** hi ha contacte amb una superfície externa.
- **Disponibilitat d'espai en un teixit:** no hi ha l'efecte inhibidor per contacte.
- **Determinades substàncies químiques:** factors de creixement o agents mitòtics.

El cicle cel·lular està regulat per una sèrie de proteïnes, les ciclines i quinases, que formen un sistema de control central del cicle cel·lular, i estan unides per tal de tenir activitat enzimàtica. Aquest sistema controla i regula les maquinàries que dupliquen el DNA, que divideixen la cèl·lula, etc., i s'anomenen quinases dependents de ciclines (CDK).

Per tant, la divisió cel·lular està induïda per l'acció de ciclines i quinases, que regulen el cicle cel·lular. Si les cèl·lules escapen del control d'aquests punts de control o *checkpoints* i es reproduïxen incessantment, es formen els tumors.

- **Punt de control G₁ a S:** Anomenat punt de restricció o punt R, controla si la mida de la cèl·lula és suficient i si el seu entorn és favorable. Si rep el senyal, la cèl·lula passa a la següent fase, i si no rep el senyal, entra a la fase G₀ i no es divideix.

- **Punt de control G₂ a M:** Permet o no a la cèl·lula començar la fase de divisió. Controla que el DNA estigui completament replicat i que les condicions de l'entorn continuïn sent favorables.
- **Punt de control M:** Es dona entre la metafase i l'anafase, i assegura que la cèl·lula no es divideixi si es produeixen errors en la formació del fus acromàtic o bé en l'alineació dels cromosomes a la placa equatorial.



*Il·lustració 7. Esquema punts de control en el cicle cel·lular.
FONT: Khan Academy. Puntos de control del ciclo celular.*

4.3. Les cèl·lules tumorals. Mecanismes de desenvolupament i proliferació

Les cèl·lules tumorals posseeixen unes característiques diferenciades i molt concretes que les distingeixen de la resta de cèl·lules, i que els donen la capacitat de créixer de forma descontrolada i envair els teixits adjacents. Algunes d'aquestes característiques són:

- Presenten la capacitat de produir **angiogènesi**, és a dir, les mutacions que presenten els seus gens els donen la capacitat d'induir la formació de nous vasos sanguinis, a partir dels ja existents.
- Inhibeixen els mecanismes cel·lulars que indueixen a la mort cel·lular programada o **apoptosi**.
- No generen resposta envers els **limfòcits T** (cèl·lules del sistema immunitari) segregats per l'organisme i que s'encarreguen de protegir-lo.

- Manquen de l'**efecte inhibidor per contacte**, una de les condicions externes de les cèl·lules que inhibeixen el seu creixement controlat.
- Presenten **alteracions** en els gens de proliferació i antiproliferació, els gens que controlen els processos que estimulen o inhibeixen el creixement i la divisió cel·lular.
- Presenten una manca de sensibilitat respecte als **factors de creixement**, que fan possible la diferenciació cel·lular i, per tant, l'organització de les cèl·lules segons els seus respectius teixits.

El creixement de les cèl·lules tumorals es caracteritza per ser un creixement accelerat, descontrolat, excessiu, invasiu i intrusiu. Aquestes característiques es deuen al procés pel qual les cèl·lules tumorals es desenvolupen i es propaguen en l'organisme; la carcinogènesi.

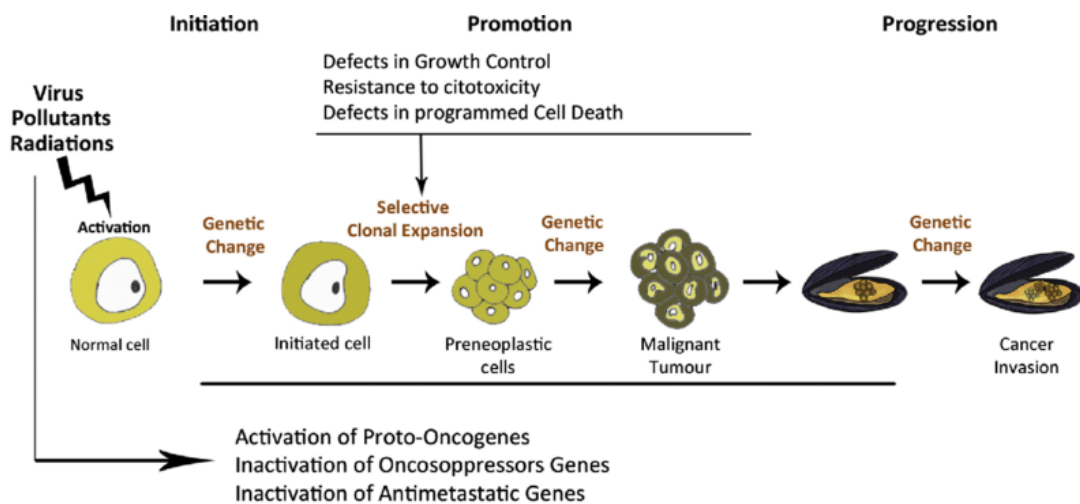
La carcinogènesi és un procés que es desenvolupa al llarg d'un seguit d'etapes, caracteritzades per la participació de factors exògens (els carcinògens) i factors endògens (els factors predisponents):

- **Iniciació:** aquesta etapa es dona quan l'individu s'exposa a determinats agents mutàgens com la radiació ultraviolada, el tabac, les radiacions ionitzants i els carcinògens químics (hidrocarburs aromàtics, amines...), que causen una alteració en el material genètic de la cèl·lula, tot donant lloc a un potencial de creixement maligne que derivarà en l'aparició d'un càncer. En el cas dels càncers que es produeixen sense l'exposició a un agent mutagen, aquesta primera fase d'iniciació es deu a la presència de components genètics malignes de caràcter hereditari o a les mutacions en els processos de replicació del DNA.
- **Promoció:** fase en què les cèl·lules amb alteracions genètiques es divideixen descontroladament i de forma anormal, excedint els límits habituals que estableixen els mecanismes de control. D'aquesta manera, el tumor es manifesta i, a poc a poc va guanyant grandària fins a sobrepassar els límits del teixit d'origen i estendre's cap als teixits adjacents.
- **Progressió:** estadi final en què les cèl·lules tumorals continuen creixent, oprimint i finalment destruint els teixits circumdants. Aquest augment en la grandària del tumor fa que es produeixi la metàstasi, ja que les cèl·lules tumorals del teixit d'origen migren a altres òrgans per la sang o pel sistema limfàtic. En aquest últim estadi es pot produir també l'angiogènesi, un procés de vascularització en què les cèl·lules tumorals generen nous vasos sanguinis a partir dels ja existents per

tal d'obtenir l'oxigen i els nutrients necessaris per alimentar la massa nova de cèl·lules malignes.

La fase de promoció és la fase en què es produeix la màxima proliferació de les cèl·lules tumorals. Aquest creixement exponencial es deu a una part dels gens que estimulen la proliferació cel·lular aturant el cicle cel·lular en determinades fases. La proliferació massiva es deu també a l'existència de determinades substàncies químiques que poden inhibir o estimular el creixement de les cèl·lules.

Aquestes substàncies s'anomenen factors estimuladors o inhibidors del creixement cel·lular, i són substàncies que s'uneixen als receptors presents a la membrana plasmàtica per a aconseguir introduir-se al nucli i alterar els processos de transcripció i traducció de proteïnes. Els factors estimuladors del creixement estan estrictament relacionats amb l'angiogènesi i el procés de metàstasi.



II·l·lustració 8. Esquema del procés de la carcinogènesi. FONT: Carella, Francesca & Feist, Stephen & Bignell, J & De Vico, Gionata. (2015). *Comparative pathology in bivalves: Etiological agents and disease processes*. *Journal of invertebrate pathology*. 131. 10.1016/j.jip.2015.07.012.

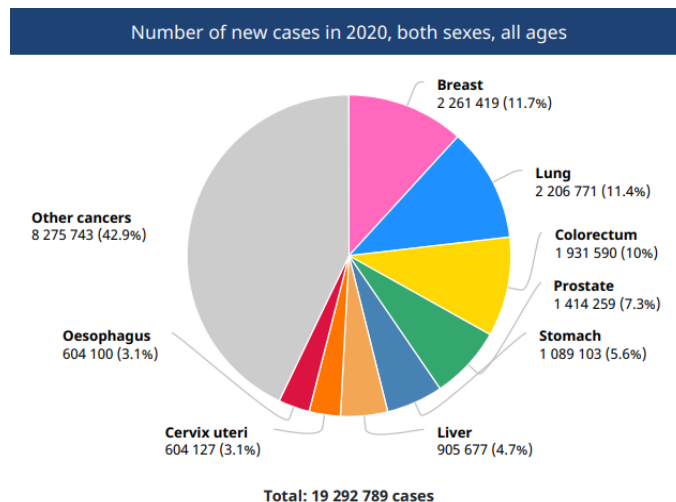
4.4. Estadístiques i incidència

Com s'ha mencionat anteriorment, en els països occidentals, el càncer és la segona causa de mort després de les malalties cardiovasculars. En canvi, a escala mundial, el càncer encapçala el nombre de morts.

El desenvolupament científic i la incorporació de noves tècniques per combatre el càncer han reduït considerablement la taxa de mortalitat dels càncers, però cal destacar que en els darrers anys, la quantitat de casos de càncer ha anat en augment. S'estima que aquest augment en els casos de càncer espontani es deu a una major exposició de la població a factors exògens que poden provocar mutacions, arran del desenvolupament i progrés científicotecnològic.

L'Agència Internacional d'Investigació en Càncer de l'OMS (IARC) calcula que el càncer és responsable de prop de deu milions de morts en 2020.

El següent gràfic mostra la incidència de tots els tipus de càncers, independentment del sexe i de l'edat.

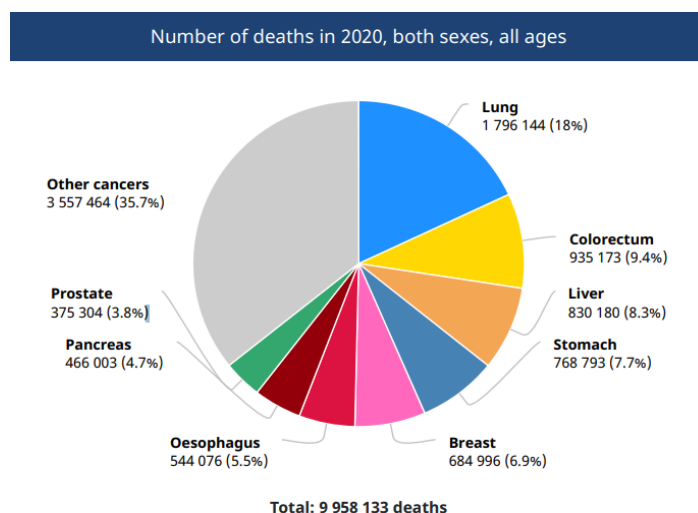


Il·lustració 9. Nombre de casos de càncer el 2020, d'ambdós sexes i de totes les edats. NOTA: vegi's annex 2.

FONT: IARC. Global Cancer Observatory.

Es pot observar que, el 2020, el càncer que ha presentat més afectats ha estat el càncer de mama amb 2.261.419 casos. Seguidament, el càncer més incident ha estat el càncer de pulmó, seguit del càncer colorectal i el càncer de pròstata.

El següent gràfic mostra el nombre de morts segons el tipus de càncer:

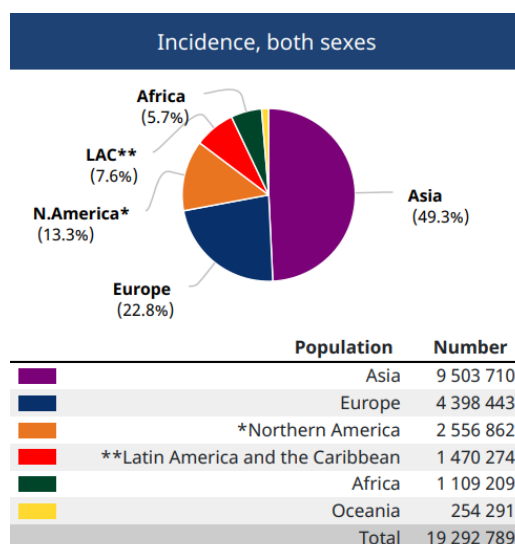


Il·lustració 10. Nombre de morts per càncer el 2020, d'ambdós sexes i de totes les edats. NOTA: vegi's annex 2.

FONT: IARC. Global Cancer Observatory.

En aquest cas, diversos tipus de càncers no classificats han provocat la quantitat més gran de morts: 3.557.464. Seguidament, el càncer més mortal ha estat el càncer de pulmó i el càncer colorectal.

El següent gràfic mostra la incidència d'ambdós sexes segons la regió:



Il·lustració 11. Incidència de càncer el 2020 d'ambdós sexes, segons la regió. NOTA: vegi's annex 2. FONT: IARC. Global Cancer Observatory.

Podem observar que la incidència ha estat més elevada a l'Àsia, que concentra el 49,3% de casos totals de càncer. Seguidament, tenim a Europa, amb el 22,8% dels casos totals de càncer. En tercer lloc tenim Amèrica del Nord, amb el 13,3% dels casos totals.

Segons l'Institut Nacional d'Estadística, el 2018, la primera causa de mort van ser les malalties cardiovasculars, amb el 28,3% del total, seguida del càncer, amb el 26,4% del total i, finalment, les malalties del sistema respiratori, amb el 12,6% del total.

El 2019, aquestes dades es van veure afectades per la incidència de la pandèmia provocada pel virus SARS- CoV-2, que va ser la principal causa de mort.

4.5. Els gens del càncer

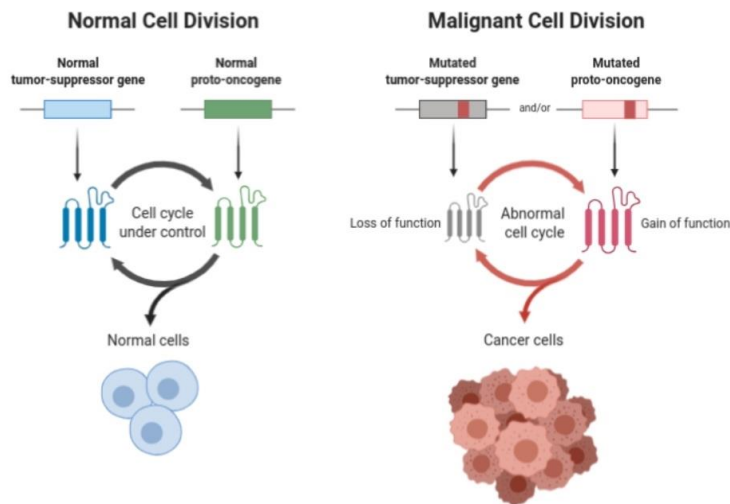
En la majoria dels casos, el càncer és una malaltia multifactorial en la qual els factors genètics i ambientals interactuen per iniciar la carcinogènesi. Tanmateix, en una minoria, aquesta malaltia segueix un patró de transmissió familiar. Aquest és el cas de càncers com el càncer colorectal i el càncer de mama.

El càncer es caracteritza per un creixement i una proliferació anòmals. La proliferació i la supervivència de les cèl·lules normals està controlada per protooncogens promotors

del creixement, i per gens supressors de tumors inhibidors del creixement. El càncer, per tant, té el seu origen en la mutació d'algun d'aquests gens.

Els mecanismes moleculars bàsics implicats en l'activació dels oncogens i la inactivació dels gens supressors són de dos tipus:

- Alteracions en l'estructura molecular intrínseca del gen.
- Alteracions en la regulació de la seva expressió.



Il·lustració 12. Diferències entre els gens d'una cèl·lula normal i els d'una cèl·lula maligna.

FONT: BioRender (2021). *Tumor Suppressor Genes and Proto-oncogenes*.

- **Oncogens:** produeixen proteïnes estimuladores de la proliferació cel·lular. Quan es produeix una mutació en aquest tipus de gen, es fabriquen aquestes proteïnes estimuladores de la proliferació de forma excessiva, originant un creixement exagerat i desproporcionat. Alguns dels oncogens més ben caracteritzats són els anomenats *c-sis*, que produeixen astrocitomes¹⁰ i sarcomes, els *Ras*, que provoquen carcinomes de l'aparell digestiu, i els *c-myc*, que provoquen limfomes de Burkitt¹¹. Són els gens que codifiquen els senyals estimuladors.
 - Els oncogens es poden classificar en quatre grans grups, d'acord amb la seva funció: factors de creixement, els seus receptors, transductors de senyals¹² i reguladors nuclears.

¹⁰ Astrocitoma: tipus de càncer que pot ocórrer en el cervell o en la medul·la espinal. Comença a les cèl·lules anomenades astròcits, que tenen funcions clau en la realització de l'activitat nerviosa.

¹¹ Limfoma de Burkitt: limfoma de limfòcits B agressiu que afecta a nens i adults, que provoca leucèmia.

¹² Transducció de senyals: procés pel qual la cèl·lula respon a les substàncies de l'exterior de la cèl·lula mitjançant molècules de senyalització que es troben al seu interior o a la seva superfície.

- **Gens supressors de tumors (GST):** aquests gens s'encarreguen d'aturar el cicle de divisió cel·lular i indueixen l'apoptosi o mort programada. Quan es produeix una mutació, aquests gens no són capaços d'aturar la divisió, per tant, la cèl·lula continua creixent i dividint-se incontroladament. El gen supressor de tumors més comú és el *p53*, que s'associa a la majoria dels càncers, o el gen supressor *DCC*, que s'associa al càncer de còlon. Són els gens que codifiquen els senyals inhibidors.
 - Els mecanismes que inactiven els gens supressors de tumors són les mutacions i les delecions. La deleció és el procés que condueix a la pèrdua física del material genètic.

Si bé és cert que la desregulació de la divisió cel·lular és la causa principal del desenvolupament de càncer, també existeixen altres gens que no afecten la proliferació, sinó que eviten que les cèl·lules morin. Un clar exemple d'aquest tipus de gen és l'anomenat *bcl-2*, un gen que codifica una proteïna que impedeix l'apoptosi o mort cel·lular programada. La sobreexpressió d'aquest tipus de gens és suficient per immortalitzar els limfòcits, però ha d'estar acompanyada d'altres alteracions perquè es produeixi la transformació neoplàstica o càncer.

Existeixen també gens relacionats amb la capacitat de provocar metàstasi i de travessar barreres biològiques, com ho són les molècules d'adhesió, els enzims¹³ degradadors de la membrana basal i de la matriu extracel·lular i els gens supressors de la metàstasi. Per tant, encara que el concepte general de càncer o neoplàsia estigui estrictament relacionat amb un creixement descontrolat i sobtat, existeixen altres alteracions que afavoreixen a l'aparició d'un càncer.

¹³ Enzim: proteïna soluble produïda per les cèl·lules de l'organisme, que afavoreix i regula les reaccions químiques específiques en els éssers vius.

5. EL CÀNCER DE CÒLON

5.1. Definició

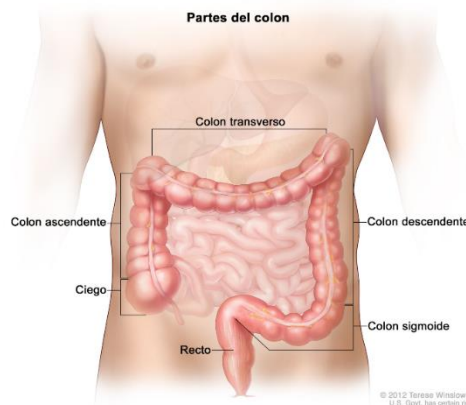
El càncer de còlon o càncer colorectal és una patologia que inclou els creixements cancerosos en el còlon, el recte i l'apèndix. La majoria dels càncers de còlon inicien a partir d'un creixement invasiu de les cèl·lules de la mucosa intestinal, que acaben transformant-se en un pòlip, que evoluciona per convertir-se en un tumor maligne.

Els pòlips són tumors benignes que involucren el revestiment dels intestins. La majoria dels pòlips en el còlon són inofensius, però amb el temps poden evolucionar i convertir-se en tumors malignes, que solen ser mortals si es descobreixen en els últims estadis.

El còlon i el recte són parts de l'aparell digestiu que formen un tub llarg muscular anomenat budell gruixut. Els seus últims 15 cm es corresponen al recte, que connecta amb l'anus en la seva part final.

Els aliments que han estat digerits a través de l'esòfag, l'estómac i el budell gruixut arriben al còlon, on s'absorbeix l'aigua i els nutrients minerals i es forma la femta.

El còlon es divideix en quatre seccions: el **còlon ascendent**, que correspon a la part dreta de l'abdomen; el **còlon transvers**, que creua per la part superior de l'abdomen, de dreta a esquerra; el **còlon descendent**, que correspon a la part esquerra de l'abdomen i, finalment, el **còlon sigmoide**, que connecta amb el recte a la seva part final.



II-lustració 13. Parts del còlon.

FONT: Instituto Nacional del Cáncer. *Diccionario de cáncer.*

Tot el còlon està irrigat per vasos sanguinis, que aporten sang a les cèl·lules, i vasos limfàtics, que formen part del sistema de defenses del cos i connecten amb l'estructura

anatòmica encarregada d'atrapar els bacteris, cèl·lules canceroses i altres substàncies perjudicials que li arriben a través de la limfa; els ganglis.

A partir d'aquesta petita descripció del còlon, podem dir que el càncer de còlon comença a la seva capa més interna; la mucosa, i pot afectar més o totes les capes de la paret del budell. Aquesta característica esdevé essencial per poder determinar el grau d'afectació del càncer i l'estadi en què aquest es diagnostica.

Quan el càncer colorectal fa metàstasi, es poden trobar cèl·lules malignes en els ganglis limfàtics propers o bé metàstasi en altres òrgans, normalment en el fetge o els pulmons, a causa de la distribució de les venes que recullen la sang del còlon i la transporten cap al fetge.

Cal destacar que, quan el càncer de còlon fa metàstasi i es troben cèl·lules tumorals a altres òrgans, com el fetge, el tractament que s'administrarà serà per al càncer colorectal, però no per al càncer de fetge. És a dir, encara que el fetge presenta cèl·lules tumorals, aquestes no són considerades cèl·lules neoplàstiques del fetge, sinó metàstasis hepàtiques.

El càncer colorectal té una gran incidència a Espanya, sent el més freqüent entre homes i dones. És la neoplàsia més abundant, per sobre de la dels pulmons i la de mama. Cada any, prop de 41.500 persones són diagnosticades de càncer colorectal en Espanya.

A escala mundial, el càncer de còlon provoca aproximadament 655.000 morts per any, convertint-se així en la cinquena forma més comuna de càncer als EUA i la tercera causa de mort relacionada amb el càncer en el món occidental.

5.2. Càncer colorectal hereditari no associat a poliposi

En l'actualitat, encara no s'han identificat les causes genètiques de tots els tipus de càncer, a causa de la gran variabilitat de càncers i la variabilitat genètica dels individus. Malgrat això, el càncer colorectal és un dels pocs càncers dels quals s'han identificat diversos gens germinals¹⁴, la mutació dels quals provoca síndromes que augmenten el risc de desenvolupar càncer de còlon i tumors derivats d'aquest.

Existeixen diversos tipus de síndromes hereditaris familiars, considerats els més habituals en càncer colorectal:

¹⁴ Gens germinals, a les cèl·lules germinals: cèl·lules especials en un embrió en desenvolupament que es converteixen en els òvuls dins dels ovaris, en les dones i en espermatozous dins dels testicles, en els homes.

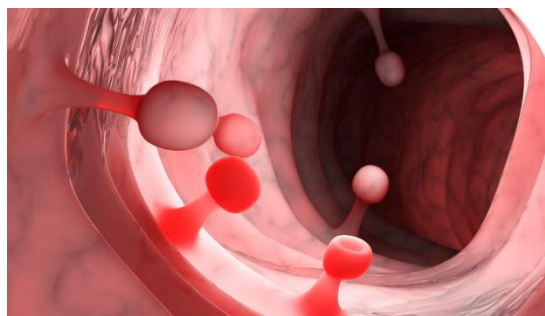
- Síndrome de Lynch (o càncer colorectal hereditari no associat a poliposi)
- Poliposi Adenomatosa Familiar
- Poliposi serrada
- Síndrome de Peutz-Jeghers¹⁵
- Poliposi Juvenil

Aquestes síndromes es poden classificar segons si estan associades a poliposi o si no estan associades a poliposi. Les síndromes que estan associades a poliposi són més fàcils de detectar a causa del nombre elevat de pòlips presents al còlon, i conèixer el tipus de pòlip fa possible el diagnòstic precoç i encertat. En canvi, les síndromes no associades a poliposi, com la Síndrome de Lynch o la Poliposi Adenomatosa Familiar, no solen diagnosticar-se aviat, ja que els pacients solen tenir pocs adenomes, i aquests adenomes, morfològicament, semblen lesions esporàdiques.

Aquesta condició ha fet que actualment es facin servir anàlisis moleculars sistemàtiques del teixit tumoral en pacients de qualsevol edat, per tal de millorar el diagnòstic d'aquestes síndromes genètiques.

5.2.1. Definició i epidemiologia

El càncer colorectal hereditari no associat a poliposi (CCHNP) o Síndrome de Lynch és una condició hereditària que augmenta la probabilitat de desenvolupar càncer de còlon i de recte. El càncer colorectal hereditari no associat a poliposi és responsable d'entre el 2% i el 7% de tots els càncers de còlon i recte que es diagnostiquen, i sol presentar-se entre els 44 i 64 anys.



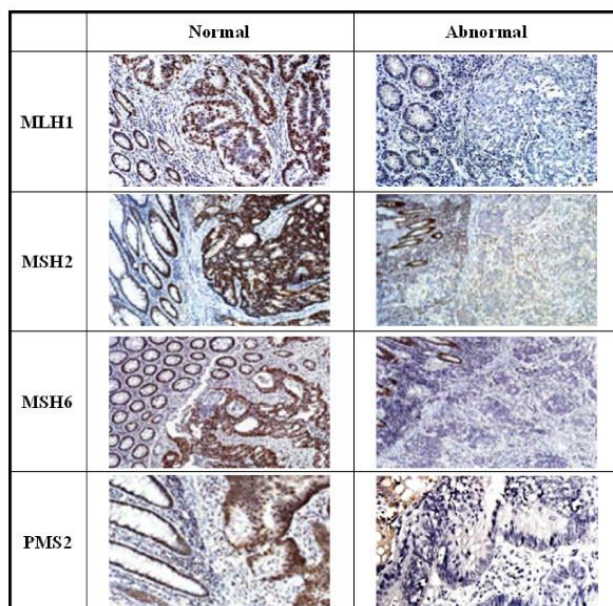
Il·lustració 14. Representació dels pòlips al còlon.
FONT: GASTEA. *Síntomas y peligros de los pólipos de còlon.*

El 10% de tots els càncers diagnosticats mundialment són càncers de còlon, que afecten tant homes com dones, encara que en un grau diferent.

¹⁵ Síndrome de Peutz-Jeghers: afecció genètica que provoca el desenvolupament de tumors no cancerosos a l'aparell digestiu, que normalment es desenvolupen a l'intestí prim.

Aquesta síndrome o trastorn autosòmic dominant és causada per una disfunció en el sistema de gens de reparació de desajustos del DNA¹⁶, caracteritzat per una expansió o contracció de les regions microsatèl·lits del tumor, en comparació amb el teixit sa. Aquesta expansió o contracció és denominada Inestabilitat de Microsatèl·lits (MSI), i sol detectar-se en les anàlisis moleculars.

La mutació que provoca aquesta síndrome es produeix en els gens *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2*.



Il·lustració 15. Taula comparativa dels gens mutants responsables del CCHNP.

FONT: Molecular profile and copy number analysis of sporadic colorectal cancer in Taiwan - Scientific Figure on ResearchGate.

Aquest tipus de tumor mostra també una deficiència en la reparació de desajustos de proteïnes en l'àmbit immunohistoquímic.

A causa de la ruta accelerada d'adenoma-carcinoma, els pacients que són diagnosticats amb aquest tipus de síndrome han de sotmetre's freqüentment a colonoscòpies, ja que la síndrome augmenta el risc de patir càncer d'endometri i altres tumors malignes.

5.2.2. Característiques clíniques

Els criteris clínics que s'utilitzen per seleccionar a les famílies que pateixen aquesta síndrome són els **Criteris d'Amsterdam I i II**, establerts el 1990 pel *ICG-HNPCC*

¹⁶ Gens reparadors del DNA: gens encarregats de reparar els errors produïts durant la transcripció del DNA.

(*International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer*), que inclouen:

- Existeix una relació de primer grau entre, com a mínim, dos dels afectats.
- Almenys dues generacions consecutives estan afectades.
- Almenys un càncer colorectal s'ha diagnosticat abans dels cinquanta anys.
- La poliposi adenomatosa ha sigut exclosa.
- Més de tres membres de la família afectats o amb tumors associats a la síndrome.

També es pot fer ús dels **Criteris de Bethesda** per testar concretament tumors colorectals relacionats estrictament amb la Inestabilitat de Microsatèl·lits:

- Càncer colorectal diagnosticat en pacients abans dels cinquanta anys.
- Independentment de l'edat, existeix la presència de tumors relacionats amb el CCHNP.
- Càncer colorectal diagnosticat en un o diversos familiars de primer grau afectats per CCHNP o tumors relacionats abans dels cinquanta anys.
- Càncer colorectal diagnosticat en dos o més familiars de primer o segon grau.
- Càncer colorectal amb Inestabilitat de Microsatèl·lits diagnosticat abans dels cinquanta anys.

Deixant de banda els criteris comentats anteriorment, actualment existeixen diferents models matemàtics predictius per determinar l'estat del portador de mutacions en els gens reparadors del DNA.

5.2.3. Poliposi colònica familiar

La Poliposi Colònica Familiar és un trastorn hereditari autosòmic dominant, definit per nombrosos pòlips adenomatosos presents a la mucosa gastrointestinal, que inevitablement progressen per acabar en un càncer colorectal, i per un conjunt de lesions extraintestinals que inclouen diversos òrgans.

Aquest trastorn es caracteritza per la presència de més de 100 pòlips al còlon i recte, que s'inicien a una edat primerenca i que acaben transformant-se en càncer colorectal si no es tracten de forma precoç.

Més del 70% de pacients que pateixen d'aquest trastorn acaben desenvolupant altres patologies exteriors, com lesions en el cos, irregularitats dentals i osteomes.



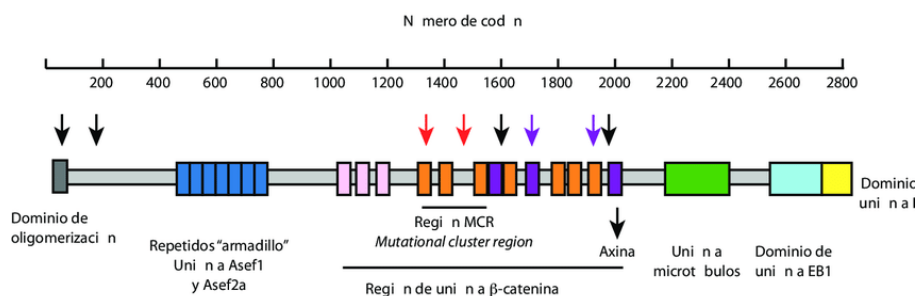
Il·lustració 16. Imatge endoscòpica dels pòlips característics de la Poliposi Colònica Familiar.

FONT: EcuRed. Poliposis Adenomatosa Familiar.

Aquestes manifestacions extracolòniques i aquests pòlips característics de la Poliposi Colònica Familiar es deuen a una mutació en el gen APC.

El gen APC (*Adenomatous polyposis coli*) és un gen supressor de tumors que codifica una proteïna essencial pel control de la divisió cel·lular (proteïna APC), un factor imprescindible per tal d'evitar el desenvolupament de tumors i la divisió descontrolada de les cèl·lules.

Segons si la mutació del gen APC es produeix en cèl·lules germinals o somàtiques, aquesta pot tenir conseqüències diferents. Quan la mutació es produeix en la línia germinal (cèl·lules productores de gàmetes), apareix la Poliposi Adenomatosa Familiar, una malaltia autosòmica dominant que es transmet de pares a fills. Si en canvi la mutació es produeix de forma esporàdica i afecta les cèl·lules somàtiques, es desenvolupa un càncer colorectal no hereditari, que no es transmet de pares a fills.



Il·lustració 17. Representació de l'estructura de la proteïna APC.

FONT: Aspectos genéticos y moleculares de la poliposis adenomatosa familiar - Scientific Figure on ResearchGate.

La mutació més freqüent en el gen APC és una deleció de cinc nucleòtids, que canvia la seqüència d'aminoàcids de la proteïna APC i que, per tant, fa que la proteïna perdi la

seva funcionalitat, i no pugui regular el cicle cel·lular i la divisió incontrolada de les cèl·lules del còlon.

Els mètodes diagnòstics d'aquest trastorn es basen en l'historial familiar i en una endoscòpia de l'intestí gros o una colonoscòpia¹⁷ completa, per tal d'identificar els pòlips característics i les manifestacions extracolòniques.

5.3. Manifestacions del càncer colorectal hereditari

Com s'ha mencionat anteriorment, el càncer colorectal hereditari es caracteritza tant per l'aparició de més de 100 pòlips al còlon, com per manifestacions extracolòniques. Aquestes manifestacions poden ser gastrointestinals, cutànies, al coll i al cap, i al sistema nerviós. Poden derivar en altres tumors malignes que s'han de tractar immediatament. Les manifestacions extracolòniques solen ser també pòlips generalment d'1 cm o menys. Microscòpicament, aquests pòlips mostren característiques similars als pòlips que es generen de forma esporàdica (els benignes).

5.3.1. Manifestacions gastrointestinals

Les manifestacions gastrointestinals es poden presentar al duodè i l'estómac.

- **Manifestacions al duodè:**

Són les manifestacions més comunes, que afecten entre el 30% i el 70% de pacients amb Poliposi Adenomatosa Familiar. Les manifestacions al duodè es caracteritzen per l'aparició de diversos pòlips, que són histològicament idèntics als pòlips presents en les persones que no pateixen cap malaltia.

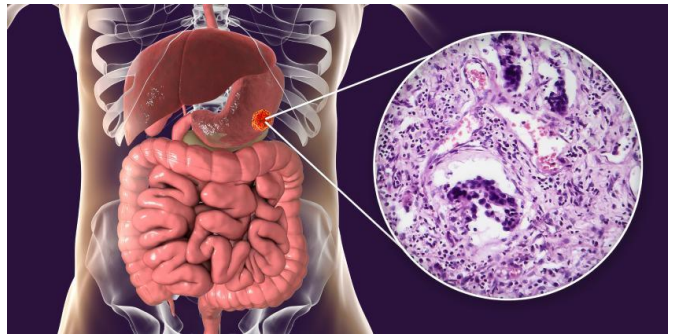
Aquestes manifestacions es classifiquen segons el sistema de Spigelman, que descriu 5 etapes de 0 a IV. Aquest sistema valora la grandària dels pòlips, la quantitat i el grau de displàsia, sent l'estadi IV el més greu de la poliposi duodenal.

Les manifestacions duodenals tenen una similitud amb la resta de poliposis; normalment hi ha una progressió de la malaltia, que augmenta exponencialment a partir dels quaranta anys.

¹⁷ Colonoscòpia: procediment que utilitza un metge per observar l'interior del còlon i del recte amb un colonoscopi, un tub flexible del grossor d'un dit, que té una llum i una petita càmera de vídeo en un dels seus extrems. S'introdueix per l'anus i és portat fins al recte i al còlon.

- **Manifestacions a l'estómac:**

En contrast amb les manifestacions al duodè, les manifestacions a l'estómac solen presentar pòlips benignes localitzats al fundus (part superior de l'estómac) i en el cos de l'estómac. A més a més, aquests pòlips es caracteritzen per una dilatació i un canvi quístic en les glàndules estomacals.



Il·lustració 18. Manifestació a l'estómac. FONT: CuídatePlus. Mar Sevilla Martínez y María Sánchez-Monge. *Càncer de estómago*.

S'ha demostrat que els pacients amb Poliposi Adenomatosa Familiar de països orientals són més propensos a desenvolupar poliposi estomacal, encara que el percentatge mundial d'afectats per aquestes manifestacions és molt variable.

Aquestes manifestacions a l'estómac solen estar associades en un grau menor (menys del 50%) al desenvolupament d'una displàsia foveolar, un trastorn poc comú caracteritzat per l'aparició d'un adenocarcinoma gàstric extremadament diferenciat.

5.3.2. Manifestacions al coll i al cap

Aquest tipus de manifestació es caracteritza per l'aparició d'osteomes en els ossos frontals, que poden variar des d'un petit engreixament de l'os fins a una gran massa que afecta qualsevol part de l'esquelet.

Existeixen els anomenats osteomes perifèrics, un tipus d'osteoma que pot ser palpat, però que normalment es detecta amb una radiografia.

Els osteomes més freqüents són els que afecten la mandíbula i el maxil·lar, que es troben normalment prop de les arrels de les dents mandibulars anteriors.

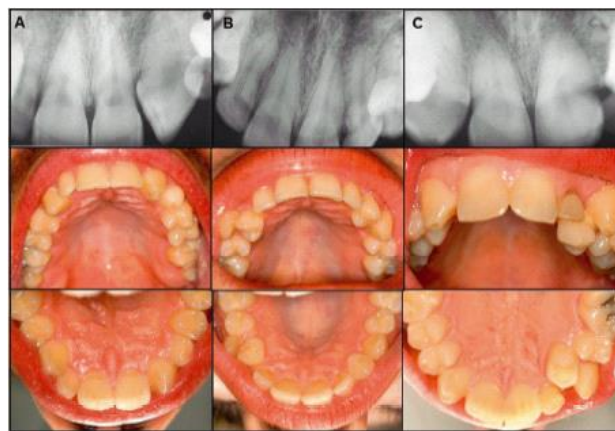
- **Angiofibroma nasofaringi:**

L'angiofibroma nasofaringi és una de les manifestacions que es produeixen al nas. Consisteix en una síndrome histològicament benigna, però localment és un tumor agressiu que creix a la part posterior de les cavitats nasals. Aquest tumor es divideix i pot estendre's a estructures adjacents, com les fissures del crani. Aquesta síndrome afecta més els homes, sobretot adolescents, i es manifesta a través de l'obstrucció nasal i el sagnat recurrent.

- **Anomalies dentals:**

Les anomalies dentals solen afectar entre el 30% i el 75% dels pacients amb Poliposi Adenomatosa Familiar, i es deuen a una mutació del gen APC, que està associat amb les dents supernumeràries. Entre aquestes anomalies es troben:

- **Dents no erupcionades**
- **Anquilosi dental:** consisteix en la fusió de la dent amb l'os, trastorn que impedeix l'erupció i el moviment de les dents.
- **Dents que falten congènitement**
- **Dents supernumeràries**



Il·lustració 19. Anomalies de l'incisiu lateral superior en tres germans.

FONT: Anomalías y displasias dentarias de origen genético-hereditario - Scientific Figure on ResearchGate.

- **Hipertròfia Congènita de l'Epiteli del Pigment de la Retina (CHRPE en anglès):**

Aquesta és la manifestació extraintestinal més important, caracteritzada per l'aparició de lesions de color obscur a la retina, que poden ser presents bilateralment. Aquesta lesió és molt variable, tant en mida com forma, i té una prevalença del 90% en pacients amb Poliposi Adenomatosa Familiar.

- **Tiroides:**

Aquesta manifestació és molt rara, i només afecta el 2% de pacients amb Poliposi Adenomatosa Familiar. La majoria d'aquests pacients amb càncer de tiroide presenten un carcinoma bilateral i multifocal en els tiroides. La majoria d'aquests carcinomes estan ben circumscrits o estan encapsulats, el que facilita la seva detecció. Són sòlids amb algunes zones quístiques de color blanc.

5.3.3. Manifestacions cutànies

Les manifestacions cutànies es detecten després de fer un examen dermatològic amb pacients amb Poliposi Adenomatosa Familiar. Aquest examen dermatològic permetrà identificar alguns tumors benignes de la pell, com ara el quist epidèrmic, el fibroma (petits bonyes de color marró que apareixen al coll, a les aixelles o als engonals), la fibromatosi (denominació d'un grup de malalties caracteritzades per la proliferació del teixit fibrós), lipomes (tumor benigne format per nòduls d'adipòcits¹⁸) i pilomatricomes (tumor benigne derivat de les cèl·lules matricials del fol·licle pilós¹⁹).

- **Quists epidèrmics:**

Aquesta manifestació es caracteritza per l'aparició de quists, sàculs que poden estar plens d'aire, líquid o altres materials. Encara que la majoria de quists són benignes i poden aparèixer en persones sanes, poden servir com a pista per identificar els pacients amb Poliposi Adenomatosa Familiar. En el cas d'aquests pacients, els quists que presenten solen produir-se en llocs poc habituals, com la cara o les extremitats, i solen aparèixer durant la pubertat.



Il·lustració 20. Manifestació epidèrmica (quist).

FONT: MSDManual. *Quistes cutàneos*. Denise M. Aaron. MD, Dartmouth Geisel School of Medicine

- **Fibroma:**

L'aparició de fibromes, concretament del fibroma associat a Gardner, serveix de primer signe per identificar les famílies i els individus amb Poliposi Adenomatosa Familiar. El fibroma associat a Gardner és característic perquè actua com a precursor de la fibromatosi desmoide, un tipus de tumor benigne del teixit tou que es forma al teixit conjuntiu. Aquest tumor representa la tercera causa de mort més freqüent en individus amb Poliposi Adenomatosa Familiar. Aquest trastorn és responsable de problemes clínics i terapèutics importants, com l'obstrucció intestinal.

¹⁸ Adipòcits: cèl·lules que formen el teixit adipós, que tenen la capacitat d'emmagatzemar lípids al seu interior.

¹⁹ Fol·licle pilós: part de la pell que permet al cabell créixer al concentrar cèl·lules mare.

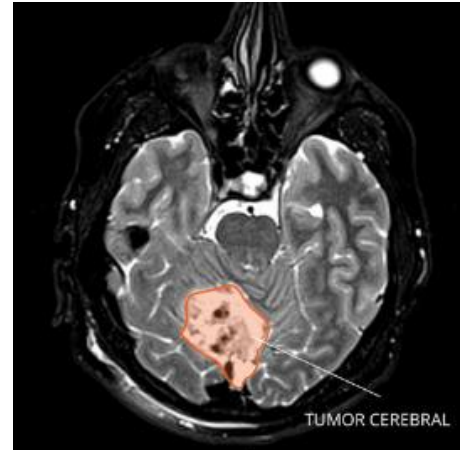
5.3.4. Manifestacions al sistema nerviós

Els pacients amb Poliposi Adenomatosa Familiar que presenten mutacions en el gen APC estan exposats a un triple risc de desenvolupar tumors en el cervell, i a un risc 13 vegades més gran de patir un medul·loblastoma.

El medul·loblastoma és un tumor cerebral cancerós que comença al cerebel, la part inferior del cervell responsable de la coordinació, els moviments dels músculs i l'equilibri. Aquest tumor és un exemple de tumor embrionari, ja que comença a desenvolupar-se durant les etapes embrionàries. Això no significa que sigui un trastorn hereditari, però la probabilitat de patir-ne un augmenta si el pacient pateix la síndrome de Gorlin o la síndrome de Turcot.

La síndrome de Gorlin és un trastorn hereditari que afecta diversos òrgans i teixits del cos. Aquest trastorn afavoreix a l'aparició de càncers de pell, malformacions en la columna vertebral...

La síndrome de Turcot és un trastorn hereditari poc freqüent caracteritzat per l'aparició de pòlips al còlon i recte i la formació de tumors cerebrals.



II·lustració 21. Manifestació cerebral o tumor cerebral.
FONT: NCI-CONNECT. Red de información sobre tumores infrecuentes de cerebro y médula espinal.
Instituto nacional del cáncer.

5.4. Alteracions moleculars en el desenvolupament del càncer colorectal

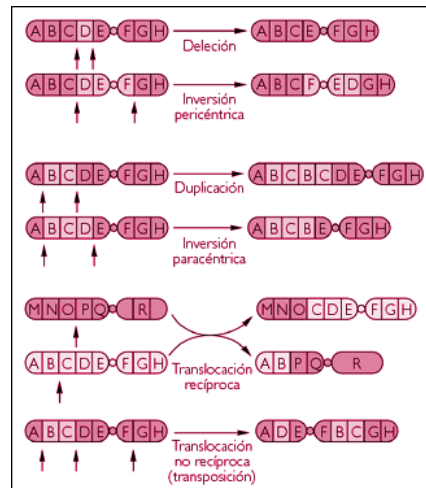
La inestabilitat genòmica és una característica present en la majoria de cèl·lules tumorals, que els permet generar alteracions genètiques de forma ràpida, amb l'objectiu d'assolir l'heterogeneïtat de les cèl·lules tumorals, que permet tenir teixits amb característiques fenotípiques diferents i amb diferents potencials proliferatius.

La inestabilitat genòmica és important perquè a partir d'ella es genera la hipòtesi més acceptada respecte a la carcinogènesi i l'elevada taxa de mutacions que es donen en els tumors.

Actualment, existeixen dues alteracions moleculars en el desenvolupament del càncer de còlon que podrien explicar la quantitat elevada de fenotips que apareixen en les cèl·lules tumorals; la Inestabilitat Cromosòmica (CIN) i la Inestabilitat de Microsatèl·lits (MIN o MSI).

5.4.1. Inestabilitat cromosòmica

La inestabilitat cromosòmica va ser primerament descrita per Lengauer el 1998. Va ser definida com una alteració molecular que es caracteritza pel guany i les pèrdues de cromosomes, sencers o parcials, en una taxa superior a les cèl·lules normals, que es dona en tumors.



II·l·lustració 22. Classificació de les reorganitzacions estructurals.

FONT: Hirueus. *Las mutaciones*.

Les cèl·lules normals presenten un nombre total de 46 cromosomes. Aquest nombre es veu alterat quan aquestes cèl·lules són tumorals, ja que acostumen a presentar reorganitzacions estructurals com les inversions, delecions, translocacions i amplificacions. Aquestes alteracions en el nombre total de cromosomes provoquen que cada cèl·lula tumoral presenti un cariotip²⁰ diferent, però que el cariotip d'aquestes cèl·lules es mantingui estable amb el pas del temps, ja que els tumors en estadis avançats ja han evolucionat massa i no adquireixen noves alteracions.

5.4.2. Inestabilitat de microsatèl·lits

Els microsatèl·lits són seqüències curtes de DNA repetides al llarg del genoma, que es troben en zones difícils de replicar. Els enzims implicats en la replicació del DNA poden rrelliscar quan es troben en aquestes zones, el que resultaria en l'aparició de bucles en la nova cadena de DNA sintetitzada. Aquests bucles normalment serien reparats per diversos mecanismes dels quals disposa el DNA, però en el cas de les cèl·lules

²⁰ Cariotip: conjunt dels cromosomes d'una cèl·lula, d'un individu o d'una espècie, després del procés en què s'uneixen per parells de cromosomes idèntics i es classifiquen segons determinats criteris.

tumorals, aquests mecanismes quedarien anul·lats a causa de la proliferació excessiva de les cèl·lules.

La Inestabilitat de Microsatèl·lits és la inestabilitat genòmica més estudiada, ja que és molt freqüent en pacients amb càncer de còlon esporàdic o càncer colorectal hereditari no associat a poliposi. Aquesta alteració molecular està caracteritzada per l'augment o la disminució de la longitud d'aquests microsatèl·lits, en comparació amb el DNA d'una cèl·lula normal.

La DNA-polimerasa, un enzim implicat en la replicació del DNA, genera errors en l'aparellament de bases durant la replicació. El fet que els gens del sistema de reparació d'aparellament del DNA (*mismatch repair*) presentin mutacions, impedeix que els errors comesos per la DNA-polimerasa siguin corregits, el que posteriorment derivaria en l'aparició d'un fenotip mutador i l'origen de la Inestabilitat de Microsatèl·lits.

La detecció de la Inestabilitat de Microsatèl·lits és un pas molt important per la detecció, el diagnòstic i el pronòstic de càncers esporàdics i càncers hereditaris com el CCHNP.

5.4.2.1. La síndrome de Lynch

Com s'ha mencionat anteriorment, la síndrome de Lynch és un trastorn autosòmic dominant que representa entre el 2% i el 3% de tots els càncers colorectals.

Aquesta síndrome es desenvolupa a causa d'una mutació hereditària en línia germinal d'algun dels gens del MMR (*mismatch repair*); *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2*, gens que s'encarreguen de corregir els errors que es produeixen en la replicació del DNA i en l'aparellament de bases.

Els pacients amb síndrome de Lynch es caracteritzen per la presència d'Inestabilitat de Microsatèl·lits, el que deriva en la pèrdua de l'expressió del sistema de proteïnes de reparació de desajustos del DNA o *mismatch repair*.



Il·lustració 23. La Síndrome de Lynch.
FONT: Webconsultas. Síndrome de Lynch. Miguel Vacas

5.4.2.1.1. Identificació

S'han desenvolupat diverses estratègies per tal de facilitar la identificació de pacients amb síndrome de Lynch. Entre aquestes estratègies, trobem els criteris clínics, els models computacionals ²¹ i algunes proves tumorals, germinals i universals.

➤ **Criteris clínics:**

- Dins del grup de criteris clínics, trobem els anteriorment mencionats **Criteris d'Amsterdam i de Bethesda**, un conjunt de criteris que impliquen una avaluació clínica del pacient, per tal d'identificar les famílies amb una major sensibilitat i especificitat per al diagnòstic de la Síndrome de Lynch.

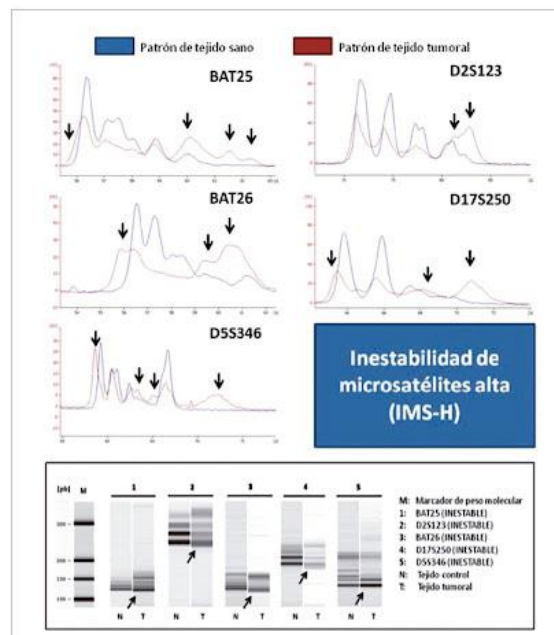
Aquests criteris especifiquen les circumstàncies en què hauria d'estar un pacient diagnosticat de càncer colorectal a causa de la Síndrome de Lynch.

- També existeix l'**eina d'avaluació del risc de càncer colorectal**, una eina que va ser inicialment creada per combatre la complexitat dels criteris d'Amsterdam i de Bethesda. Si bé és cert que aquests criteris clínics tenien una gran sensibilitat i permetien identificar molts casos de CCR derivats de la síndrome de Lynch, eren criteris massa complexos. D'aquesta manera, es va desenvolupar una eina senzilla d'avaluació del risc de càncer colorectal de tres preguntes. Quan la resposta a les tres preguntes era "sí", l'eina identificava correctament el 95% d'individus amb mutacions en la línia germinal de gens que causen la Síndrome de Lynch.

- **Models computacionals:** els diversos models de predicció clínica ajuden a determinar el risc individual de desenvolupar la Síndrome de Lynch, ja que utilitzen dades personals (sexe, edat...) i antecedents familiars de càncer colorectal i endometrial (edat de diagnòstic, resultats de proves moleculars per als gens MMR...). D'entre tots els mecanismes d'identificació de la Síndrome de Lynch, els models de predicció són els que presenten més sensibilitat i precisió.

²¹ Model computacional: consisteix en l'ús de computadores per a simular i estudiar sistemes complexos utilitzant les matemàtiques, la física i la informàtica. Conté diverses variables que caracteritzen el sistema estudiat.

- **Model de predicció MMR:** utilitza dades personals, la localització del tumor i les relacions familiars per identificar la Síndrome de Lynch.
 - **Model MMR pro:** fa servir proves moleculars per identificar mutacions en els gens germinals dels gens de reparació del DNA o *mismatch repair*. També indica la possibilitat i el risc de desenvolupar càncer en altres individus no afectats. És el model més específic.
 - **Model PREMM:** és el model que presenta una major sensibilitat, però que presenta una especificitat menor en comparació amb la resta de models. Es caracteritza per l'ús de dades històriques i familiars d'altres càncers relacionats amb la Síndrome de Lynch.
- **Proves tumorals:** aquestes proves es poden fer a partir de mostres de resecció quirúrgica o biòpsies de càncer colorectal o endometrial.
- **Proves d'Inestabilitat de Microsatèl·lits:** són proves tumorals amb una especificitat del 90% i una sensibilitat per diagnosticar la Síndrome de Lynch d'un 85%.
 - **Proves immunohistoquímiques:** són proves tumorals que tenen per objectiu la detecció d'evidències de la manca d'expressió del gen MMR. Tenen una especificitat del 89% i una sensibilitat del 83%.



Il·lustració 24. Inestabilitat de microsatèl·lits. NOTA: Les fletxes en els electroforogrames indiquen les diferències entre el teixit sa i el teixit tumoral.

FONT: ORTIZ, César et al. *Inestabilidad de microsatélites en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal*.

La precisió d'aquest tipus de prova depèn de l'habilitat del laboratori realitzant les proves, el que fa que aquest tipus de prova es faci en laboratoris reconeguts amb controls d'alta qualitat.

Cal destacar que encara que ambdues proves tumorals presenten una taxa elevada d'especificitat i de sensibilitat, aquesta disminueix amb l'augment de l'edat.

- **Proves universals:** aquestes són les proves menys bones i sensibles. Tenen per objectiu la identificació de les persones d'alt risc mitjançant la prova de tots els tumors de càncer colorectal, a la recerca de les característiques moleculars que suggereixen la Síndrome de Lynch.

5.4.2.1.2. Gestió

Anteriorment, hem vist que els pacients desenvolupen càncer colorectal i Síndrome de Lynch en edats primerenques. Aquest fet dificulta la detecció de les famílies amb Síndrome de Lynch, ja que seguint els criteris d'Amsterdam i de Bethesda, les mutacions dels gens MMR només es detecten en fins a un 80% de casos.

El *screening* és una estratègia aplicada per la detecció precoç de malalties, que permet conèixer la possible prevalença d'una malaltia que afecta una població.

S'ha demostrat que el *screening* redueix la taxa d'individus que desenvolupen càncer colorectal en famílies amb càncer colorectal hereditari.



Il·lustració 25. Prova de sang oculta en mostres fecals. NOTA: tipus de prova utilitzada en screening.
FONT: LabMedica. *Prueba de sangre oculta en heces por triplicado es mejor que una sola sigmoidoscopia para la detección de CCR.*

L'actual algoritme per realitzar el diagnòstic de la síndrome de Lynch implica d'una banda complir amb els criteris de Bethesda, i d'altra banda realitzar les proves de

detecció d'Inestabilitat de Microsatèl·lits i d'expressió immunohistoquímica del MMR (*mismatch repair*) corresponents. La majoria d'investigadors consideren que aquestes proves ajuden a tenir una major precisió en la identificació dels individus portadors de mutacions en els gens de MMR. Aquestes recomanacions s'han incorporat en l'actualització de les directrius de la NCCN (*The National Comprehensive Cancer Network*, en anglès) per l'avaluació de riscos genètics/familiars.

5.5. Patogènesi molecular

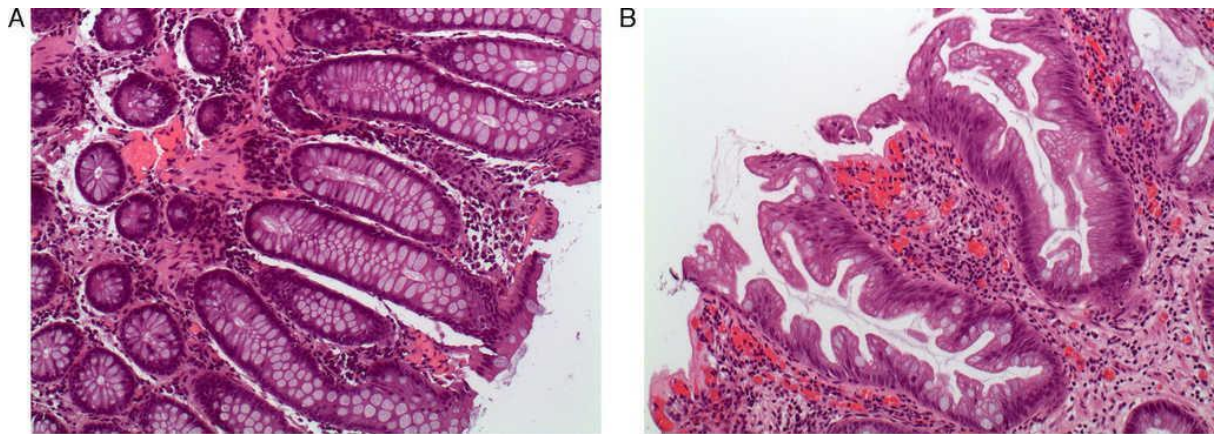
La Síndrome de Lynch s'origina a partir d'un pòlip, que evoluciona a un pòlip neoplàstic que acaba resultant en un càncer colorectal. En la majoria dels casos, la cèl·lula originària, a partir de la qual es desenvolupa el tumor, és una cèl·lula mare o una cèl·lula pluripotent. Quan aquesta cèl·lula es divideix de forma descontrolada i creix de forma invasiva, es produeix una acumulació de mutacions genètiques i epigenètiques²², que acaben per inactivar els gens supressors de tumors, i activant els oncogens.

A partir d'aquest fet, podem dividir les vies principals de lesions precursors en dos grups:

- **La via tradicional adenoma-carcinoma:** es desenvolupa després d'una mutació en el gen APC, seguida de l'activació del gen *Ras* (tipus d'oncogen).
- **La via de la neoplàsia serrada:** moltes vegades, els pòlips serrats passen desapercebuts, ja que es troben engrossits i presenten ramificacions.

La Síndrome de Lynch pot afectar tant la banda dreta com la banda esquerra del còlon. Les característiques moleculars, embriològiques, biològiques i anatòmiques varien segons la zona afectada. Per tant, la lateralitat és un factor que cal tenir en compte en l'estudi del càncer colorectal, ja que pot augmentar la metàstasi.

²² Epigenètica: estudi dels canvis que activen o inactiven els gens, sense canviar la seqüència del DNA, a causa de la edat i de la exposició a factors ambientals. Aquests canvis modifiquen el risc de patir determinades malalties, i de vegades són transmesos de pares a fills.



Cir Esp. 2013;91:141-8

Il·lustració 26. Neoplàsia serrada o síndrome de poliposi serrada. FONT: Semantic Scholar. Serrated polyps and serrated polyposis syndrome.

5.6. Seguiment i estadificació

El concepte d'estadificació és essencial i és el factor predictor més fort per determinar la supervivència dels pacients al càncer colorectal. La descripció correcta del càncer és fonamental per decidir quin és el tractament adequat per cada pacient i per poder valorar el pronòstic de la malaltia.

L'estadificació o estadiatge es refereix a l'estudi de la dimensió i l'extensió del tumor. És a dir, consisteix a avaluar la gravetat del càncer i les seves possibles complicacions i realitzar un pronòstic a partir de l'estudi del volum, la ubicació i l'extensió del tumor que s'estudia. Gràcies a l'estadiatge, els metges poden dissenyar un millor pla de tractament, adaptant-se a les característiques del tumor del pacient.

Aquest estudi es basa en el sistema **TNM**, que avalua la grandària del tumor i la invasió a estructures contigües (T), estudia l'extensió del càncer als ganglis limfàtics propers (N) i analitza si el càncer ha fet metàstasi o no (M). Aquestes sigles solen anar acompanyades de números, que donen més detalls sobre el càncer.

L'estadiatge també es pot descriure amb números romans:

- **Estadi 0:** el tumor encara no es considera maligne, ja que no ha fet metàstasi.
- **Estadi I, II i III:** el tumor passa a ser maligne i ha fet metàstasi. El grau d'extensió de la neoplàsia als teixits adjacents augmenta com més gran és el nombre.
- **Estadi IV:** situació en què el tumor ha fet metàstasi a parts molt llunyanes del teixit d'origen.

A partir d'aquesta classificació i de l'anteriorment mencionada, el metge és capaç de dissenyar un pla de tractament que s'ajusta a la situació de cada pacient, i pot realitzar un pronòstic que avaluï la gravetat del càncer i les possibilitats de sobreviure que té el pacient.

En el cas de la Síndrome de Lynch, la importància de l'estadiatge és clarament visible, ja que aquest permet reduir la mortalitat del càncer colorectal en un 65%. L'estadiatge també inclou una terminologia que permet identificar la localització de la neoplàsia i el grau de metàstasi:

- **In situ:** el tumor encara és benigne, ja que no ha fet metàstasi.
- **Localitzat:** el tumor passa a ser maligne, però tampoc fa metàstasi, sinó que es manté en el teixit d'origen.
- **Regional:** el tumor ha fet metàstasi a teixits, òrgans i ganglis limfàtics adjacents.
- **Distant:** el tumor s'ha estès a zones distants del cos.
- **Estadiatge desconegut:** en aquest estat, no es disposa de suficient informació per definir l'estat concret del tumor.

5.7. Diagnòstic

A partir de l'estadiatge i les dades obtingudes de les proves d'Inestabilitat de Microsatèl·lits i les proves immunohistoquímiques, el metge encara no pot diagnosticar la Síndrome de Lynch amb total certesa. Encara ha d'observar els símptomes clínics que presenta el pacient, ha de fer una endoscòpia per assegurar la presència dels pòlips característics al còlon, ha de fer un estudi d'imatge per analitzar les característiques morfològiques d'aquests pòlips i, finalment, ha de recórrer al laboratori i a l'Anatomia Patològica, per tal de fer un diagnòstic adequat i concret.

5.7.1. Símptomes clínics

Els símptomes clínics de la Síndrome de Lynch no són massa aclaridors pel que fa al diagnòstic de la malaltia. Normalment, en els estadis menys avançats, la Síndrome de Lynch, en termes generals, és una malaltia asimptomàtica. En els casos en què el pacient presenta el símptoma més comú; el sagnat rectal, no es pot distingir a simple vista si es tracta d'un tumor maligne o benigne, ja que els dos presenten la mateixa gamma àmplia de símptomes.

Alguns d'aquests són:

- Hemorràgia rectal oculta o manifesta
- Pèrdua de pes inexplicable
- Canvis en hàbits intestinals
- Anèmia
- Dolor abdominal

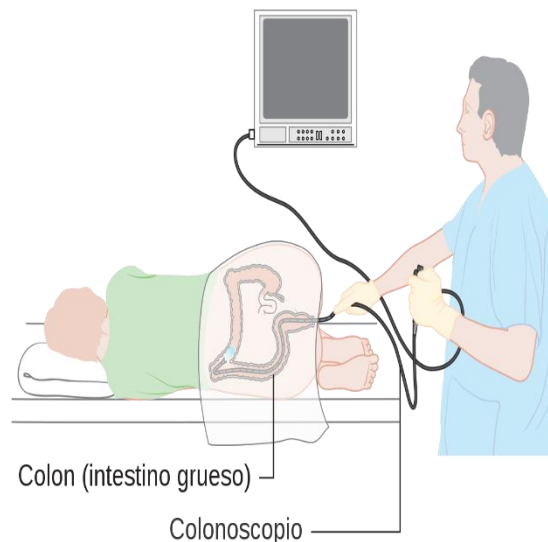


Il·lustració 27. El dolor abdominal. NOTA: un dels símptomes clínics més freqüents del càncer colorectal.
FONT: Nuevoperiódico. Anemia, dolor abdominal...Signos de riesgo cáncer de colon. HealthComedy

En aquests casos, el pacient s'hauria de sotmetre a una colonoscòpia per determinar el risc d'aquest tumor i la seva benignitat o malignitat.

5.7.2. Endoscòpia

L'endoscòpia és un procediment mitjançant el qual el metge pot observar l'interior del cos del pacient, tot utilitzant un endoscopi o tub visor. Aquest instrument permet veure l'interior dels òrgans gràcies a la càmera que tenen adherida a un tub llarg i fi. Les endoscòpies solen utilitzar-se a més a més en les cirurgies de difícil accés i en l'extirpació dels pòlips de còlon.



Il·lustració 28. Procés d'una colonoscòpia.
FONT: Cancer Research UK. Diagram showing a colonoscopy.

Existeix una gran varietat d'endoscòpies, segons els òrgans que permeten observar. En el cas del càncer colorectal, aquesta endoscòpia s'anomena colonoscòpia, i permet observar l'intestí gros.

En aquest cas, és molt senzill identificar els pòlips avançats al còlon utilitzant una colonoscòpia. Això varia quan la colonoscòpia es fa en un pacient que no ha desenvolupat molts pòlips o que es troba en un estadi en què els pòlips presents al còlon semblen lesions esporàdiques. La detecció d'aquests pòlips que semblen inofensius requereix una inspecció acurada i completa de la mucosa per part del metge, per tal d'assegurar-se que aquests pòlips no són benignes.

Les endoscòpies han estat una eina molt útil en el diagnòstic del càncer colorectal, i recentment s'utilitzen per establir un control de qualitat per a la colonoscòpia.

5.7.3. Estudis d'imatge

En aquest cas, es fa servir una versió més "avançada" de l'endoscòpia per diagnosticar el càncer colorectal. Els metges fan ús d'un endoscopi que travessa el còlon i els permet observar el que passa a l'interior dels òrgans. Aquestes imatges són complementades amb imatges del còlon fetes mitjançant tomografia computada (CT). En el cas del càncer colorectal, aquesta eina de diagnòstic s'anomena colonoscòpia virtual o colonografia virtual, i permet obtenir imatges del còlon que posteriorment seran interpretades per un radiòleg.

La colonografia per CT és una tècnica que va ser primerament descrita en 1993-1994, que consisteix a omplir el còlon d'aire o de diòxid de carboni mitjançant un tub que s'introdueix al recte. Seguidament, el pacient ha d'adoptar diverses posicions per realitzar l'exploració de CT i obtenir unes imatges netes.

Normalment és una tècnica que s'utilitza per complementar una colonoscòpia incompleta o inadequada, per tal d'identificar els pòlips característics del càncer de còlon. Cada cop s'utilitza més, ja que permet observar amb claredat els pòlips del còlon i identificar-los segons la seva benignitat o malignitat, encara que el seu paper per a l'estudi i avaluació de la malaltia en els casos més avançats encara és en debat.

5.7.4. Laboratori

Pel que fa a les proves de laboratori, les més recomanades són les proves de sang completes i les concentracions de l'antigen carcinoembrionari.

L'antigen carcinoembrionari o CEA és una proteïna que podem trobar a diversos teixits quan el fetus es troba en fase de desenvolupament. En el moment en què el nadó neix, la concentració d'antigen carcinoembrionari és molt baixa, igual que en els adults. Normalment, es poden trobar petites quantitats d'aquest antigen a la sang, i un augment en la seva concentració podria estar relacionat amb el desenvolupament d'algun tipus de càncer.

Per tant, podem dir que el CEA és un marcador tumoral²³, ja que ens indica la presència de càncer en una persona. Inicialment, es va pensar que aquesta proteïna només detectava el càncer colorectal, però s'ha demostrat que també és efectiva per la detecció precoç d'altres tipus de càncers.



Il·lustració 29. Prova de concentració de CEA.

FONT: Lalpathlabs. *What is carcinoembryonic Antigen Test (CEA)?* Dr. Lal

El CEA ens permet establir un pronòstic i realitzar l'estadiatge del càncer, però d'una altra banda, ens permet saber si encara queda massa tumoral després de sotmetre un pacient a un tractament concret. Per tant, la prova per determinar la concentració de l'antigen carcinoembrionari pot tant ajudar-nos a pronosticar un càncer, com a indicar-nos malaltia residual²⁴.

5.7.5. Patologia

Com bé s'ha destacat a l'inici d'aquesta investigació, la patologia és la branca de la medicina que estudia els trastorns anatòmics i fisiològics dels teixits i dels òrgans malalts, així com els símptomes i els signes a través dels quals es manifesten les malalties i les causes que les produeixen.

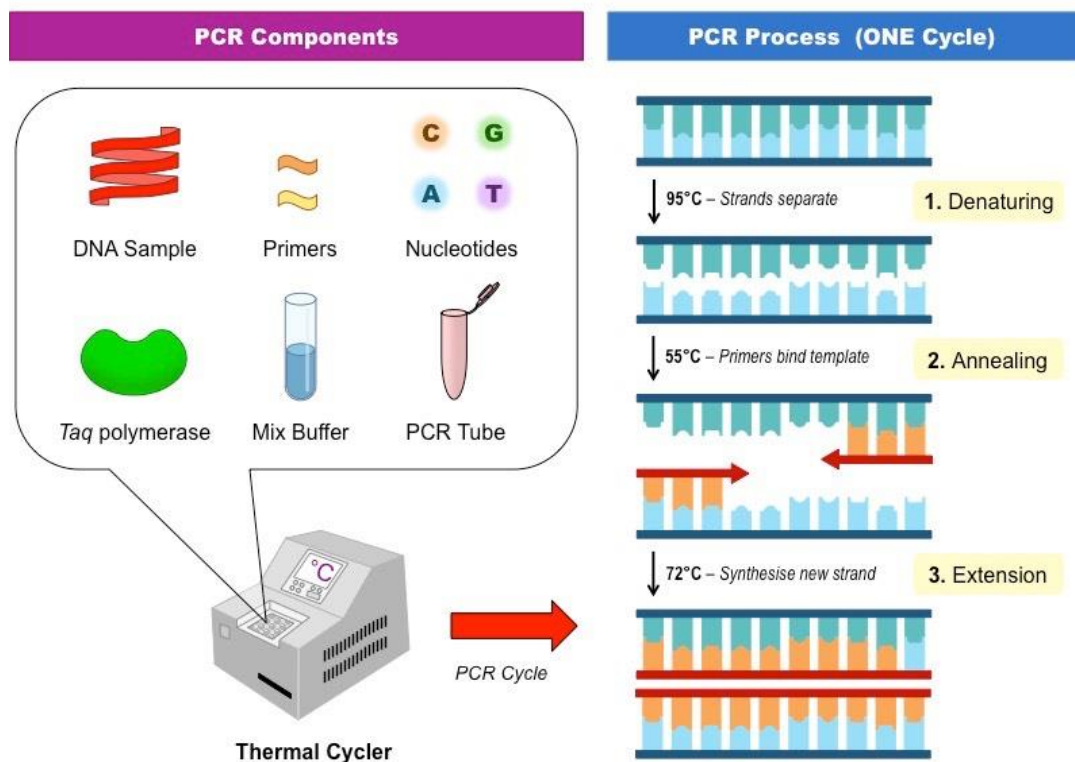
²³ Marcador tumoral: substàncies que les cèl·lules canceroses o les cèl·lules normals produeixen en resposta al càncer en el cos.

²⁴ Malaltia residual: indica la presència de cèl·lules malignes després d'haver rebut un tractament neoadjuvant, és a dir, que després de la cirurgia el càncer no s'ha eliminat de forma definitiva i necessita un tractament posterior.

En aquest cas, la histologia continua sent la base per establir una pauta en l'estadiatge del càncer, en la classificació histològica, en l'avaluació de lesions i invasions segons l'òrgan afectat, en les proves de desajust...

Per tant, podem dir que la patologia és essencial en el diagnòstic del càncer colorectal, ja que engloba la resta de tècniques pel diagnòstic mencionades anteriorment. A més d'estar implicada en la realització de proves per identificar la síndrome de Lynch, la patologia estudia les diferències en el còlon i el recte segons el costat afectat pel tumor maligne, i estudia l'heterogeneïtat i els canvis que s'observen en els pacients amb càncer colorectal, cosa que permet que avancin les tècniques de pronòstic i diagnòstic precoç.

En els laboratoris de patologia, els patòlegs s'encarreguen de realitzar proves histoquímiques per avaluar la Inestabilitat de Microsatèl·lits a través de les PCR. D'aquesta manera, a més de realitzar un diagnòstic de la malaltia, avaluen les mutacions en els gens responsables de la proliferació, l'apoptosi i l'angiogènesi, factors imprescindibles per realitzar un tractament adaptat a les condicions de cada pacient.



II·lustració 30. Procés de la prova de PCR per detectar el càncer. FONT: BioNinja. PCR Understanding.

El paper dels patòlegs en el diagnòstic del càncer colorectal és notori, ja que tenen un paper essencial en la detecció de marcadors pronòstics i predictius en el tractament del càncer colorectal.

5.8. Gestió del càncer colorectal hereditari

En el càncer colorectal, el cribratge²⁵ de famílies amb càncer colorectal hereditari no associat a poliposi és essencial, ja que contribueix a l'augment de la supervivència dels individus d'alt risc. Un estudi realitzat a Finlàndia va demostrar que després de quinze anys de seguiment, el cribratge va permetre reduir la mortalitat del càncer colorectal en un 65% en aquestes famílies estudiades.²⁶

És, per tant, essencial identificar els individus amb càncer colorectal hereditari no associat a poliposi mitjançant el cribratge, ja que això no implica només un benefici individual, sinó un benefici per tots els familiars, ja que redueix la mortalitat i té unes implicacions terapèutiques que poden ser imprescindibles en el posterior tractament d'aquesta malaltia.

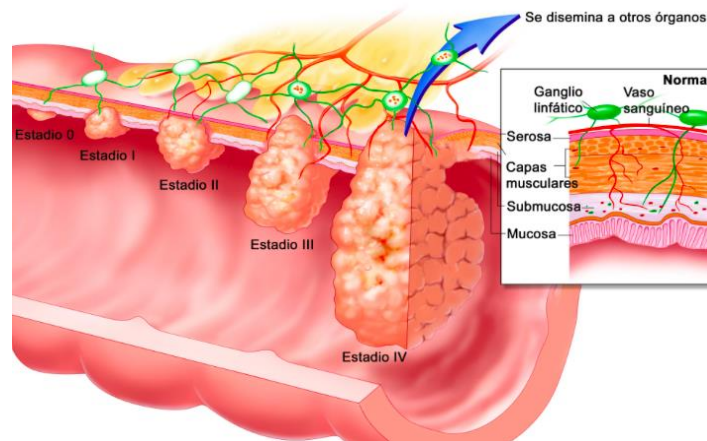
5.8.1. Tractament endoscòpic

El tractament endoscòpic és, segons l'opinió de la majoria de metges, el tractament més segur i menys costós per tractar els pacients que presenten càncer colorectal.

Partint de les característiques dels pòlips que es desenvolupen al còlon i de la seva capacitat d'esdevenir malignes de forma progressiva, el tractament endoscòpic permet ressecat aquests pòlips malignes endoscòpicament, permetent al patòleg una avaluació precisa de les característiques d'alt risc. La resecció endoscòpica és una tècnica que s'utilitza normalment en els casos en què hi ha sospita d'invasió de la mucosa superficial, i consisteix a extirpar lesions localitzades en el còlon i recte en "blocs", és a dir, en una sola peça.

²⁵ Cribratge: estratègia utilitzada en una població per detectar una malaltia en els individus sense signes o símptomes d'aquesta malaltia.

²⁶ Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al. *Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary non polyposis colorectal cancer*. Gastroenterology 2000; 118:829-34).



II-lustració 31. Resecció endoscòpica en càncer colorectal, segons l'estadi en què es troba.

FONT: Revista LVR. *La resección endoscópica en cáncer de colon.*

Aquesta tècnica sol utilitzar-se de forma ambulatoria, ja que no requereix l'ingrés del pacient en un hospital, i és una tècnica eficaç, que permet extirpar per complet els tumors, evitant la progressió dels mateixos i la cirurgia.

Inicialment, es realitza una injecció per tal de separar la capa de la mucosa de la capa muscular de l'òrgan afectat. Seguidament, el metge procedeix a extirpar la lesió utilitzant un dispositiu electrònic i en blocs.

Quan l'extirpació ha finalitzat, el metge recupera els fragments de teixit que s'han extret per tal d'estudiar-los histològicament.

5.8.2. Tractament quirúrgic

El tractament quirúrgic és la pedra angular del tractament amb intenció curativa. En el cas del càncer colorectal, la cirurgia és normalment el principal tractament en estadis primerencs.

Segons l'estadiatge, el pacient ha de sotmetre's a una cirurgia diferent, i a una preparació preoperatòria diferent. Cal destacar que la cirurgia per al càncer colorectal és la més complexa, a causa de la complicada accessibilitat i la intrincada anatomia de la pelvis.

Normalment, els pacients que es troben en una fase del càncer inicial, poden extirpar els tumors durant una colonoscòpia:

- **Polipectomia:** tècnica que s'utilitza per extirpar el càncer que forma part exclusivament del pòlip.
- **Escissió local:** tècnica més complexa que s'utilitza per extirpar el tumor conjuntament amb una petita quantitat de teixit sa.

- **Colectomia:** tècnica que consisteix a extirpar tot el còlon o part d'aquest. Sol utilitzar-se en casos de Poliposi Adenomatosa Familiar, o per extirpar els ganglis limfàtics propers.

5.8.3. Radioteràpia

El tractament amb radioteràpia consisteix a utilitzar raigs per destruir les cèl·lules canceroses. És una tècnica que pot ser utilitzada tant després de la cirurgia com abans d'aquesta.

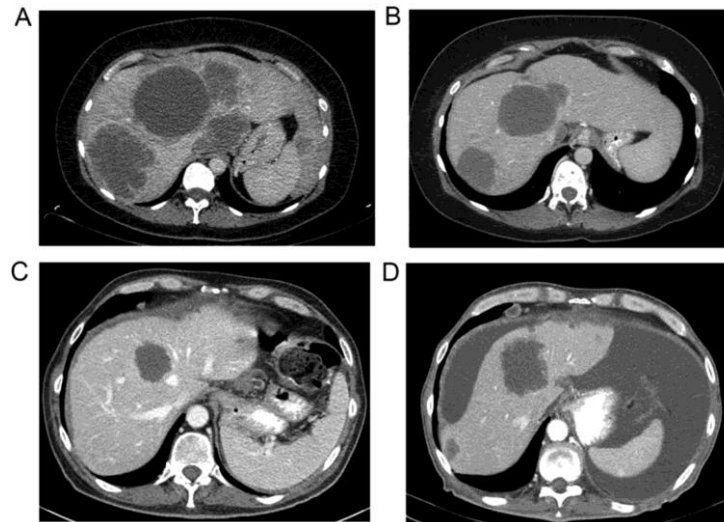
Diversos estudis han demostrat que l'ús de radioteràpia preoperatòria en el tractament del càncer colorectal contribueix a reduir el risc de recurrència local, cosa que permet assegurar que no hi haurà una reincidència de la malaltia o una sobtada proliferació de les cèl·lules canceroses.²⁷

- **Radioteràpia interna:** tècnica que consisteix a introduir una font radioactiva a l'interior del recte, dins o a l'interior del tumor, per tal que els teixits adjacents no quedin afectats per la radiació.
 - **Radioteràpia interna intersticial:** tècnica que consisteix a introduir un tub en el recte directament en el tumor. Posteriorment, s'introdueixen partícules radioactives en el tub durant un curt període de temps.
 - **Radioteràpia interna endocavitària:** tècnica que consisteix a introduir un petit dispositiu en el recte a través de l'anus per administrar radiació d'alta intensitat durant un període de temps mitjà.
- **Radioteràpia de rajos externs:** aquesta tècnica consisteix a exposar la zona exterior del cos en què es troba el càncer, com una radiologia, a una radiació intensa.
- **Radioembolització:** és una tècnica que combina la radioteràpia i l'embolització²⁸ per eliminar les cèl·lules canceroses del còlon. Consisteix a introduir una substància radioactiva als vasos sanguinis que alimenten el tumor, per tal de

²⁷ Ma B, Gao P, Wang H, et al. *What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients.* Int J Cancer 2017; 141: 1052–65.

²⁸ Embolització: procediment en què s'utilitzen partícules per impedir el flux en un vas sanguini. Es pot utilitzar per aturar el sagnat o per prevenir el flux de sang a un tumor o àrea de teixit anormal.

bloquejar el subministrament de sang, i donar una alta dosi de radiació al tumor, mentre s'evitala resta de teixits adjacents.



II·lustració 32. Radioembolització pel tractament del càncer colorectal.

FONT: E. Janowski, O. Timofeeva, S. Chasovskikh, M. Goldberg, A. Kim, F. Banovac, D. Pang, A. Dritschilo, K. Unger. Spandidos Publications. Oncology reports. Yttrium-90 radioembolization for colorectal cancer liver metastasis in KRAS wild-type and mutant patients: Clinical and ccfDNA studies.

5.9. Prevenció

Tant si el càncer colorectal es diagnostica en estadis avançats com en estadis més primerencs, els efectes que té sobre la salut són visibles i afecten la qualitat de vida de l'individu tant directament com indirectament.

Deixant de banda els símptomes clínics més habituals, la quimioteràpia²⁹ també pot reduir la qualitat de vida dels pacients, ja que aquesta malaltia sol estar associada a efectes adversos específics i diverses complicacions.

Per tant, la prevenció del càncer colorectal és un pas important, i es divideix en subfases, segons el grau de prevenció: prevenció primària, secundària i terciària.

5.9.1. Prevenció primària

Aquest grau de prevenció és el que s'utilitza per prevenir el desenvolupament del càncer colorectal, i consisteix en una modificació en l'estil de vida i els hàbits alimentaris.

²⁹ Quimioteràpia: ús de fàrmacs per destruir les cèl·lules canceroses, en tant que actua frenant la proliferació descontrolada de les cèl·lules anormals.

Algunes de les recomanacions dels especialistes són: deixar de fumar, seguir una dieta sana i regulada, fer exercici físic diari, consumir llet sencera, fruites fresques, verdures, calci i fibra. Encara que a primera vista semblin punts obvis i senzills, poden tenir un impacte significatiu en la reducció de les probabilitats de desenvolupar algun d'aquests càncers.

Tots els hàbits mencionats anteriorment tenen un major impacte en els càncers que es desenvolupen de forma esporàdica. En el cas de persones que pateixen la Síndrome de Lynch o altres trastorns hereditaris relacionats amb el càncer colorectal, s'ha demostrat que la ingesta d'aspirina en dosis baixes pot ser una via de prevenció primària en els pacients amb una predisposició hereditària definida.

5.9.2. Prevenció secundària

En el cas de la prevenció secundària, l'objectiu que persegueix és el de detectar la presència de pòlips adenomatosos relacionats amb el càncer colorectal de forma precoç, abans que apareguin els símptomes clínics característics.

En aquest grau de prevenció trobem el cribratge, que té per objectiu la localització dels casos precoços de càncer colorectal per la posterior extirpació dels pòlips derivats de la proliferació descontrolada de les cèl·lules del còlon.

El cribratge consisteix a realitzar una prova per detectar restes no visibles de sang en la femta, que normalment són un indicatiu de la presència de càncer colorectal, en una població de risc mitjà. Els individus que després de la prova siguin sospitosos de presentar pòlips en el recte, seran derivats a una colonoscòpia, per determinar amb exactitud la presència de càncer colorectal.

Entre d'altres factors, la participació dels individus en el cribratge depèn del risc de complicacions de la prova que es vulgui realitzar, els costos, la classe socioeconòmica i les creences culturals de la població d'individus seleccionada.

5.9.3. Prevenció terciària

La prevenció terciària o fase de vigilància, té per objectiu observar la condició dels pacients amb càncer colorectal en les fases posteriors al tractament, per tal de fer un seguiment de l'evolució de la malaltia i determinar la possibilitat de patir possibles complicacions.

Aquesta fase pretén evitar les conseqüències que comporta el desenvolupament de pòlips al còlon i recte, tot fent un seguiment mitjançant colonoscòpies. D'una altra banda, aquesta fase de prevenció pretén detectar precoçment l'aparició de nous pòlips, tot seguint les mateixes bases que les utilitzades a la prevenció primària.

6. LABORATORI D'ANATOMIA PATOLÒGICA

6.1. Descripció del Laboratori d'Anatomia Patològica

Per tal d'entendre el funcionament de la realització de les proves d'Anatomia Patològica, cal tenir en compte l'estructura i el funcionament d'un laboratori d'aquest servei. D'aquesta manera, a partir de l'estructura del servei, els recursos humans i materials dels quals disposa, les normes generals del servei i els seus protocols, es pot arribar a entendre millor el pla de treball que s'aplica en els laboratoris d'aquesta especialitat.

La utilitat del servei d'Anatomia Patològica comprèn diferents nivells, ja que s'encarrega tant del diagnòstic i l'estudi de la patologia de les lesions, com dels processos que condueixen al desenvolupament d'aquestes lesions. Per tant, això també influirà en l'estructura del servei.



Il·lustració 33. Taula de tall.

FONT: ICSA. Así ha quedado Anatomía Patológica.

En aquest cas, descriuré el laboratori d'Anatomia Patològica de l'Hospital Vall d'Hebron a Barcelona, on he realitzat un petit rotatori de tres dies. Aquest és l'hospital amb el servei d'Anatomia Patològica més important de tots els hospitals públics de Catalunya, i és considerat centre de referència, ja que rep les patologies més complexes i especialitzades de totes les àrees clíniques i quirúrgiques.

Aquest nivell de complexitat fa que el servei estigui dotat de professionals i material essencial per a la realització d'autòpsies, biòpsies, biòpsies intraoperatòries, citologies, etc., com d'una Unitat de Microscopia i un Laboratori de Patologia Molecular, per implementar proves moleculars que poden determinar dianes terapèutiques.

Pel que fa al Laboratori, disposa d'una secció especialitzada en la recepció de mostres, una sala de tallat, el laboratori general, despatxos mèdics i despatxos citotècnics. El servei s'organitza seguint unes pautes d'entrada per tal de facilitar tant la recepció i la posterior circulació de les mostres, com la identificació de les mateixes dins el laboratori.

Per tant, quan es rep una mostra, es registra i es porta al laboratori general. Un cop al laboratori, cada mostra serà dirigida a l'àrea diferenciada corresponent, que pot ser la secció d'histologia, de citologia, a la sala de talls, la secció immunohistoquímica...

El material de què disposa el servei es classifica segons l'àrea en què serà utilitzat. Són essencials les estacions d'inclusió, els processadors automàtics de teixits, taules de tallat, tenyidors automàtics i manuals, microscopis òptics convencionals i de fluorescència, Sistema Macropath per a la macrofotografia de les mostres...

6.2. Proves que s'hi realitzen

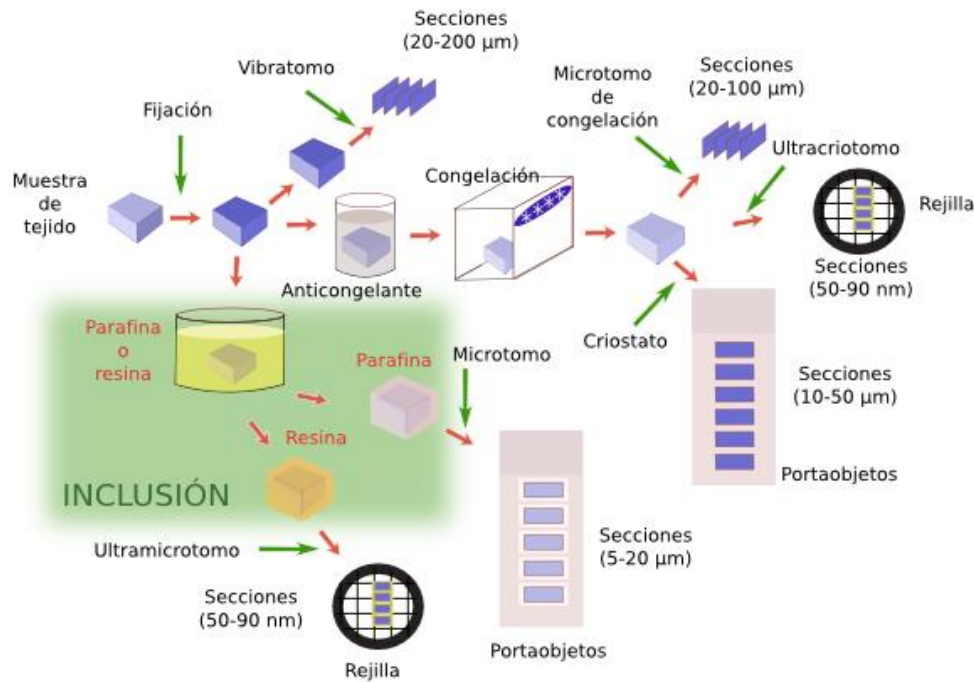
Tal com s'ha mencionat anteriorment, el paper del patòleg és el de processar mostres de biòpsia i citologia, per al seu posterior examen microscòpic i per la seva posterior interpretació i diagnòstic.

Per poder realitzar estudis amb microscopi, cal que les mostres analitzades tant de biòpsies, citologies o peces quirúrgiques siguin tallades en talls molt fins, d'entre 3 i 6 micres i siguin fixades.

Quan un teixit és extret del seu organisme, es veu afectat per dos tipus de processos degradatius; la putrefacció, impulsada per l'acció bacteriana, i l'autòlisi o autodigestió, un procés en el qual el teixit s'autodestruïx per l'acció d'enzims.

La importància de la fixació es troba en el fet que ajuda a preservar les característiques morfològiques i moleculars del teixit al màxim possible, per tal de poder observar-les correctament al microscopi. La fixació evita que s'esdevinguin aquests dos tipus de processos degradatius, ja que evita que els bacteris puguin atacar i destruir el teixit, i ajuden a evitar la reducció del volum del teixit, que pot afectar la morfologia d'aquest.

Un cop fixat el teixit, es poden fer talls o "blocs" per observar-los al microscopi. Per tal de poder fer aquests talls, els teixits s'han d'endurir, mitjançant un procés d'inclusió o de congelació.



Il·lustració 34. Tècniques histològiques.

FONT: Megías M, Molist P, Pombal MA. 2019. *Atlas de histología vegetal y animal. Técnicas histológicas.*

6.2.1. Inclusió

El mètode de la inclusió és el mètode més utilitzat per endurir els teixits, ja que ajuda a preservar les mostres durant llargs períodes de temps. Aquest mètode consisteix en exposar la mostra a substàncies líquides que es refreden i solidifiquen, mantenint així les característiques del teixit que s'estudia.

El procés que s'utilitza més habitualment és la inclusió en parafina, que consisteix a substituir l'aigua dels teixits per parafina líquida calenta, que un cop refredada, solidifica i manté el teixit intacte. Aquest mètode es realitza en dos passos; la deshidratació, que consisteix a eliminar l'aigua del teixit i substituir-la per alcohol, i l'aclariment, que consisteix en la posterior substitució de l'alcohol per toluè o xilè, que són solubles en parafina.

Finalment, se substitueix el toluè o el xilè per parafina i s'introdueix el teixit en un motlle amb parafina líquida, que permetrà obtenir els blocs de parafina a partir dels quals es realitzaran els talls.

Cal destacar, però, que la inclusió en parafina s'utilitza quan es volen fer seccions per observar-les al microscopi òptic. En el cas de les observacions amb microscopi electrònic, se sol canviar la parafina per resines.



II·lustració 35. Blocs de parafina d'una colectomia.

FONT: elaboració pròpia.

6.2.2. Congelació

Tal com indica el seu propi nom, la congelació consisteix a sotmetre el teixit que es vol estudiar a temperatures baixes per poder obtenir seccions d'aproximadament 50 micres. Coneixent els danys que es poden produir durant els processos de congelació, com la formació de cristalls de gel, s'utilitzen anticongelants, que eviten aquests possibles danys, o s'opta per una congelació ràpida amb nitrogen líquid. Aquesta congelació ràpida no evita que es formin cristalls de gel que foradin el teixit, però ajuda a disminuir les dimensions dels cristalls formats i, per tant, disminueix els danys produïts al teixit.

6.2.3. Reacció en cadena de la polimerasa (PCR)

La reacció en cadena de la polimerasa o PCR és la tècnica de detecció de mutacions en el DNA per excel·lència. Aquesta tècnica permet amplificar segments seleccionats de DNA per a la seva anàlisi. La reacció química que es produeix en aquesta prova permet utilitzar encebadors³⁰ o petites seqüències de DNA per amplificar la secció del

³⁰ Encebador: seqüència curta de DNA de cadena simple que s'utilitza en una reacció en cadena de la polimerasa (PCR), per tal d'hibridar amb el DNA la mostra estudiada i poder definir la regió del DNA que serà amplificada.

genoma que es vol estudiar. Un cop localitzada la zona que es vol investigar, es provoca un augment i una disminució en la temperatura de la mostra. Aquests canvis sobtats en la temperatura, permeten que l'enzim de replicació del DNA dupliqui la seqüència. D'aquesta manera, s'aconsegueix replicar milions de còpies que permetran estudiar la molècula del DNA en profunditat en el laboratori.

Pel que fa a l'estudi del càncer colorectal hereditari, la PCR és una tècnica clau en la identificació de mutacions al material genètic.

PART PRÀCTICA

1. INTRODUCCIÓ

Tal com s'ha especificat anteriorment, les hipòtesis d'aquesta investigació estan relacionades amb els casos de càncer colorectal diagnosticats a l'hospital Vall d'Hebron de Barcelona, en els darrers tres anys.

Per tal de comprovar la primera hipòtesi, es farà una anàlisi de les dades dels darrers tres anys, per determinar la quantitat de casos de càncer colorectal diagnosticats amb indicis d'Inestabilitat de Microsatèl·lits (MSI).

Gràcies a les dades facilitades per la Cap de Secció de Patologia Quirúrgica i Autòpsies de l'Hospital Vall d'Hebron, s'analitzarà el llistat del cribratge fet sobre el tumor parafinat de pacients durant el període 2018-2021, i es podrà observar el resultat de les tècniques d'immunohistoquímica i PCR, i la incidència de la pandèmia en la quantitat de proves realitzades.

Pel que fa a la part pràctica que es realitzarà en l'àmbit hospitalari, es realitzarà una estada a l'Hospital Vall d'Hebron, en el servei d'Anatomia Patològica. En aquesta estada, es valorarà el maneig de la mostra tissular en el diagnòstic i tractament del càncer colorectal.

Durant aquesta estada, s'intentarà conèixer el processament, la inclusió i l'estudi histològic de les biòpsies i el processament macroscòpic i l'adequada inclusió de les peces de resecció del càncer de còlon pel seu tractament i estadificació.

D'aquesta manera, es podrà observar i conèixer l'especialitat d'Anatomia Patològica i el treball que fa un patòleg en l'àmbit hospitalari.

Finalment, es realitzarà una recerca d'informació en llibres i articles per redactar un informe de les pràctiques realitzades a l'hospital.

2. ESTADA A LA UAB

2.1. Descripció de l'estada al Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Vall d'Hebron

En tant que la part pràctica d'aquesta recerca i les seves hipòtesis es fomenten en el treball i les tasques desenvolupades als laboratoris d'Anatomia Patològica, el Programa Argó em va facilitar una estada de tres dies al Servei d'Anatomia Patològica de l'hospital Vall d'Hebron a Barcelona, guiada per la Cap Secció de Patologia Quirúrgica i Autòpsies, Inés de Torres.

A partir de l'estada al Servei, es poden complir els objectius inicials de poder conèixer el processament de les biòpsies i el treball que desenvolupa un metge patòleg en l'àmbit hospitalari.

Les activitats realitzades durant l'estada en aquest servei han estat guiades per la Cap de Secció i pels tres residents de l'hospital.

Durant tota l'estada vaig tenir accés als documents diagnòstics i de cribatge per fer l'estudi de la incidència del confinament en el nombre de casos estudiats i per observar les característiques i peculiaritats morfològiques de cada pacient.

També vaig ser partícip de les discussions del diagnòstic de pacients entre els metges de la planta, i vaig poder seguir una mica la dinàmica del treball realitzat al servei.

El primer dia va ser una espècie d'introducció a la planta i a les seves instal·lacions, on vaig poder veure com treballava tot l'equip, tant els metges patòlegs com els auxiliars i els residents.

Deixant de banda l'anàlisi dels casos, el segon dia també vaig presenciar la inclusió d'una mama i vaig veure en primera persona la fixació de les mostres i el procediment i la separació de les mateixes en el moment de la seva recepció en el laboratori.

Després d'haver-me familiaritzat amb l'ambient, el tercer i últim dia vaig participar en la colectomia d'un còlon i, amb ajuda dels residents, vaig trobar els ganglis limfàtics del pacient, els vaig incloure i vaig poder observar la seva morfologia al microscopi. A partir d'aquest cas, vaig poder elaborar un banc d'imatges microscòpiques.

Els objectius i les pautes de treball dels tres dies es troben resumits en la següent taula:

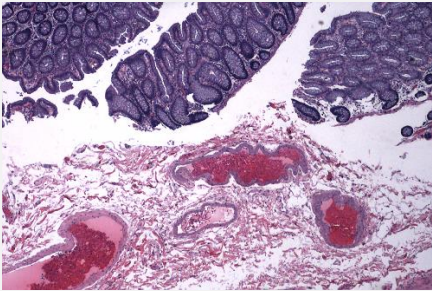
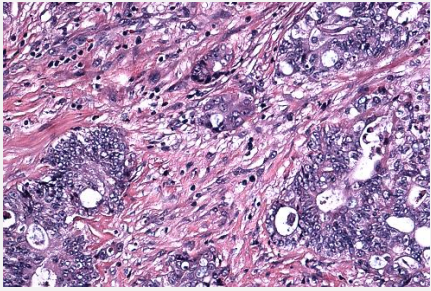
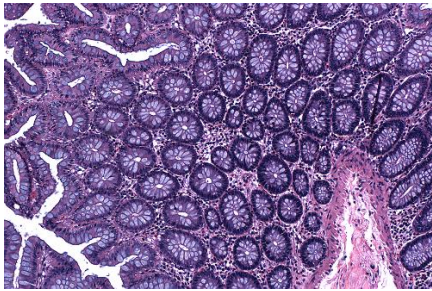
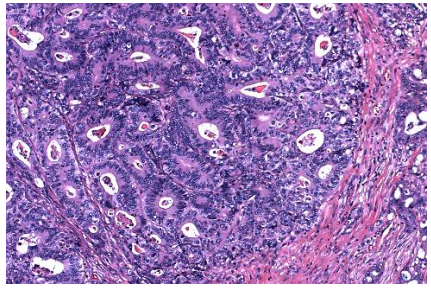
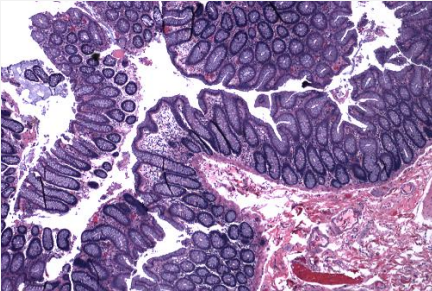
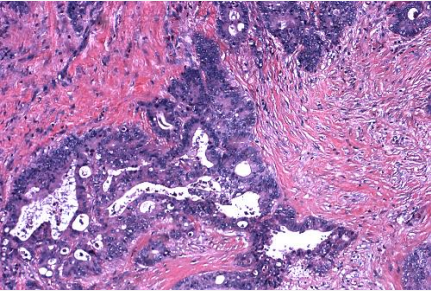
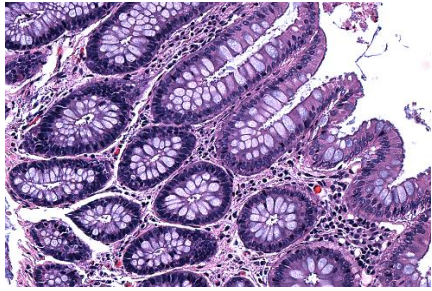
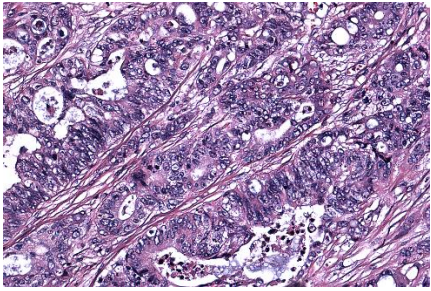
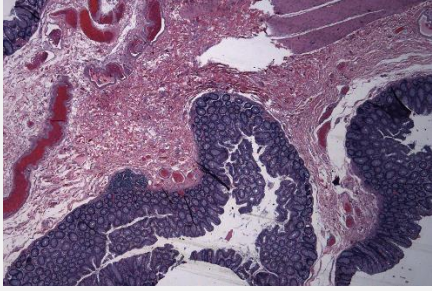
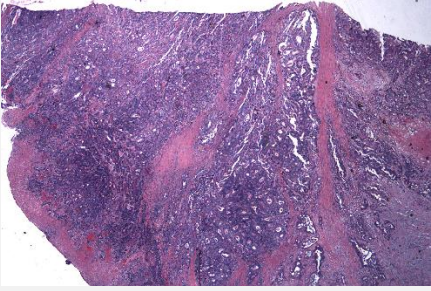
Dia	Activitat a realitzar	Objectius de la realització de l'activitat	Guia de l'activitat
1	Visita al laboratori Estudi dels casos del cribratge	Conèixer la planta i el laboratori d'Anatomia Patològica	Inés de Torres, Cap de Secció
2	Estudi dels casos del cribratge Recepció de mostres que han de ser parafinades Participació en la inclusió d'una mama	Analitzar els casos per estudiar la incidència de la MSI Conèixer el procés d'inclusió de les peces i veure en primera persona el treball d'un patòleg	Residents del servei
3	Estudi dels casos del cribratge Participació en una colectomia i la inclusió d'un còlon Participació en la realització d'un banc d'imatges microscòpiques Participació en el diagnòstic de pacients a partir de la observació microscòpica dels ganglis	Conèixer les característiques morfològiques pròpies de la MSI Conèixer el material utilitzat al Servei d'Anatomia Patològica, i saber utilitzar-lo Aprendre a reconèixer microscòpicament les fases de divisió de la cèl·lula	Inés de Torres, Cap de Secció, residents del servei i altres metges

Taula 1. Organització de l'estada al Servei d'Anatomia Patològica VH.

2.2. Fotografies microscòpiques

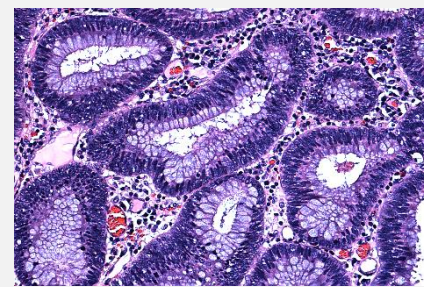
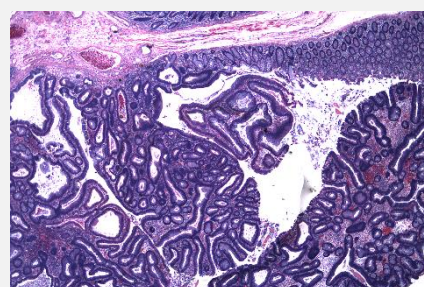
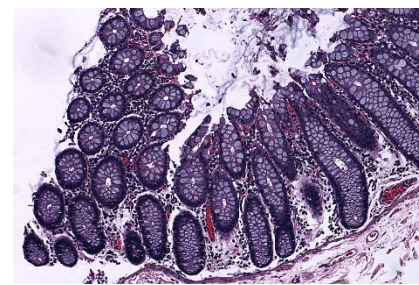
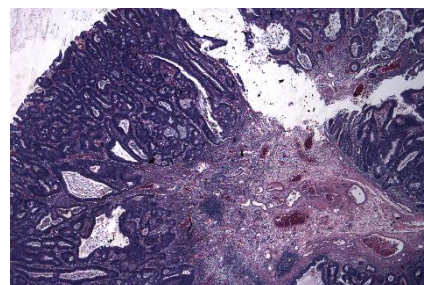
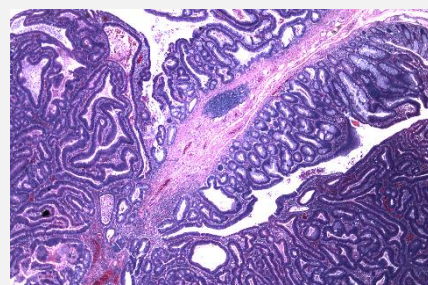
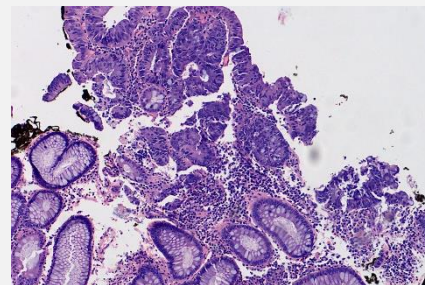
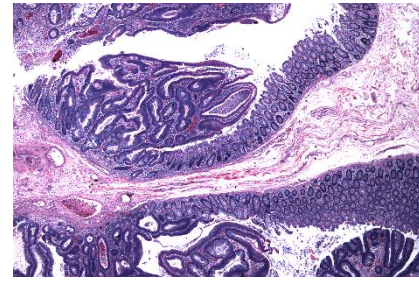
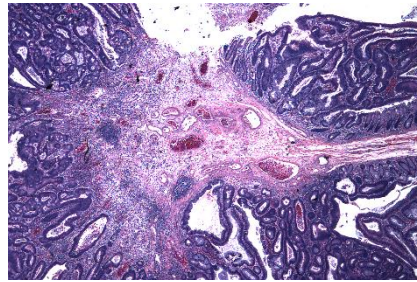
Durant el tercer dia de l'estada al Servei d'Anatomia Patològica, vaig tenir l'oportunitat de fer un banc de fotografies microscòpiques que em van permetre observar les característiques morfològiques pròpies de la Inestabilitat de Microsatèl·lits i observar les diferències en el creixement de les cèl·lules normals i les cèl·lules tumorals.

A més a més, vaig poder observar les diferències entre els ganglis de cèl·lules afectades i els de cèl·lules normals.

Observació	Cèl·lules normals	Cèl·lules tumorals
Còlon		
		
		
		
		

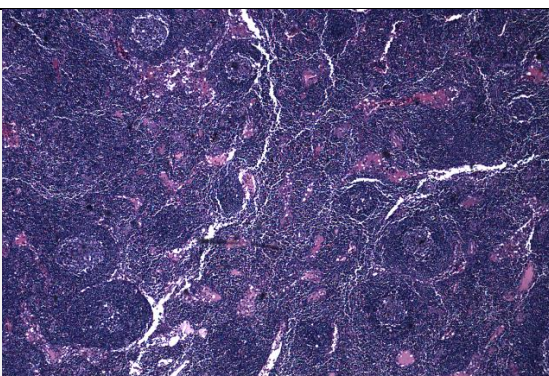
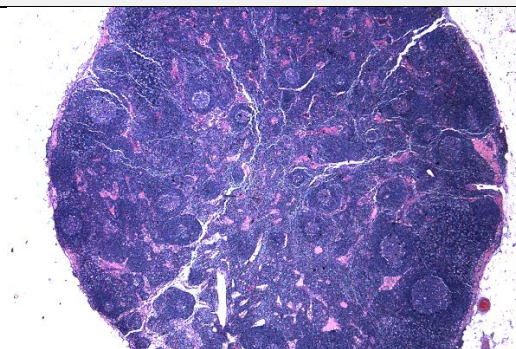
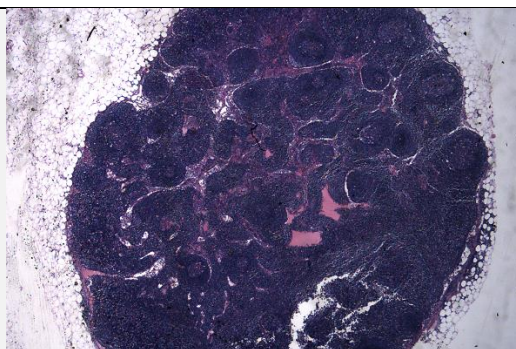
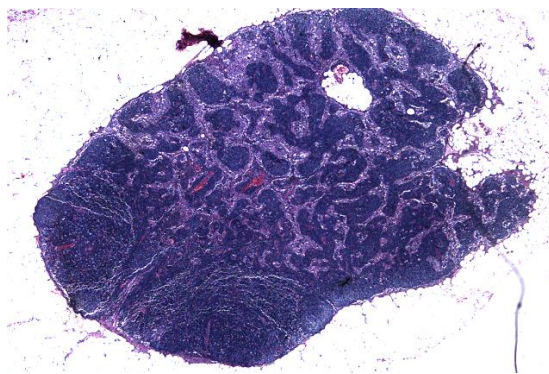
Taula 2. Classificació de les imatges microscòpiques del còlon segons el tipus de cèl·lula.

Pòlips



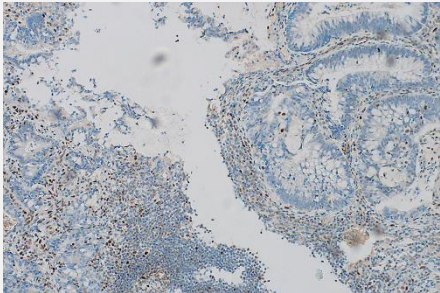
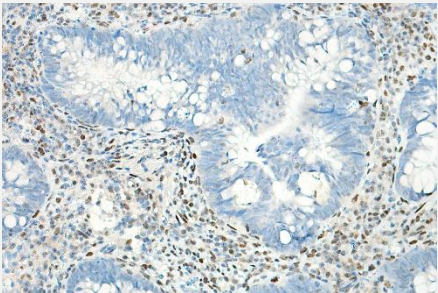
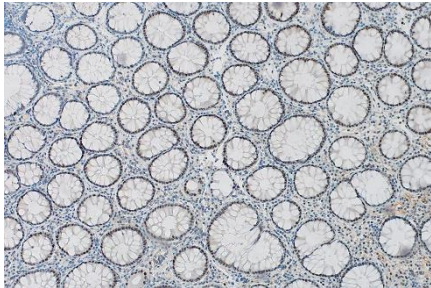
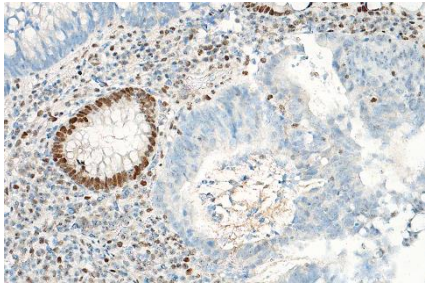
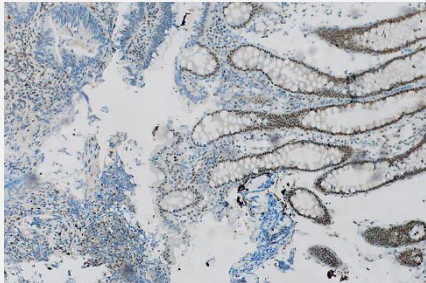
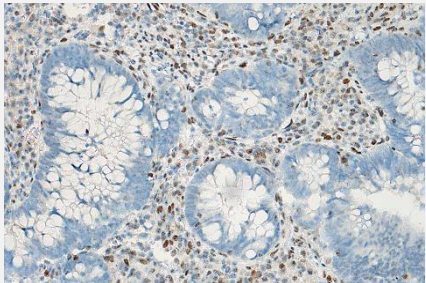
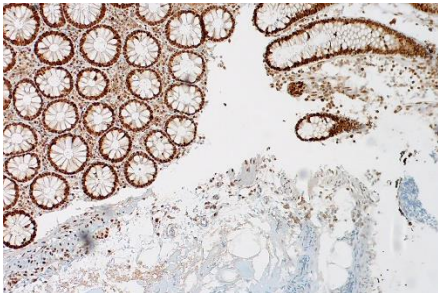
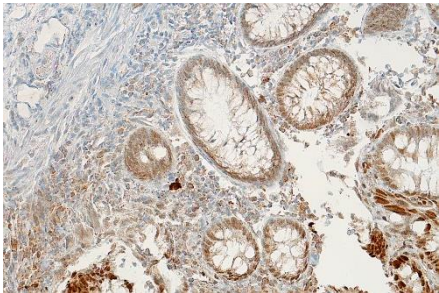
Taula 3. Fotografies microscòpiques dels pòlips.

Ganglis limfàtics

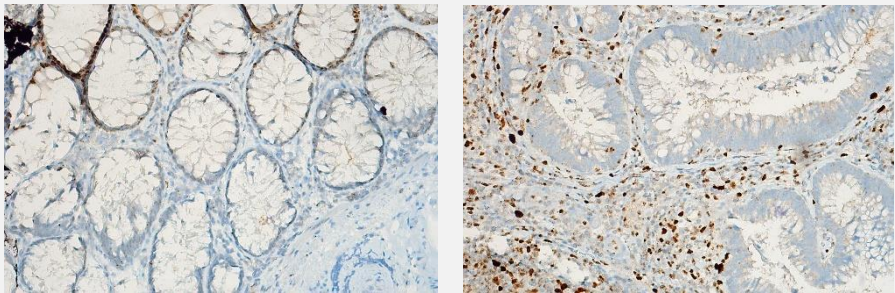
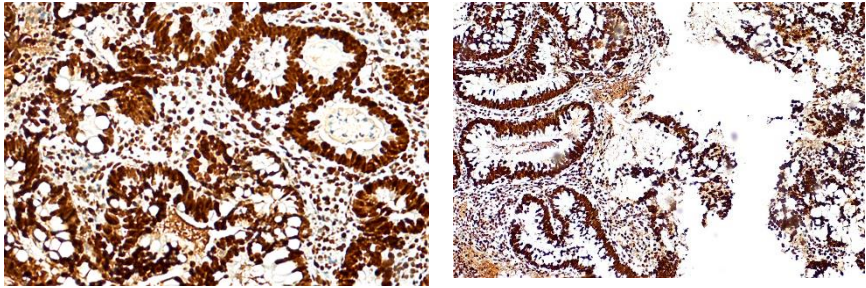


Taula 4. Fotografies microscòpiques dels ganglis limfàtics tumorals.

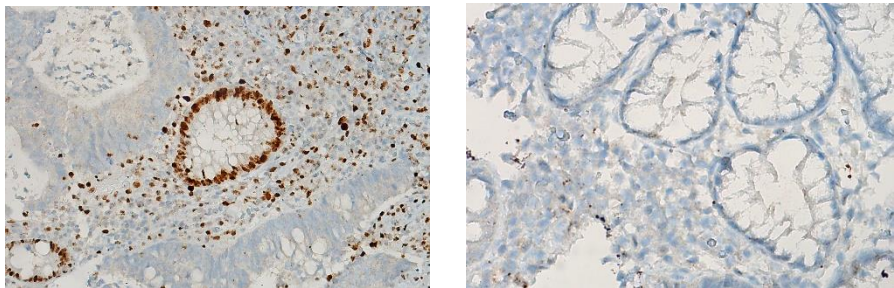
Gen reparador del DNA afectat

MLH1		
		
		
		

MSH6



PMS2



Taula 5. Fotografies microscòpiques dels gens reparadors del DNA de cèl·lules afectades.

3. CRIBRATGE DEL TUMOR PARAFINAT PERÍODE 2018-2021

3.1. Classificació dels casos de Síndrome de Lynch segons sexe, edat i localització del tumor

Tal com s'ha mencionat prèviament, es realitzarà un estudi del llistat del cribratge fet sobre el tumor parafinat de pacients a l'hospital Vall d'Hebron, durant els darrers tres anys, per comprovar la hipòtesi inicial de la investigació.

La prova realitzada en aquest cribratge consisteix en l'extracció de DNA a partir d'una mostra de teixit de 132 pacients aleatoris, que es troben en una franja d'edat que els fa més propensos a patir la malaltia, mitjançant el protocol de *DNA Tissue Kit*, de *QIAGEN*.

Aquesta tècnica permet amplificar el gen de l'actina³¹, per tal de comprovar la qualitat del DNA i les possibles mutacions. Posteriorment, es procedeix a realitzar una tinció d'immunohistoquímica per a identificar la pèrdua d'expressió de les proteïnes dels gens reparadors del DNA.

En la majoria dels casos, es realitza una PCR per detectar la Inestabilitat de Microsatèl·lits en els marcadors microsatèl·lits del panel de Bethesda *BAT25*, *BAT26*, *NR21*, *NR24* i *MONO27*, i posteriorment es fa un estudi per detectar la presència de metilació³² del factor promotor³³ del gen *MLH1*. La metilació del DNA és un mecanisme utilitzat per protegir la integritat del genoma, és a dir, assegura que es mantenen els patrons d'expressió específics de cada teixit. El fet de presentar una alteració en aquests patrons de metilació pot afectar l'estabilitat dels cromosomes i pot inactivar la transcripció dels gens supressors, afavorint, per tant, al desenvolupament del tumor.

En cas que la prova d'Inestabilitat de Microsatèl·lits fos positiva, es procedeix a realitzar una prova per detectar mutacions al gen *BRAF*.

El gen conegut com a *BRAF* és un oncogen que produeix la proteïna responsable de controlar la reproducció cel·lular. Una mutació en aquest gen té com a resultat la reproducció cel·lular descontrolada, que pot fer evolucionar el tumor fins a transformar-lo en un càncer.

³¹ Actina: proteïna cel·lular dels músculs que intervé en la contracció muscular quan aquesta es connecta a la miosina.

³² Metilació: reacció química per la qual una molècula petita anomenada grup metil s'adhereix a altres molècules.

³³ Factor promotor: proteïna que funciona bloquejant el cicle cel·lular si el DNA presenta danys o errors severos.

Si la prova per detectar la presència de MSI és positiva, significa que hi ha, com a mínim, dos gens reparadors del DNA (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6* o *PMS2*) negatius. El fet que siguin negatius ens permet identificar la pèrdua d'expressió d'aquests gens a causa d'una mutació i ens permet, per tant, afirmar que el pacient ha desenvolupat la Síndrome de Lynch a causa de la presència de MSI.

Per classificar els casos dels 132 pacients analitzats, s'ha elaborat una taula, que es pot consultar a l'annex 2, que els identifica segons l'any de realització de la prova i segons el resultat de la mateixa. Cal destacar que totes les mostres són parafinades.

Any de realització de la prova	Casos positius per MSI	Casos negatius per MSI	Casos no valorables per MSI	Nombre total de proves realitzades
2018	9	48	1	58
2019	5	17	2	24
2020	4	29	3	36
2021	2	11	1	14

Taula 6. Agrupació dels casos totals segons any de realització i resultat de la prova. NOTA: vegi's annex 2.

Seguidament, s'han classificat només els casos analitzats que corresponen a biòpsies procedents del còlon, i s'han agrupat segons l'any de realització de la prova i el resultat de la mateixa.

Any de realització de la prova	Casos de còlon negatius per MSI	Casos de còlon positius per MSI	Casos de còlon no valorables
2018	33	4	1
2019	15	2	1
2020	22	4	2
2021	6	1	0

Taula 7. Agrupació dels casos de còlon segons any de realització i resultat de la prova. NOTA: vegi's annex 2.

3.2. Descripció dels casos seleccionats de Síndrome de Lynch

Observant les taules anteriors dels pacients, només s'han detectat 20 pacients amb Inestabilitat de Microsatèl·lits. D'aquests vint pacients, onze tenien un tumor localitzat al còlon.

Per tal de veure el patró i les característiques clíniques d'aquests pacients amb MSI i amb càncer de còlon localitzat, s'ha pogut accedir a les dades clíniques dels pacients i als informes d'anatomia patològica.

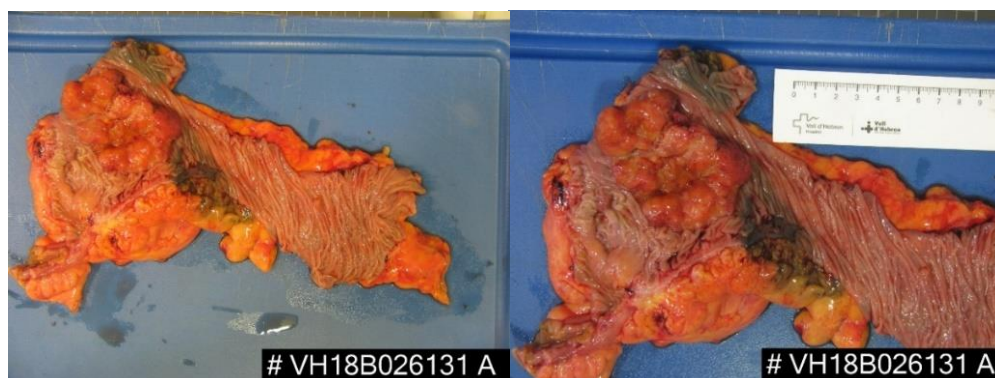
Seguidament, es farà una descripció d'alguns casos dels pacients investigats amb càncer colorectal per Inestabilitat de Microsatèl·lits.

• CAS PACIENT 48

Home de seixanta-set anys al qual es realitza una biòpsia endoscòpica amb procedència de la bufeta, i una biòpsia de la pròstata. S'identifica com un carcinoma urotelial³⁴ d'alt grau de malignitat, que presenta infiltració als teixits connectius subepiteliais. S'identifica també inflamació crònica inespecífica.

La peça quirúrgica presenta una lesió ulcerada i s'aïllen diversos ganglis limfàtics en la grassa pericòlica. Es localitzen diversos pòlips de diferents procedències, entre ells 2 pòlips sèssils³⁵ pròxims a la vàlvula ileocecal, 4 pòlips sèssils en el recte, 2 pòlips sèssils al marge anal i un pòlip pla a 80 cm del marge anal.

Es realitza intervenció quirúrgica per realitzar una hemicolectomia dreta amplificada via robòtica.



Il·lustració 36. Peça quirúrgica del còlon. FONT: elaboració pròpia

³⁴ Carcinoma urotelial: tipus de càncer que s'origina a les cèl·lules urotelials, que recobreixen l'interior de la bufeta.

³⁵ Pòlip sèssil: pòlip que creix de manera lleugerament aplanada i amb una base ampla.

- **CAS PACIENT 114**

Ens trobem amb una dona de setanta-quatre anys, exfumadora i amb antecedents patològics d'adenocarcinomes intervinguts quirúrgicament, a la qual es realitza una biòpsia endoscòpica amb fragments procedents del budell gros, que permeten diagnosticar-li pòlips colònics sèssils a 100 cm del marge anal. A més a més, es troben fragments d'adenomes tubulars³⁶ amb displàsia epitelial de grau baix (el tumor no s'ha estès gaire als teixits perifèrics).

La pacient és ingressada per a una intervenció quirúrgica programada, on és sotmesa a una colonoscòpia que explora la totalitat del còlon per ratificar la presència d'una neoformació ulcerada i per ratificar la invasió per adenocarcinoma³⁷.



***Il·lustració 37.** Peces d'una biòpsia en formol de còlon. FONT: elaboració pròpia.*

- **CAS PACIENT 52**

Aquest és el cas d'una dona de 56 anys amb antecedents familiars relacionats amb el càncer de còlon i de mama. Es realitza una biòpsia per identificar pòlips pediculats

³⁶ Adenoma tubular: creixement no cancerós en el còlon que es desenvolupa a partir de les glàndules, a la superfície interior del còlon.

³⁷ Adenocarcinoma: tipus de càncer que comença a les cèl·lules que formen les glàndules que produeixen el "moc" per a lubricar l'interior del còlon i del recte.

(presenten una mena de tija) al llarg del marge anal. Microscòpicament s'identifiquen algunes àrees amb proliferacions i pòlips.



II·lustració 38. Peces de biòpsia de còlon en formol. FONT: elaboració pròpia.



II·lustració 39. Procés de colectomia i inclusió de la mostra tissular. FONT: elaboració pròpia.

3.3. Anàlisi dels resultats

A partir de les dades recollides anteriorment, podem observar que el nombre de proves realitzades pel cribratge a cada any no és homogeni, s'observa una reducció en les proves realitzades l'any 2019 i una petita recuperació a l'any 2020.

Any	Freqüència MSI en tots els tumors	Freqüència MSI en càncer de còlon
2018	15,517%	10,526%
2019	20,833%	11,111%
2020	11,111%	14,286%
2021	14,286%	14,286%
TOTAL (2018-20)	15,820%	11,974%
Reducció de proves (2018-19)	58,620%	52,632%

Taula 8. *Freqüència anual de la MSI i impacte de la Covid-19 en el cribratge.*

En tant que el nombre de proves realitzades al 2019 ha disminuït, es pot observar un augment d'aproximadament un 5,316% en la freqüència de l'alteració molecular estudiada (MSI), però aquest increment no és significatiu, en tant que el nombre total de proves realitzades s'ha vist reduït.

Pel que fa als casos positius per MSI, aquests s'han mantingut relativament constants, en tant que no ha hagut un augment significatiu en el nombre de casos positius ni una reducció en el nombre de casos negatius per MSI. Podem confirmar, per tant, que les proporcions anuals de casos negatius i positius s'han mantingut, malgrat la reducció anual de proves realitzades.

CONCLUSIONS

La hipòtesi inicial d'aquesta investigació "Potser la inestabilitat de microsatèl·lits (MSI) ha estat l'alteració molecular més freqüent en els casos de càncer de còlon hereditari diagnosticats a l'Hospital Vall d'Hebron en els últims tres anys" ha estat refutada a partir de l'anàlisi estadístic del cribratge del període 2018-2021.

La hipòtesi ha estat contradita a la Taula 6, en què s'han recollit els resultats de les proves realitzades per identificar la freqüència de la Inestabilitat de Microsatèl·lits en el cribratge del període seleccionat.

Es pot identificar, clarament, que la Inestabilitat de Microsatèl·lits no ha estat l'alteració molecular més freqüent, en tant que a l'any 2018, només un 15,517% dels pacients estudiats presentaven un quadre clínic compatible amb l'alteració estudiada.

A l'any 2019, tal com s'ha mencionat anteriorment, aquesta freqüència es veu alterada per la reducció de proves realitzades, amb només un 20,833% de pacients amb els gens MMR alterats i, per tant, amb el quadre clínic compatible amb la MSI.

En tant que a l'any 2020 el nombre de proves realitzades augmenta, la freqüència per a aquesta alteració en aquest cas és de l'11,111%.

Finalment, pel que fa a l'any 2021, el nombre de proves realitzades fins al mes de juny ens mostra una freqüència del 14,286%, tenint en compte que la mostra seleccionada està incompleta i que, amb el decurs del temps es podria produir un augment proporcional en el nombre de proves realitzades i en el nombre de casos positius per MSI.

Tot aquest estudi i aquestes freqüències inclouen pacients que no només presenten tumors al còlon, sinó que, tal com s'observa a l'Annex 2, la localització del tumor pot variar.

Per tal de poder considerar vàlids els resultats obtinguts, també s'ha estudiat la freqüència de la Inestabilitat de Microsatèl·lits només en aquells pacients que presenten un tumor al còlon. A partir d'aquesta segona anàlisi dels resultats, la hipòtesi inicial torna a ser refutada a la Taula 7. S'observa una freqüència d'un 10,526% a l'any 2018, un 11,111% a l'any 2019, un 14,286% a l'any 2020 i, finalment una freqüència del 14,286% a l'any 2021.

Cal destacar que la freqüència obtinguda l'any 2021 no pot ser considerada vàlida per a l'estudi d'aquesta hipòtesi, ja que la mostra estudiada no està completa.

Malgrat que les freqüències anteriors mostren que la MSI no és l'alteració molecular més recurrent en el càncer colorectal hereditari, podem observar que, de mitjana i sense tenir en compte les dades incompletes de l'any 2021, l'11,974% dels casos de càncer de còlon estudiats presenten un quadre clínic compatible amb la Inestabilitat de Microsatèl·lits. Tot i no ser una alteració dominant, la seva incidència pot considerar-se lleument elevada.

En el cas de la hipòtesi "Potser la crisi sanitària de la Covid-19 ha reduït considerablement el nombre de proves realitzades en els cribratges durant l'any 2019", aquesta pot ser afirmada a partir de la present investigació.

Podem observar una reducció en el nombre de proves realitzades en el període 2018-2021, clarament potenciada per la crisi sanitària de la Covid-19. Tenint en compte l'any 2018 com a referència, podem observar que durant l'any de la pandèmia, el nombre de proves realitzades es redueix en un 58,621%, una dada que corrobora l'impacte de la crisi sanitària en el cribratge del càncer colorectal.

En tant que el nombre de proves realitzades s'ha vist reduït, el nombre de casos positius per MSI, sense tenir en compte la localització del tumor, ha estat proporcional a les dades recollides per l'any 2018.

Pel que fa a aquells pacients que presenten el tumor al còlon, el nombre de casos positius també s'ha mantingut proporcional al nombre de proves realitzades, malgrat l'impacte sanitari.

El nombre de proves realitzades fins al juny de l'any 2021 pot indicar que al final de l'any s'haurà fet el mateix nombre de cribratges i el mateix nombre de diagnòstics que els darrers anys, el que mostra una recuperació més efectiva que la de l'any 2020. Tot i que a l'any 2020 els cribratges realitzats es veuen incrementats i es preveu també una millora a l'any 2021, molt probablement no es podrà assolir el mateix nombre de proves realitzades anualment, en tant que la crisi sanitària ha tingut un impacte que podria alentir els cribratges.

A banda de l'anàlisi estadístic realitzat, el personal del Servei d'Anatomia Patològica ha presenciat aquest impacte, que ha alentit el diagnòstic de molts dels pacients que es trobaven en els estadis més desenvolupats de la malaltia. Aquest endarreriment en el diagnòstic i l'estadiatge podria donar peu a situacions en què els pacients no poden optar a un tractament pautat a causa de l'evolució progressiva de la seva afecció.

Pel que fa als objectius plantejats inicialment en aquesta recerca, es pot afirmar que aquests s'han complert gràcies a l'estada al Servei d'Anatomia Patològica i a l'observació en primera persona del desenvolupament laboral d'un metge patòleg.

Quant a l'estudi del càncer colorectal hereditari per Síndrome de Lynch, s'ha pogut aprofundir en les tècniques de diagnòstic i estadiatge i en les diferents proves de laboratori, arrelades a l'adquisició d'un coneixement teòric i pràctic de l'especialitat i de la malaltia estudiada.

BIBLIOGRAFIA

1. ARTICLES

- A SOSLOW, Robert. Practical issues related to uterine pathology:staging, frozen section, artifacts, and Lynch syndrome. *Modern Pathology* 29, S59-S77 (2016).
- Barnetson RA; Tenesa A; Farrington SM; Nicholl ID; Cetnarskyj R; Porteous ME; Campbell H; Dunlop MG. *Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer*. *N Engl J Med* 2006;354(26):2751-2763.
- CLARENS, Cruz-Bustillo. *Genética molecular del cáncer colorrectal*. Vol 96 Nº 1. Madrid, gener, 2004. Revista Española de Enfermedades Digestivas. Instituto Nacional de Gastroenterología. La Habana, Cuba.
- C. COMPTON, Carolyn; L. GREENE, Frederick. *The Staging of Colorectal Cancer: 2004 and Beyond*. *A Cancer Journal for Clinicians / Volume 54, Issue 6 / p. 295-308*.
- DIEHL, Fernando Andrés; BOLOMO, Andrea; CARLINO, Yanina; QUINTANA LAZÓPULOS, Cecilia; GARCÍA CHIPLE, Emilia; HIGA, Mariano Antonio; BERTOLA, Silvia; BALDERRAMO, Domingo. *Pólipos serrados*. *Revista Experiencia Médica*. Volumen 43, Nº 1. 2016.
- F. A. VASEN, Hans; WATSON, Patrice; MECKLIN, Jukka-Pekka; T- LYNCH, Henry. *New Clinial Criteria for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) Proposed by the International Collaborative Group of HNPCC*. *Gastroenterology*, June 1999; 116: 1453-1456. VASEN ET AL.
- FILIPPONE, Antonella; ABROSINI, Roberta; FUSCHI, Maurizio; MARINELLI, Tiziana; GENOVESI, Domenico; BONOMO, Lorenzo. *Preoperative T and N Staging of Colorectal Cancer: Accuracy of Contrast-enhanced Multi-Detector Row CT Colonography - Initial Experience*. *RSNA*. April 1, 2004.
- FRANCIS M. GIARDIERLLO, 1 JOHN I. ALLEN, 2 JENNIFER E. ALXILBUND 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;147:502–526.

- GRA MENÉNDEZ, Sílvia: CRUZ-BUSTILLO CLARENS, Diana. *Algunos aspectos genéticos, moleculares y clínicos del cáncer colorrectal hereditario no polipoideo*. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. VOL. 23 N° 1. Gener-març 2004.
- HENRY, T. Lynch AND THOMAS, Smyrk, *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) An Updated Review* CANCER September 15, 1996 / Volume 78 / Number 6.
- KL RUTGERS, Joanne. Update on pathology, staging and molecular pathology of endometrial (uterine cor`pus) adenocarcinoma. Future Oncology, VOL. 11, N° 23. November 2015.
- MORALES, Cristina; A.PEINADO, Miguel. *Inestabilidad de microsatélites: papel diagnóstico e implicaciones pronóstica*. IDIBELL. Institut de Recerca Oncològica. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona, Espanya. Gener-febrer, 2006. VOL.5 N.º 1.
- PEYMAN, Dinarvand, MD; ELIZABETH, P. Davaro MD; JAMES, V. Doan, DO; MARY, E.Ising, BS; NEIL, R. Evans, MD; NANCY, J.Phillips, MD; JINPING, Lai, MD, PhD; MIGUEL A. Guzman, MD. *Familial adenomatous polyposi syndrome. An Update and Review of Extraintestinal Manifestations*, Arch Pathol Lab Med — Vol 143, November 2019.
- RISHABH, Sehgal, KIERAN, Sheahan PATRICK, T.O'Connell, ANN, M.Hanly, SEAN, T. Martin AND DESMOND, C.Winter. *Lynch Syndrome: An Updated Review*. Genes 2014, 5, 497-507; doi:10.3390/genes5030497.
- R. JOVER, A. PAYÀ. *Inestabilidad de microsatélites en el cáncer colorrectal: concepto, métodos de detección y utilidad clínica*. Vol.26. Núm.10. Páginas 656-663 (Deseembre 2003). Elsevier, Sección de Medicina Digestiva, Servicio de Anatomía Patológica; Hospital General Universitario, Alicante.
- RICCIARDIELLO L, Ahnen DR. *Chemoprevention of hereditary colon cancers: time for new strategies*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 13: 352-61.
- SUBRAMONIAN, Anusree; SMITH, Soug; DICKS, Elizabeth; DAWSON, Elsa; BORGANOKAR, Mark; ETCHEGARY, Holly. *Universal tumor screening for Lynch syndrome: perspectives of patients regarding willingness and informed consent*. VOL. 17, N°5. Future Medicina, 2 Sep 2020.

- VALENCIA BECERRA, Evelyn; MUÑIZ CAPARO, Dr.Jorge. *Frecuencia del cáncer colorrectal en el Hospital Regional del Cusco en los años 1996, 1997 y 1998*. Septiembre 1999 - Febrer 2000, Nº 15.

2. LLIBRES

- CARDESA I GARCIA, Antonio; ALÒS I HERNÁNDEZ, Llúcia; A. BOMBÍ I LATORRE, Josep; CAMPO I GÜERRI, Elias; L. FERNÁNDEZ, Pedro; MALLOFRÉ I GÓMEZ, Carme; NADAL I SERRA, Alfons; ORDI I MAJÀ, Jaume; PALACIN I FORGUE, Antonio; RAMÍREZ I RUZ, Josep; RIBALTA I FARRÉS, Teresa; SOLÉ I ARQUÉS, Manel. *Anatomia Patològica general*. Barcelona; Edicions Universitat de Barcelona, 1998.
- CASSIMERIS, Lynne; R.LINGAPPA, Vishwanath; PLOPPER, George. *Lewis. Células*. Wall Streets, Burlington; Mc Graw Hill, 2012.
- GONZÁLEZ HERNÁNDEZ, Álvaro. *Principios de bioquímica clínica y patología molecular*. Barcelona; Elsevier, 2019
- IZQUIERDO, M. *Biología Molecular del cáncer*. Editorial Síntesis, 1995, 245 pp.
- KUMAR, Vinay; K. ABBAS, Abul; C. ASTER, Jon. *Robbins. Patología Humana*. Barcelona; Elsevier, 2018.
- MANSON, Evans. *Lo esencial en célula y genética*. Barcelona: Elsevier Mosby, 2011.

3. WEBGRAFIA

- CAMPS POLO, Jordi. *La inestabilidad cromosòmica en el càncer colorrectal*. Universitat Autònoma de Barcelona, 2006. Dialnet. [Data de consulta: 08/06/2021]

< <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=5538> >

- Formación Alcalá. Autor anònim. *¿En qué consiste la Anatomía Patológica?* 06/04/2021. Anatomía Patológica, Laboratorio. [Data de consulta: 02/06/2021]

< <https://www.formacionalcala.es/articulos/76/que-consiste-la-anatomia-patologica> >

- Instituto de Patología Alicante. Autor anònim. *Qué es la anatomía patológica. Diagnóstico anatomopatológico de biopsias, patología quirúrgica y citologías*. 2017. [Data de consulta: 02/06/2021]

< <http://ipalicante.com/la-anatomia-patologica/> >

- International Agency for Research on Cancer (IARC's home). World Health Organization. [Data de consulta: 05/06/2021]

< <https://www.iarc.who.int/> >

- Instituto Nacional del Cáncer. Autor anònim. Diccionario [Data de consulta: 05/06/2021]

<<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/fibromatosis-tipo-desmoide> >

- Portal Clínic Barcelona. Hospital UNiversitari. Autor anònim. Estadificació o estadiatge al càncer. 2018. [Data de consulta: 20/06/2021]

< <https://www.clinicbarcelona.org/ca/asistencia/malalties/cancer/estadificacio-tnm> >

- Portal Clínic Barcelona. Hospital UNiversitari. Autor anònim. Prevenció del càncer de còlon i recte. 2018. [Data de consulta: 27/06/2021]

<<https://www.clinicbarcelona.org/ca/asistencia/malalties/cancer-de-colon-i-recte/prevencio> >

- S. GONZÁLEZ, Raúl. Adenocarcinoma Pathology Outlines website. 2021. [Data de consulta: 15/07/2021]

< <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumoradenocarcinoma.html> >

- WEISENBERG, Elliot. Staging-carcinoma. Pathology Outlines website. 2017 [Data de consulta: 15/07/2021]

< <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorstaging8ed.html> >

- Yonsei University. Autor anònim. Niclosamida para la poliposis adenomatosa familiar. 2020. Good Clinical Practice Network, Página de ensayos clínicos Nct. Registro de ensayos clínicos de EE.UU. [Data de consulta: 13/06/2021]

< <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT04296851> >

- Il·lustració portada. TopDoctors. Dr. Fernando Corbera. El tratamiento actual para el Cáncer de Cólon. [Data de consulta: 05/12/2021]

< <https://www.topdoctors.mx/articulos-medicos/el-tratamiento-actual-para-el-cancer-de-colon> >

4. IL·LUSTRACIONS

- Il·lustració 1. Classificació de les lesions morfològiques. Font: elaboració pròpia.
- Il·lustració 2. Biòpsia per trocar. Mayo Foundation for Medical Education and Research.
[<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cancer/in-depth/biopsy/art-20043922>] (Data de consulta: 08/06/2021)
- Il·lustració 3. Representació d'un tumor. Health Insure Savvy. Cancer immunotherapy. Uncontrolled cell proliferation.
[http://health.insuresavvy.com.my/en_US/cancer-immunotherapy/] (Data de consulta: 09/06/2021)
- Il·lustració 4. Representació del tumor maligne i benigne. Curiosoando. ¿Qué es un tumor benigno?
[<https://curiosoando.com/que-es-un-tumor-benigno>] (Data de consulta: 08/06/2021)
- Il·lustració 5. Imatge microscòpica de les cèl·lules humanes en divisió. IStock. Anusorn Nakde. Microscópicas de las células humanas.
[<https://www.istockphoto.com/es/foto/microsc%C3%B3picas-de-las-c%C3%A9lulas-humanas-gm1147123564-309325488>] (Data de consulta: 10/06/2021)
- Il·lustració 6. Representació de les etapes del cicle cel·lular. Pearson Education, 2016, Inc. The cell cycle.
[https://www.anderson.k12.ky.us/Downloads/09_Lecture_Presentation%201.pdf] (Data de consulta: 13/06/2021)
- Il·lustració 7. Esquema punts de control en el cicle cel·lular. Khan Academy. Puntos de control del ciclo celular.
[<https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/cell-communication-and-cell-cycle/regulation-of-cell-cycle/a/cell-cycle-checkpoints-article>] (Data de consulta: 13/06/2021)
- Il·lustració 8. Esquema del procés de la carcinogènesi. Carella, Francesca & Feist, Stephen & Bignell, J & De Vico, Gionata. (2015). *Comparative pathology in bivalves: Etiological agents and disease processes*. *Journal of invertebrate pathology*. 131. 10.1016/j.jip.2015.07.012.
[https://www.researchgate.net/publication/280589390_Comparative_pathology_in_bivalves_Etiological_agents_and_disease_processes/citation/download] (Data de consulta: 16/06/2021)
- Il·lustració 9. Nombre de casos de càncer el 2020, d'ambdós sexes i de totes les edats. IARC. Global Cancer Observatory.
[<https://gco.iarc.fr/today/home>] (Data de consulta: 19/06/2021)
- Il·lustració 10. Nombre de morts per càncer el 2020, d'ambdós sexes i de totes les edats. IARC. Global Cancer Observatory.
[<https://gco.iarc.fr/today/home>] (Data de consulta: 19/06/2021)

- Il·lustració 11. Incidència de càncer el 2020 d'ambdós sexes, segons la regió. IARC. Global Cancer Observatory.
[<https://gco.iarc.fr/today/home>] (Data de consulta: 19/06/2021)
- Il·lustració 12. Diferències entre els gens d'una cèl·lula normal i els d'una cèl·lula maligna. BioRender (2021). Tumor Suppressor Genes and Proto-oncogenes.
[<https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5ed6b0f2cc82d300ae329495-tumor-suppressor-genes-and-proto-oncogenes>] (Data de consulta: 01/07/2021)
- Il·lustració 13. Parts del còlon. Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer.
[<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/colon>] (Data de consulta: 03/07/2021)
- Il·lustració 14. Representació dels pòlips al còlon. GASTEA. Síntomas y peligros de los pólipos de cólon.
[<https://gastea.com/blog/sintomas-peligros-polipos-colon/>] (Data de consulta: 03/07/2021)
- Il·lustració 15. Taula comparativa dels gens mutants responsables del CCHNP. Molecular profile and copy number analysis of sporadic colorectal cancer in Taiwan - Scientific Figure on ResearchGate.
[https://www.researchgate.net/figure/Immunohistochemical-IHC-stains-for-MLH1-MSH2-MSH6-and-PMS2-proteins_fig2_5119559] (Data de consulta: 03/07/2021)
- Il·lustració 16. Imatge endoscòpica dels pòlips característics de la Poliposi Colònica Familiar. EcuRed. Poliposis Adenomatosa Familiar.
[https://www.ecured.cu/Poliposis_adenomatosa_familiar] (Data de consulta: 07/07/2021)
- Il·lustració 17. Representació de l'estructura de la proteïna APC. Aspectos genéticos y moleculares de la poliposis adenomatosa familiar - Scientific Figure on ResearchGate.
[https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-Eschema-de-la-estructura-de-la-proteina-APC-vs-numero-de-codon_fig2_271446128] (Data de consulta: 07/07/2021)
- Il·lustració 18. Manifestació a l'estómac. CuídatePlus. Mar Sevilla Martínez y María Sánchez-Monge. Cáncer de estómago.
[<https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/cancer/cancer-de-estomago.html>] (Data de consulta: 08/07/2021)
- Il·lustració 19. Anomalies de l'incisiu lateral superior en tres germans. Anomalías y displasias dentarias de origen genético-hereditario - Scientific Figure on ResearchGate.
[https://www.researchgate.net/figure/Anomalias-del-incisivo-lateral-superior-en-tres-hermanos-A-Transposicion-completa-de_fig3_262783977] (Data de consulta: 10/07/2021)
- Il·lustració 20. Manifestació epidèrmica (quist). MSDManual. Quistes cutàneos. Denise M. Aaron. MD, Dartmouth Geisel School of Medicine.
[<https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-de-la-piel/crecimientos->

[cut%C3%A1neos-benignos/quistes-cut%C3%A1neos](#)] (Data de consulta: 11/07/2021)

- Il·lustració 21. Manifestació cerebral o tumor cerebral. NCI-CONNECT. Red de información sobre tumores infrecuentes de cerebro y médula espinal. Instituto nacional del cáncer.
[\[https://www.cancer.gov/rare-brain-spine-tumor/espanol/tumores/meduloblastoma\]](https://www.cancer.gov/rare-brain-spine-tumor/espanol/tumores/meduloblastoma)] (Data de consulta: 11/07/2021)
- Il·lustració 22. Classificació de les reorganitzacions estructurals. Hirueus. Las mutaciones.
[\[https://www.hiru.eus/es/biologia/las-mutaciones \]](https://www.hiru.eus/es/biologia/las-mutaciones) (Data de consulta: 13/07/2021)
- Il·lustració 23. La Síndrome de Lynch. Webconsultas. Síndrome de Lynch. Miguel Vacas.
[\[https://www.webconsultas.com/salud-al-dia/sindrome-de-lynch/que-es-el-sindrome-de-lynch\]](https://www.webconsultas.com/salud-al-dia/sindrome-de-lynch/que-es-el-sindrome-de-lynch) (Data de consulta: 14/07/2021)
- Il·lustració 24. Inestabilitat de microsatèl·lits. ORTIZ, César et al . Inestabilidad de microsatélites en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal.
[\[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292016000100002&lng=es&nrm=iso\]](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292016000100002&lng=es&nrm=iso) (Data de consulta: 16/07/2021)
- Il·lustració 25. Prova de sang oculta en mostres fecals. LabMedica. Prueba de sangre oculta en heces por triplicado es mejor que una sola sigmoidoscopia para la detección de CCR.
[\[https://www.labmedica.es/inmunologia/articles/294786028/prueba-de-sangre-oculta-en-heces-por-triplicado-es-mejor-que-una-sola-sigmoidoscopia-para-la-deteccion-del-ccr.html\]](https://www.labmedica.es/inmunologia/articles/294786028/prueba-de-sangre-oculta-en-heces-por-triplicado-es-mejor-que-una-sola-sigmoidoscopia-para-la-deteccion-del-ccr.html) (Data de consulta: 16/07/2021)
- Il·lustració 26. Neoplàsia serrada o síndrome de poliposi serrada. Semantic Scholar. Serrated polyps and serrated polyposis syndrome.
[\[https://www.semanticscholar.org/paper/\[Serrated-polyps-and-serrated-polyposis-syndrome\].-Carballal-Moreira/49c1bfed7d8364047cbbc37c272c0273f5aea4c0#references\]](https://www.semanticscholar.org/paper/[Serrated-polyps-and-serrated-polyposis-syndrome].-Carballal-Moreira/49c1bfed7d8364047cbbc37c272c0273f5aea4c0#references)] (Data de consulta: 18/07/2021)
- Il·lustració 27. El dolor abdominal. Nuevoperiódico. Anemia, dolor abdominal...Signos de riesgo cáncer de colon. HealthComedy
[\[https://nuevoperiodico.com/anemia-dolor-abdominal-signos-de-riesgo-de-cancer-de-colon-4/\]](https://nuevoperiodico.com/anemia-dolor-abdominal-signos-de-riesgo-de-cancer-de-colon-4/) (Data de consulta: 18/07/2021)
- Il·lustració 28. Procés d'una colonoscòpia. Cancer Research UK. Diagram showing a colonoscopy.
[\[https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/tests/colonoscopy \]](https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/tests/colonoscopy) (Data de consulta: 18/07/2021)
- Il·lustració 29. Prova de concentració de CEA. Lalpathlabs. What is carcinoembryonic Antigen Test (CEA)? Dr. Lal
[\[https://www.lalpathlabs.com/blog/what-is-carcinoembryonic-antigen/ \]](https://www.lalpathlabs.com/blog/what-is-carcinoembryonic-antigen/) (Data de consulta: 18/07/2021)
- Il·lustració 30. Procés de la prova de PCR per detectar el càncer. BioNinja. PCR Understanding.

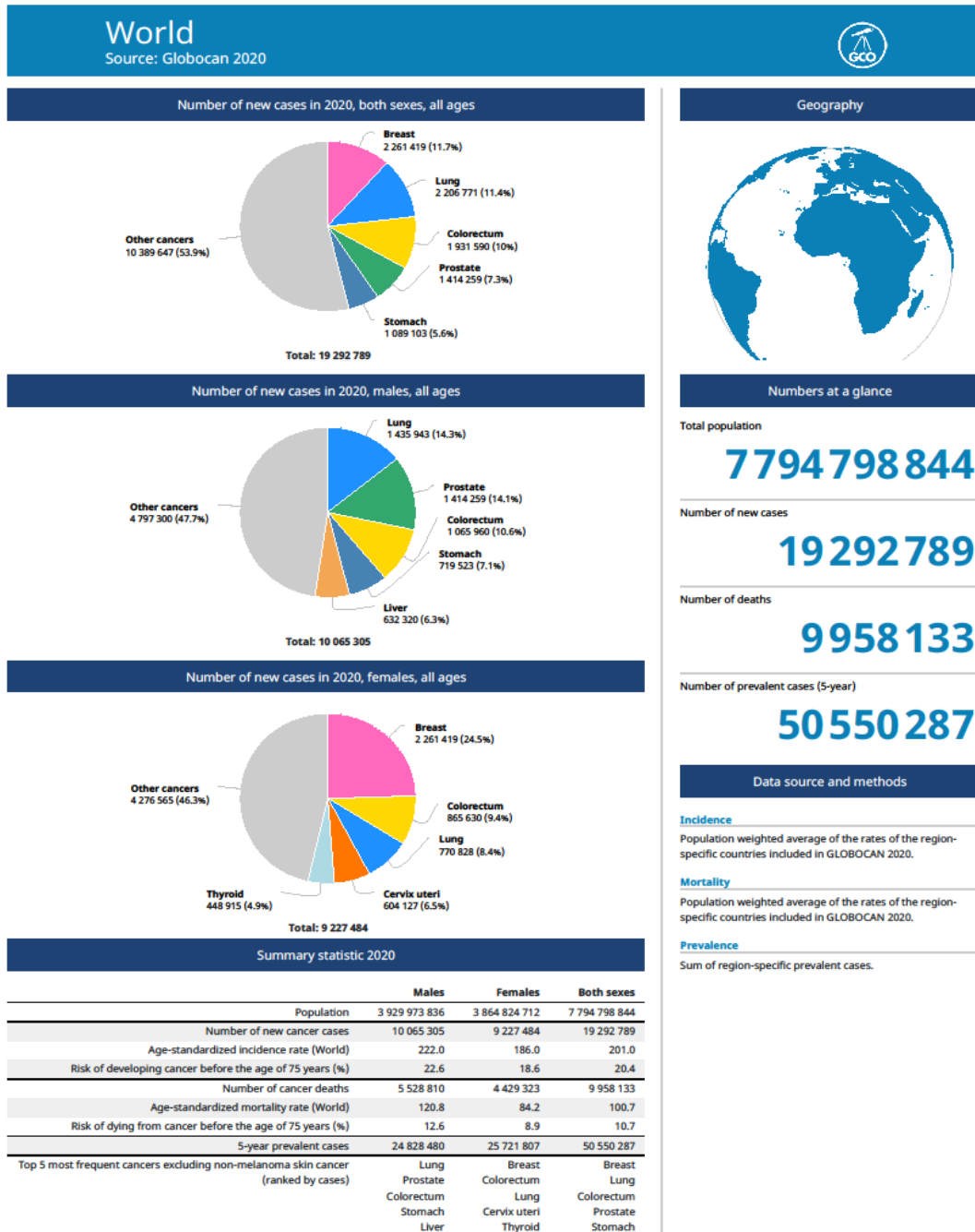
[<https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-3-genetics/35-genetic-modification-and/pcr.html>] (Data de consulta: 19/07/2021)

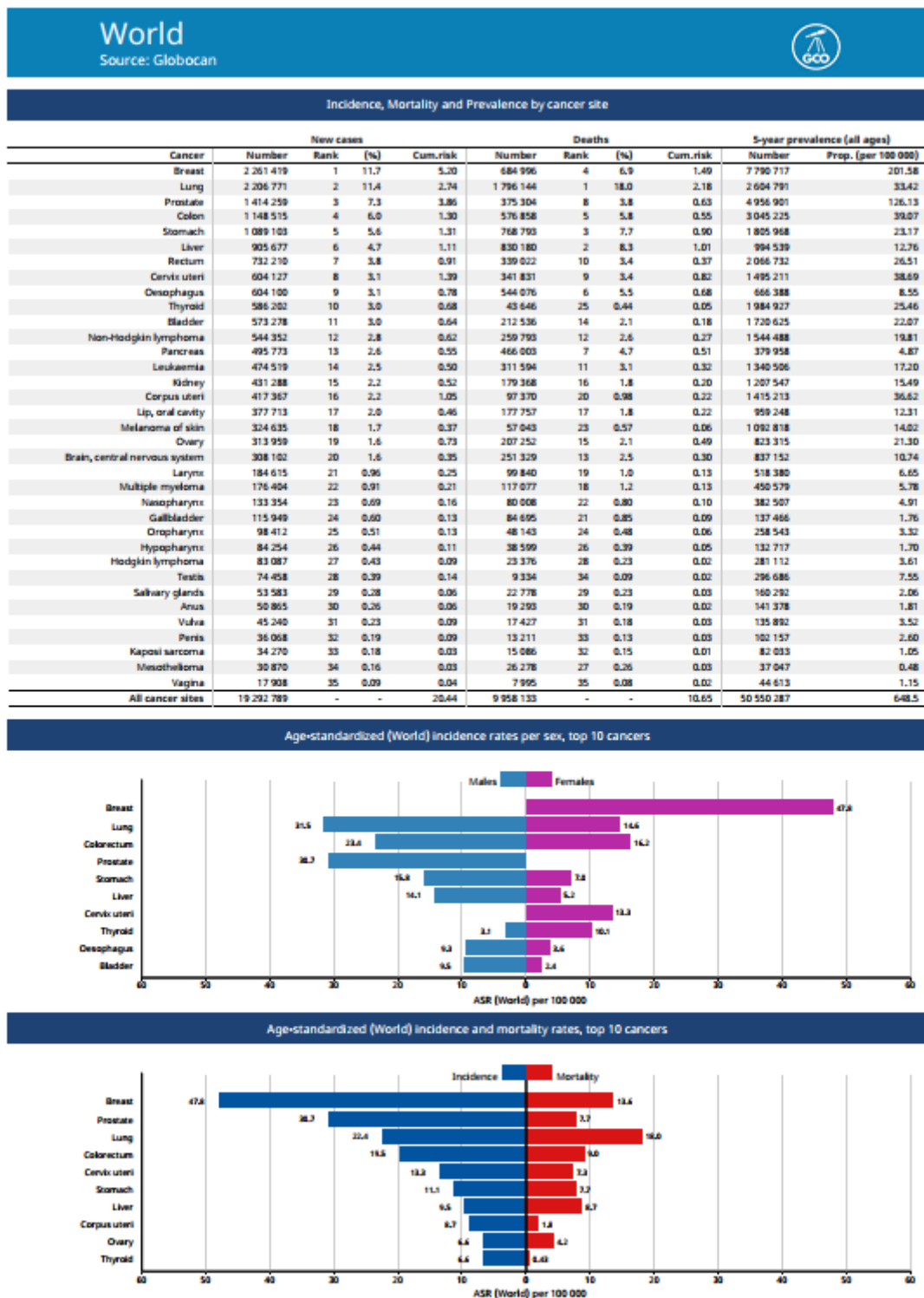
- Il·lustració 31. Resecció endoscòpica en càncer colorectal, segons l'estadi en què es troba. Revista LVR. La resección endoscópica en cáncer de colon. [<https://revistalvr.es/consiste-la-reseccion-endoscopica/>] (Data de consulta: 20/07/2021)
- Il·lustració 32. Radioembolització pel tractament del càncer colorectal. E. Janowski, O. Timofeeva, S. Chasovskikh, M. Goldberg, A. Kim, F. Banovac, D. Pang, A. Dritschilo, K. Unger. Spandidos Publications. Oncology reports. Yttrium-90 radioembolization for colorectal cancer liver metastasis in KRAS wild-type and mutant patients: Clinical and ccfDNA studies. [<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2016.5284>] (Data de consulta: 22/07/2021)
- Il·lustració 33. Taula de tall. ICSA. Así ha quedado Anatomía Patológica. [<https://www.icsa.es/asi-ha-quedado-anatomia-patologica/>] (Data de consulta: 23/07/2021)
- Il·lustració 34. Tècniques histològiques. Megías M, Molist P, Pombal MA. 2019. Atlas de histología vegetal y animal. Técnicas histológicas. [<https://mmegias.webs.uvigo.es/6-tecnicas/3-inclusion.php>] (Data de consulta: 30/07/2021)
- Il·lustració 35. Blocs de parafina d'una colectomia. Font: elaboració pròpia.
- Il·lustració 36. Peça quirúrgica del còlon. Font: elaboració pròpia.
- Il·lustració 37. Peces d'una biòpsia en formol de còlon. Font: elaboració pròpia.
- Il·lustració 38. Peces de biòpsia de còlon en formol. Font: elaboració pròpia.
- Il·lustració 39. Procés de colectomia i inclusió de la mostra tissular. Font: elaboració pròpia.

ANNEXOS

1. Incidència del càncer al món

International Agency for Research on Cancer
Global Health
Observatory





2. Taula de casos del cribratge del tumor parafinat

<i>Any de realització de la prova</i>	<i>Nº de pacient</i>	<i>Sexe</i>	<i>Edat</i>	<i>Localització del tumor</i>	<i>Resultat de la prova MSI</i>
2018	1	Dona	66	Còlon	Negatiu
2018	2	Home	67	Còlon	Negatiu
2018	3	Dona	70	Còlon	Negatiu
2018	4	Home	68	Còlon	Negatiu
2018	5	Dona	76	Endometri	Negatiu
2018	6	Home	48	Còlon	Negatiu
2018	7	Dona	66	Còlon	Negatiu
2018	8	Home	70	Via biliar	Negatiu
2018	9	Home	62	Còlon	Negatiu
2018	10	Dona	41	Úter	Negatiu
2018	11	Dona	77	Úter	Positiu
2018	12	Dona	64	Còlon	Negatiu
2018	13	Dona	57	Còlon	Negatiu
2018	14	Home	44	Còlon	Negatiu
2018	15	Home	72	Còlon	Negatiu
2018	16	Dona	53	Mama	Negatiu
2018	17	Dona	57	Còlon	Negatiu
2018	18	Dona	64	Úter	Positiu
2018	19	Home	65	Còlon	Negatiu
2018	20	Dona	56	Úter	Positiu
2018	21	Home	64	Còlon	Negatiu
2018	22	Dona	64	Úter	Negatiu
2018	23	Dona	42	Ovari	Negatiu
2018	24	Home	77	Còlon	Negatiu
2018	25	Dona	48	Còlon	Negatiu

Any de realització de la prova	Nº de pacient	Sexe	Edat	Localització del tumor	Resultat de la prova MSI
2018	26	Dona	42	Ovari	Negatiu
2018	27	Home	52	Melanoma	Negatiu
2018	28	Home	66	Còlon	Negatiu
2018	29	Home	58	Còlon	Negatiu
2018	30	Dona	68	Endometri	Negatiu
2018	31	Dona	72	Còlon	No valorable
2018	32	Dona	66	Ovari	Negatiu
2018	33	Dona	49	Ovari	Positiu
2018	34	Home	56	Còlon	Negatiu
2018	35	Home	94	Còlon	Negatiu
2018	36	Home	75	Còlon	Negatiu
2018	37	Home	51	Còlon	Negatiu
2018	38	Dona	51	Endometri	Positiu
2018	39	Dona	65	Endometri	Negatiu
2018	40	Dona	50	Còlon	Negatiu
2018	41	Dona	58	Còlon	Negatiu
2018	42	Home	33	Bufeta urinària	Negatiu
2018	43	Dona	45	Còlon	Negatiu
2018	44	Home	75	Còlon	Negatiu
2018	45	Dona	71	Ovari	Negatiu
2018	46	Home	91	Còlon	Negatiu
2019	47	Dona	57	Còlon	Negatiu
2018	48	Home	67	Còlon	Positiu
2018	49	Dona	54	Còlon	Positiu
2018	50	Home	43	Còlon	Negatiu

Any de realització de la prova	Nº de pacient	Sexe	Edat	Localització del tumor	Resultat de la prova MSI
2018	51	Home	69	Còlon	Negatiu
2018	52	Dona	56	Còlon	Positiu
2018	53	Dona	75	Còlon	Negatiu
2018	54	Dona	50	Ovari	Negatiu
2018	55	Home	53	Còlon	Negatiu
2018	56	Dona	84	Còlon	Negatiu
2018	57	Home	68	Còlon	Positiu
2018	58	Dona	60	Endometri	Negatiu
2019	59	Dona	56	Ovari	Positiu
2019	60	Dona	49	Còlon	Negatiu
2018	61	Home	54	Còlon	Negatiu
2019	62	Dona	54	Còlon	Positiu
2019	63	Dona	44	Còlon	Negatiu
2019	64	Home	56	Còlon	Negatiu
2019	65	Dona	44	Còlon	Positiu
2019	66	Dona	56	Còlon	Negatiu
2019	67	Dona	74	Còlon	Negatiu
2019	68	Dona	30	Còlon	Negatiu
2019	69	Dona	79	Còlon	Negatiu
2019	70	Home	66	Còlon	Negatiu
2019	71	Dona	52	Úter	Positiu
2019	72	Home	63	Còlon	Negatiu
2019	73	Home	54	Còlon	Negatiu
2019	74	Dona	61	Úter	Positiu
2019	75	Dona	67	Cervell	Negatiu

Any de realització de la prova	Nº de pacient	Sexe	Edat	Localització del tumor	Resultat de la prova MSI
2019	76	Dona	58	Còlon	Negatiu
2019	77	Home	61	Còlon	Negatiu
2019	78	Dona	57	Ovari	No valorable
2019	79	Home	60	Còlon	Negatiu
2019	80	Home	50	Còlon	No valorable
2020	81	Dona	45	Ovari	Negatiu
2020	82	Home	65	Bufeta urinària	No valorable
2020	83	Dona	87	Còlon	Negatiu
2020	84	Dona	69	Ovari	Negatiu
2020	85	Dona	66	Còlon	Negatiu
2020	86	Home	74	Còlon	No valorable
2020	87	Dona	75	Còlon	Negatiu
2020	88	Dona	58	Cèrvix	Negatiu
2020	89	Dona	74	Còlon	Negatiu
2020	90	Home	99	Còlon	Positiu
2020	91	Dona	63	Còlon	Positiu
2020	92	Dona	57	Ovari	Negatiu
2020	93	Dona	66	Còlon	Negatiu
2020	94	Dona	69	Ovari	Negatiu
2020	95	Dona	87	Còlon	Negatiu
2020	96	Home	63	Còlon	Negatiu
2020	97	Home	87	Còlon	Negatiu
2019	98	Dona	51	Còlon	Negatiu
2020	99	Dona	63	Còlon	Negatiu
2020	100	Home	74	Còlon	No valorable

Any de realització de la prova	Nº de pacient	Sexe	Edat	Localització del tumor	Resultat de la prova MSI
2020	101	Dona	44	Bufeta urinària	Negatiu
2020	102	Home	43	Còlon	Negatiu
2020	103	Dona	49	Còlon	Negatiu
2020	104	Dona	61	Còlon	Negatiu
2020	105	Home	78	Còlon	Negatiu
2020	106	Dona	66	Cervell	Negatiu
2020	107	Home	71	Còlon	Negatiu
2020	108	Home	76	Còlon	Negatiu
2019	109	Home	64	Cervell	Negatiu
2020	110	Home	80	Còlon	Negatiu
2020	111	Dona	63	Còlon	Negatiu
2020	112	Dona	63	Còlon dret	Negatiu
2020	113	Home	75	Còlon	Negatiu
2020	114	Dona	74	Còlon	Positiu
2020	115	Dona	67	Còlon	Negatiu
2020	116	Home	55	Còlon	Negatiu
2020	117	Home	50	Bufeta urinària	Negatiu
2020	118	Dona	86	Còlon	Positiu
2021	119	Dona	38	Apèndix	No valorable
2021	120	Dona	41	Còlon	Negatiu
2021	121	Dona	55	Estómac	Negatiu
2021	122	Home	66	Còlon	Negatiu
2021	123	Home	41	Cervell	Negatiu
2021	124	Home	63	Còlon	Negatiu
2021	125	Home	64	Cervell	Negatiu

Any de realització de la prova	Nº de pacient	Sexe	Edat	Localització del tumor	Resultat de la prova MSI
2021	126	Home	50	Còlon	Negatiu
2021	127	Dona	57	Endometri	Negatiu
2021	128	Dona	41	Mama	Positiu
2021	129	Dona	79	Còlon	Negatiu
2021	130	Home	61	Còlon	Negatiu
2021	131	Dona	52	Còlon	Positiu
2021	132	Dona	52	Urèter	Negatiu

