

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en medicina



Comparación de la proporción de pacientes con cáncer colorrectal menores de 50 años que recidivan durante los dos primeros años tras la resección quirúrgica, entre aquellos con y sin síndrome de Lynch.

Tutor clínico: José Perea García
Servicio: Cirugía general
Tutor metodológico: Rocio Queipo Matas
Alumno: Catalina Irene Noguera Trias
Hospital Universitario Vithas Arturo Soria

Índice

Resumen y palabras clave.....	3
Abstract and key words	4
Introducción.....	4
Hipótesis y objetivos	7
Metodología.....	8
a) Diseño	8
b) Ámbito y población de estudio	8
c) Cálculo del tamaño muestral.....	9
d) Variables	9
e) Recogida de datos	10
f) Análisis estadístico.....	10
Aspectos éticos y legales	11
Resultados.....	12
Discusión	16
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	21
Anexo.....	21
1. Tabla de variables	I
2. Resolución positiva del CEIM	II

Resumen y palabras clave

Introducción: El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más frecuente a nivel mundial y constituye la segunda causa de muerte por cáncer. El síndrome de Lynch representa la causa genética más frecuente de este tipo de tumores. Se asocia a un mayor riesgo de cáncer colorrectal y otras neoplasias, aunque tiene un pronóstico más favorable. La mayor parte de las recidivas del cáncer colorrectal se producen durante los dos primeros años tras la resección quirúrgica, etapa crítica en el seguimiento. El objetivo principal de este estudio fue comparar la proporción de pacientes con cáncer colorrectal menores de 50 años que recidivaron durante los dos primeros años tras la resección quirúrgica, entre aquellos con y sin síndrome de Lynch.

Material y métodos: Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, analítico de cohortes (con dos cohortes: con y sin síndrome de Lynch) y de tipo multicéntrico. Se incluyeron 229 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal entre enero de 2018 y junio de 2022 con un seguimiento mínimo de 2 años tras la intervención. La variable principal fue la recidiva durante los dos primeros años, obtenida mediante la revisión de historias clínicas.

Resultados: Presentaron síndrome de Lynch 25 pacientes (11,1%). La recidiva precoz ocurrió en el 8,0% de los pacientes con síndrome de Lynch y en el 16,2% de los que no lo presentaban. Fallecieron un 4,0% de pacientes con síndrome de Lynch y un 5,4% de los pacientes sin dicho síndrome.

Conclusiones: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de recidiva precoz ni en la mortalidad entre los pacientes con y sin síndrome de Lynch. Estos resultados no permitieron confirmar que la evolución y el pronóstico de la enfermedad fueran diferentes entre ambos grupos.

Palabras clave: Síndrome de Lynch; Cáncer colorrectal; Recidiva; Población menor de 50 años.

Abstract and key words

Background: Colorectal cancer is the third most common type of worldwide cancer and the second cause of cancer-related death. Lynch syndrome is the most common genetic cause of this type of tumor. It is associated with an increased risk of colorectal cancer and other malignancies, although it has a more favorable prognosis. Most recurrences occur during the first two years after surgical resection, a critical follow-up phase. The main objective of this study was to compare the proportion of colorectal cancer patients under 50 years of age who recurred during the first two years after surgical resection, between those with and without Lynch syndrome.

Methods: This was an observational, longitudinal, retrospective, analytical cohort study (with two cohorts: with and without Lynch syndrome), and a multicenter study. A total of 229 patients were diagnosed with colorectal cancer between January 2018 and June 2022, with a minimum follow-up of two years after surgery. The main variable was recurrence during the first two years, obtained through medical record review.

Results: Twenty-five patients (11.1%) had Lynch syndrome. Early recurrence occurred in 8.0% of patients with Lynch syndrome and in 16.2% of those without. Mortality was 4.0% among patients with Lynch syndrome and 5.4% among those without it.

Conclusions: No statistically significant differences were found in the proportion of early recurrence or in mortality between patients with and without Lynch syndrome. These results did not allow us to confirm that the course and prognosis of the disease were different between both groups.

Keywords: Lynch syndrome; colorectal cancer; recurrence; colorectal cancer under 50 years old.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común del mundo y es la segunda causa de muerte en relación con el cáncer. En 2022 se diagnosticaron más de 1,9 millones de nuevos casos y se reportaron aproximadamente 904.000 muertes relacionadas (1). En España, se estima una incidencia de más de 40.000 casos anuales, siendo el cáncer más frecuente si se suman ambos sexos (2).

El síndrome de Lynch tiene un patrón de herencia autosómico dominante y está causado por mutaciones germinales en genes de reparación del ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), siendo este el síndrome de cáncer colorrectal hereditario más común. El síndrome de Lynch aumenta el riesgo de padecer CCR y otros tumores como: endometrio, ovarios, estómago, intestino delgado, vías biliares, páncreas y el tracto urinario superior. Sin embargo, dentro del cáncer colorrectal los pacientes que tengan síndrome de Lynch tienen un pronóstico favorable y por tanto una mayor supervivencia, en comparación a los pacientes con cáncer colorrectal esporádico (3–5).

Debido a su alta incidencia y mortalidad, en las personas con alto riesgo de cáncer colorrectal -como sería el mencionado síndrome- se recomienda hacer un cribado, con una colonoscopia de vigilancia. Esta prueba se ha demostrado que es eficaz para reducir la incidencia y la mortalidad del CCR, ya que permite eliminar lesiones precancerosas y la detección temprana del CCR cuando aún está en fase asintomática (6,7).

Dentro del CCR, el tipo más común es el adenocarcinoma colorrectal (95%), que es un tipo de cáncer que inicia en las células glandulares, las encargadas de producir moco para lubricar el interior del colon y el recto. Este se divide en dos tipos: adenocarcinomas mucinosos colorrectales (MAC), la masa tumoral de estos está compuesta de un 50% o más de material mucinoso; el resto serán los adenocarcinomas no mucinosos (no MAC), siendo estos últimos el tipo más común de CCR (>85%) (8,9).

Aunque el CCR se asocia habitualmente con personas de edad avanzada, la incidencia en menores de 50 años ha aumentado en las últimas décadas, un fenómeno descrito como cáncer colorrectal de aparición temprana o ‘early-onset colorectal cancer’ (EOCRC)

(10,11). El cáncer colorrectal de aparición temprana se diagnostica en fases más avanzadas, con una mayor probabilidad de presentar tumores poco diferenciados con invasión linfovascular e invasión perineural, características que se asocian con tumores más agresivos y de peor pronóstico (12). Además, la mayoría de estos pacientes no están incluidos en los programas de cribado poblacional, lo que dificulta su detección precoz (13,14).

En cuanto al tratamiento con intención curativa, una base muy importante es la resección quirúrgica del tumor y de los ganglios linfáticos afectados, necesitando también tratamiento adyuvante (quimio-radioterapia) en aquellos casos con enfermedad localmente avanzada. Se considera resección quirúrgica completa (R0) cuando los márgenes microscópicos están libres de tumor, estos casos tendrán una tasa de recidiva más baja y una mayor proporción de supervivencia (8). Se recomienda hacer un seguimiento de mínimo 5 años después de la cirugía aunque la tasa de recidiva ocurre mayormente en los 2 primeros años (15).

El término recidiva hace referencia al retorno de la enfermedad después de un período de remisión (aparente o completa). La recidiva puede ser local o a distancia (16).

Diversos estudios han mostrado que la mayoría de las recidivas tras una cirugía con intención curativa ocurren en los primeros 24 meses, sobre todo en pacientes con tumores en estadios II y III (17,18). La vigilancia intensiva durante este período puede mejorar el pronóstico gracias a la detección precoz de recurrencias potencialmente tratables (19). Por tanto, es fundamental conocer qué factores se asocian a una mayor probabilidad de recidiva en estos pacientes, especialmente en poblaciones que han sido menos estudiadas como es el caso de los adultos menores de 50 años.

La mayoría de las guías recomienda protocolos de vigilancia similares para todos los pacientes operados de CCR, sin establecer diferencias en función del perfil genético. Sin embargo, algunos autores plantean que el seguimiento podría personalizarse según el riesgo individual, incluyendo factores como el síndrome de Lynch, la edad o el tipo histológico (20–22). Además, los estudios actuales sobre la recidiva en pacientes jóvenes con CCR tienden a agrupar a todos los pacientes sin distinguir entre aquellos con y sin síndrome de Lynch, lo que impide obtener conclusiones diferenciadas sobre el

comportamiento del CCR en función de su etiología (23,24). Esta falta de segmentación nos deja un vacío relevante en la literatura médica que este trabajo pretendía abordar.

Desde una perspectiva clínica, identificar las diferencias en la evolución entre pacientes jóvenes con y sin síndrome de Lynch podría tener un impacto directo en la toma de decisiones relacionadas con el seguimiento. Una vigilancia más personalizada permitiría no solo mejorar la detección precoz de recurrencias, sino también reducir el número de pruebas innecesarias en pacientes con menor riesgo, optimizando los recursos sanitarios. Asimismo, comprender si el comportamiento biológico del tumor varía en función del perfil genético podría abrir la puerta a estrategias terapéuticas más ajustadas al riesgo individual.

Por esto, la motivación de este estudio es comparar la proporción de recidivas, en los 2 años posteriores a la resección quirúrgica del tumor, en pacientes menores de 50 años con y sin síndrome de Lynch, una subpoblación, por otro lado, no estudiada específicamente.

Hipótesis y objetivos

Hipótesis: los pacientes con síndrome Lynch presentarían una menor tasa de recidiva en comparación con aquellos sin síndrome de Lynch diagnosticados de cáncer colorrectal.

Objetivo principal: comparar la proporción de pacientes menores de 50 años que recidivan durante los dos primeros años tras la resección quirúrgica para eliminar el cáncer colorrectal entre aquellos con y sin síndrome de Lynch.

Objetivos secundarios: se pretendía:

1. Describir las características sociodemográficas (edad/sexo) y clínicas (antecedentes familias de cáncer; estadio del cáncer colorrectal y localización tumoral).
2. Describir la relación entre presentar o no síndrome de Lynch y mortalidad.
3. Comparar la tasa mensual de recidiva entre los pacientes con y sin síndrome de Lynch.
4. Comparar dentro de cada grupo (con y sin síndrome de Lynch) la proporción de recidiva y edad.

5. Estudiar dentro de cada grupo la relación entre recidiva y:

- Sexo.
- La localización.

Metodología

a) Diseño

Para dar respuesta a los objetivos propuestos se ha realizado un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, analítico de cohortes (con dos cohortes: con y sin síndrome de Lynch) y de tipo multicéntrico, en el que han participado: Hospital Universitario Vithas Arturo Soria, Hospital Universitario 12 de Octubre, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario Ramón y Cajal, MD Anderson Cancer Center, Hospital Clínico San Carlos, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Hospital Universitario Infanta Leonor, Hospital General de Villalba, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Hospital Universitario Clínico de Barcelona, Hospital Vall d'Hebron, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospital del Mar y Galdakao Usansolo, componentes todos ellos del Consorcio Español para el estudio de CCR en menores de 50 años (SESOC, Spanish Early-Onset Colorectal Cancer Consortium).

b) Ámbito y población de estudio

El estudio se ha realizado con 229 pacientes menores de 50 años con cáncer colorrectal con o sin síndrome de Lynch de los hospitales: Hospital Universitario Vithas Arturo Soria, Hospital Universitario 12 de Octubre, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario Ramón y Cajal, MD Anderson Cancer Center, Hospital Clínico San Carlos, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Hospital Universitario Infanta Leonor, Hospital General de Villalba, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Hospital Universitari Clínic, Hospital Vall d'Hebron, Hospital Universitari Bellvitge, Hospital del Mar y Galdakao Usansolo, entre los años enero de 2018 y junio de 2022 con un seguimiento mínimo de 2 años tras la intervención.

Los criterios de inclusión han sido pacientes menores de 50 años, con CCR, con biopsia de adenocarcinoma y que hayan sido intervenidos en los hospitales del consorcio español

de CCR de inicio temprano entre los años 2018 y 2022 y con un seguimiento mínimo de dos años tras la intervención quirúrgica.

Los criterios de exclusión han sido pacientes en estadio 4, adenocarcinoma asociado a enfermedad inflamatoria y pacientes que no han conseguido la remisión inicial, así como otro tipo de neoplasia malignas de colon (tumores neuroendocrinos, etc).

c) Cálculo del tamaño muestral

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un poder estadístico superior a 80% en un contraste bilateral se precisan 420 sujetos con síndrome de Lynch y 3780 sin síndrome de Lynch para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el grupo con síndrome de Lynch se espera sea de 8,5 % (5) y el grupo sin síndrome de Lynch, 13,2% (25). Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%.

Se ha estimado a través de la calculadora Granmo teniendo en cuenta una razón de 9:1 entre el número de sujetos del grupo sin y con síndrome de Lynch respectivamente. Se han empleado las proporciones de recidivas mencionadas en la hipótesis, que proceden de artículos en los que no hay una discriminación por edad. Sin embargo, se asume que en este estudio pueda ser similar.

d) Variables

En este apartado se describen las variables consideradas para responder a los objetivos planteados (ver anexo 1).

1. Variables principales:

- a. Recidiva:** retorno de la enfermedad después de un período de remisión (aparente o completa) (16).
- b. Síndrome de Lynch:** pacientes diagnosticados de dicho síndrome mediante pruebas de genética molecular que identifica mutaciones germinales en genes de reparación del ADN (3).

2. Variables secundarias:

- a. **Sexo:** hombre, mujer u otro.
- b. **Edad:** años que tiene el paciente en el momento del diagnóstico de CCR.
- c. **Estadio del adenocarcinoma**
- d. **Antecedentes familiares de cáncer**
- e. **Tiempo de recidiva:** tiempo que pasa entre la resección quirúrgica y la recidiva.
- f. **Localización tumoral:** colon derecho y transverso, colon izquierdo y unión rectosigmoidea/ recto.
- g. **Mortalidad**

e) Recogida de datos

Los datos han sido obtenidos a partir de dos estudios previos, que fueron aprobados por el Comité de Ética de la Investigación de la Fundación Jiménez Díaz.

La recogida de datos se realizó de forma seudonimizada. Para ello se crearon dos bases de datos que compartían un código de asociación por cada paciente. Una de las bases incluía los datos personales y fue custodiada exclusivamente por el tutor clínico. La otra base de datos incluyó los datos clínicos necesarios para la investigación, pero ningún dato personal. Esta segunda base de datos fue la empleada por el estudiante para la realización del Trabajo de Fin de Grado.

f) Análisis estadístico

Se han realizado dos tipos de análisis:

Descriptivo. Para ello, las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Mientras que las variables cuantitativas se expresaron con la media y desviación estándar (DE), si seguían la normalidad o con la mediana y el rango intercuartílico en caso de tener una distribución no normal.

Bivariado: Para comparar dos variables cualitativas se empleó chi cuadrado o test exacto de Fisher cuando la n de la variable a estudio sea <5 . Por otro lado, para comparar una variable cuantitativa y una cualitativa se utilizó la prueba t de student si seguía la normalidad o en caso contrario, U de Mann Whitney.

Se realizó un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier para comparar el tiempo hasta la recidiva entre los dos grupos, con y sin síndrome de Lynch. La diferencia entre las curvas se evaluó mediante el test de log-rank.

Se realizó un análisis de regresión de Cox para evaluar la asociación entre diferentes variables clínicas (síndrome de Lynch, edad, sexo, localización tumoral y estadio) y el riesgo de recidiva, ajustando por posibles factores de confusión.

La normalidad ha sido determinada con el test Shapiro-Wilks o con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se ha considerado estadísticamente significativo presentar un valor de p bilateral menor de 0,05.

El análisis de los datos se ha realizado con las herramientas estadísticas que proporciona el programa Jamovi.

Aspectos éticos y legales

Se ha pasado el comité de ética del Hospital Fundación Jiménez Díaz con código TFG012-25_HVAS quien aprobó la exención de pedir el consentimiento informado por ser un estudio observacional, retrospectivo y tener riesgo nulo para los sujetos.

El proyecto se ha realizado respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

El proyecto se ha llevado a cabo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Resultados

1.-Descriptivo global

Se revisaron un total de 382 historias clínicas de pacientes menores de 50 años diagnosticados de cáncer colorrectal en los distintos hospitales del consorcio español de cáncer colorrectal de inicio temprano. De ellos, 59 pacientes no fueron incluidos por haber sido diagnosticados fuera del intervalo 2018-2022, 89 pacientes fueron excluidos por encontrarse en estadio IV en el momento del diagnóstico y otros 5 pacientes fueron excluidos por no tener recogidos todos los datos necesarios. Finalmente, el estudio se llevó a cabo sobre una muestra de 229 pacientes (Figura 1).

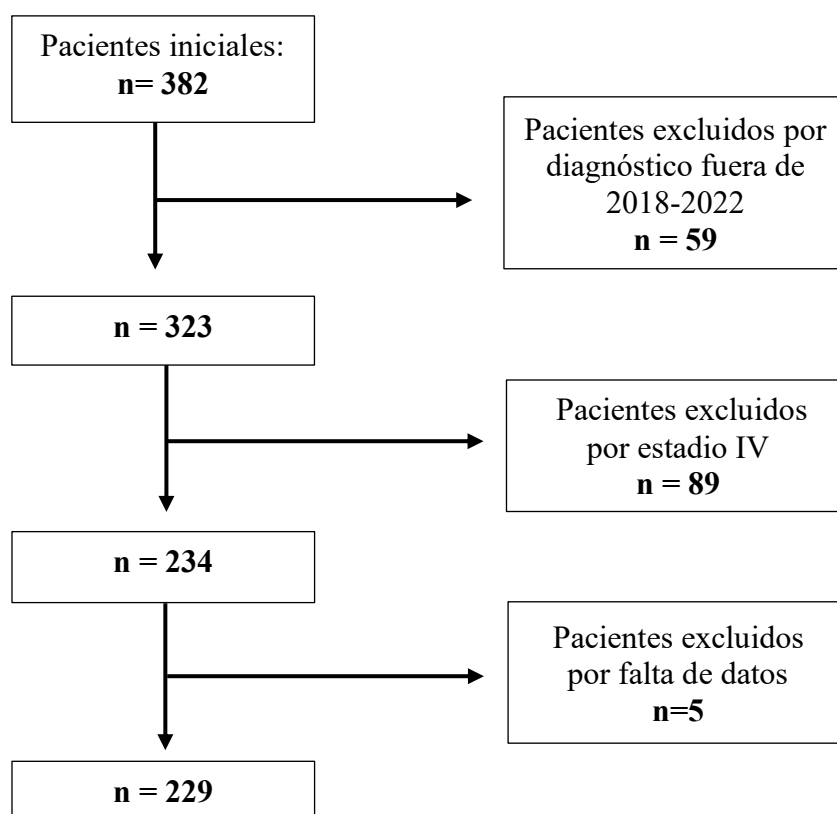


Figura 1. Diagrama de flujo con los criterios de inclusión y de exclusión de los pacientes del estudio.

Las características de los 229 pacientes incluidos en el estudio se presentan en la Tabla 1. La edad media al diagnóstico era de 42,3 años (DE=6,6). De estos, 134 eran varones (58,5%) y 95 mujeres (41,5%). Se observó que 25 pacientes (11,1%) presentaban síndrome de Lynch. En cuanto al estadio del CCR, el estadio III fue el más frecuente con 130 pacientes (56,8%), seguido del estadio II con 52 pacientes (22,7%) y el estadio I con

47 pacientes (20,5%). La localización más frecuente fue el recto o la unión rectosigmoidea con 94 pacientes (41,4%), seguida del colon izquierdo con 81 pacientes (35,7%) y colon derecho y transversal con 52 pacientes (22,9%). Durante el seguimiento, se observó que 43 pacientes (18,8%) presentaron recidiva y 12 (5,2%) fallecieron.

En relación con los antecedentes familiares, 66 pacientes (29,3%) tenían un familiar con CCR. Además, 91 pacientes (39,7%) tenían antecedentes familiares de neoplasias asociadas a síndrome de Lynch, 97 pacientes (42,3%) tenían un familiar con una neoplasia sin síndrome de Lynch y 38 pacientes (16,6%) referían antecedentes familiares de cáncer antes de los 50 años.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas.

Variables	Valor (n=229)
Edad ($\bar{x} \pm SD$)	42,3 $\pm$ 6,6
Sexo (n, %)	
Varón	134 (58,5%)
Mujer	95 (41,5%)
Recidiva (n, %)	
No	182 (81,2%)
Si	43 (18,8%)
Estadio (n, %)	
I	47 (20,5%)
II	52 (22,7%)
III	130 (56,8%)
Localización (n, %)	
Colon derecho y transversal	52 (22,9%)
Colon izquierdo	81 (35,7%)
Recto y unión rectosigmoidea	94 (41,4%)
Fallecimiento (n, %)	
No	217 (94,8%)
Si	12 (5,2%)
Sd. Lynch (n, %)	
No	204 (89,1%)
Sí	25 (10,9%)

Variables	Valor (n=229)
Antecedentes familiares CCR (n, %)	
No	159 (70,7%)
Sí	66 (29,3%)

n: número total de pacientes. % del total de pacientes. $\bar{x} \pm SD$ (media±desviación estándar).

2.-Análisis comparativo.

Se comparó la proporción de pacientes con recidiva durante los dos primeros años tras la cirugía entre aquellos con y sin síndrome de Lynch. En el grupo de pacientes con síndrome de Lynch presentaron recidiva 2 de 25 pacientes (8,0%) mientras que los pacientes sin síndrome de Lynch presentaron recidiva 33 de 204 pacientes (16,2%). La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,386$). Tras los dos primeros años observamos que en el grupo con síndrome de Lynch no hubo ningún paciente de la muestra que desarrollase una recidiva, mientras que en el grupo sin síndrome de Lynch hubo 8 pacientes más que presentaron una recidiva de la enfermedad, siendo así 41 de 204 pacientes (20,1%).

Se realizó un análisis de supervivencia para comparar el tiempo hasta la recidiva entre los pacientes con y sin síndrome de Lynch, en el que no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,370$).

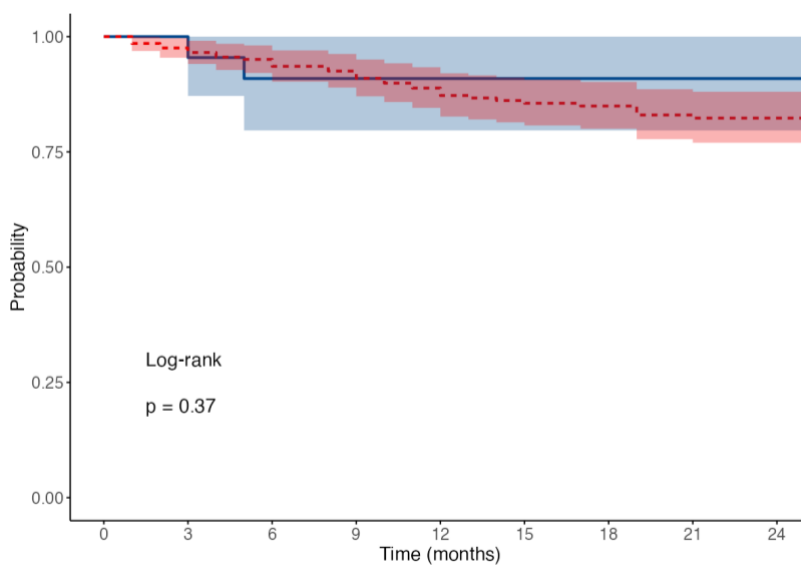


Gráfico 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de recidiva según la presencia de síndrome de Lynch. El color azul representa el grupo con síndrome de Lynch y el color rojo el grupo sin síndrome de Lynch.

Además, se exploró la asociación entre recidiva y otras variables clínicas de forma independiente, diferenciando los dos grupos (pacientes con y sin síndrome de Lynch) (Tabla 2).

En el grupo con síndrome de Lynch, la edad media de los pacientes fue 42,0 años (DE: 6,4) en los que no recidivaron y 48,5 años (DE: 0,7) en los que sí presentaron recidiva, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,044$). En el grupo sin síndrome de Lynch, la edad media de los pacientes que no presentaron recidiva fue de 42,6 años (DE: 6,3), mientras que los que recidivaron tenían una edad media de 41,6 años (DE: 8,4). En este caso no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,992$).

En cuanto al sexo, en el grupo con síndrome de Lynch se observó que 2 de 23 varones (8,7%) presentaron recidiva, sin embargo, ninguna mujer del estudio presentó recidiva ($n=2$). Estadísticamente no significativo ($p=1,000$). En el grupo sin síndrome de Lynch, se observa que 17 de 111 varones (15,3%) y 16 de 93 mujeres (17,2%) presentaron recidiva a los 2 años. Resultado estadísticamente no significativo ($p=0,715$).

Respecto a la localización tumoral, se observó que el grupo con síndrome de Lynch recidivó 1 de 16 pacientes (6,3%) con localización en colon derecho y transversal, 1 de 6 pacientes (16,7%) con localización en colon izquierdo y 0 de 3 pacientes con la neoplasia en recto y unión rectosigmoidea. ($p=0,600$). En el grupo sin síndrome de Lynch se observó que recidivaron 6 de 36 pacientes (16,7%) con localización en colon derecho y transversal, 14 de 75 pacientes (18,7%) en colon izquierdo y 13 de 91 pacientes (14,3%) en pacientes con localización recto y unión rectosigmoidea ($p=0,748$).

Además, se analizó la relación entre la presencia de síndrome de Lynch y la mortalidad. Falleció 1 de 25 pacientes (4,0%) con síndrome de Lynch y 11 de 204 pacientes (5,4%) sin síndrome de Lynch, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p=1,000$). Asimismo, se analizó la asociación entre recidiva precoz y mortalidad dentro de cada grupo. En el grupo con síndrome de Lynch falleció 1 de los 2 pacientes que recidivaron, frente a ninguno de los 23 pacientes que no presentaron recidiva ($p=0,080$). En el grupo sin síndrome de Lynch se observó que fallecieron 7 de 33 pacientes con

recidiva precoz, frente a 4 de los 171 que no presentaron recidiva, siendo en este caso estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

Tabla 2. Asociación entre recidiva y variables clínicas en pacientes menores de 50 años con cáncer colorrectal, según la presencia o no de síndrome de Lynch.

Variable	Síndrome de Lynch	No recidiva (n=182)	Recidiva (n=47)	n	p
Edad (media $\pm$ DE)	Sí	40,5 $\pm$ 6,4	48,5 $\pm$ 0,7	25	0,044
	No	42,6 $\pm$ 6,3	41,6 $\pm$ 8,4	204	0,992
Sexo (varón)-n (%)	Sí	21/23 (91,3%)	2/23 (8,7%)	23	1,000
	No	94 (84,7%)	17 (15,3%)	111	0,715
Colon derecho y transversal (% recidiva)	Sí	15 (93,8%)	1 (6,2%)	16	0,625
	No	30 (83,3%)	6 (16,7%)	36	0,748
Colon izquierdo (% recidiva)	Sí	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6	0,625
	No	61 (81,3%)	14 (18,7%)	75	0,748
Recto/unión rectosigmoideo (% recidiva)	Sí	3 (100%)	0 (0%)	3	0,625
	No	78 (85,7%)	13 (14,3%)	91	0,748
Mortalidad	Sí	24 (96,0%)	1/25 (4,0%)	25	1,000
	No	194 (94,6%)	11 (5,4%)	204	1,000

n: número total de pacientes. % del total de pacientes. DE: desviación estándar.

Se realizó además un análisis multivariante para evaluar el efecto conjunto de diversas variables (síndrome de Lynch, sexo, estadio, edad y localización) sobre el tiempo hasta la recidiva (Tabla 3). No se encontró asociación significativa entre la presencia de síndrome de Lynch y el riesgo de recidiva (HR=1,5; IC 95%: 0,3-7,1; $p=0,576$). Tampoco se observaron asociaciones significativas para el sexo, la edad ni la localización. Sin embargo, los pacientes en estadio III presentaron un mayor riesgo de recidiva en comparación con los pacientes en estadio I (HR=6,2; IC 95%: 1,5-26,4; $p=0,012$), resultado que sí alcanzó significación estadística.

Tabla 3. *Análisis multivariante de factores asociados a recidiva precoz*

Variable	Categoría	n (%)	HR (univariable)	p	HR (multivariable)	p
Sd. Lynch	Sí	25 (11,0)	-	-	-	-
	No	202 (89,0)	1,9 (0,5-8,0)	0,952	1,2 (0,3-5,5)	0.837
Sexo	Hombre	133 (58,6)	-	-	-	-
	Mujer	94 (41,4)	1,2 (0,6-2,4)	0,558	1,0 (0,5-2,1)	0.952
Estadio	I	45 (19,8)	-	-	-	-
	II	52 (22,9)	1,4 (0,2-8,1)	0,742	1,0 (0,2-6,2)	0.991
	III	130 (57,3)	5,9 (1,4-24,9)	0,015	5,0 (1,2-21,4)	0.029
Localización	Colon derecho y transverso	52 (22,9)	-	-	-	-
	Colon izquierdo	81 (35,7)	1,4 (0,6-3,5)	0,426	1,8 (0,6-4,9)	0.272
	Recto y unión rectosigmoidea	94 (41,4)	1,0 (0,4-2,6)	0,938	0,8 (0,3-2,3)	0.725
Edad	Media (DE)	42,5 (6,4)	1,0 (0,9-1,0)	0,457	0,9 (0,9-1,0)	0.736

n: número total de pacientes. % del total de pacientes; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confianza del 95%; $p < 0,05$ considerado significativo.

Discusión

El objetivo principal de este estudio fue analizar si la presencia de síndrome de Lynch se asocia con una menor probabilidad de recidiva durante los dos primeros años tras la resección quirúrgica en pacientes menores de 50 años diagnosticados de CCR. En los análisis realizados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin síndrome de Lynch, por lo que no se pudo establecer que ninguno de estos grupos presentara un riesgo de recidiva mayor o menor que el otro.

Por tanto, los hallazgos no permitieron apoyar la hipótesis planteada: no se pudo afirmar que la proporción de recidiva fuera menor en los pacientes con síndrome de Lynch frente a los que no presentaban este síndrome, ya que no se encontraron diferencias

estadísticamente significativas. Esta falta de asociación podría deberse al reducido número de pacientes con síndrome de Lynch incluidos en la muestra, por lo que se necesitarían estudios con mayor tamaño muestral para determinar si existe una asociación entre la presencia del síndrome de Lynch y la recidiva.

Diversos estudios han analizado las tasas de recidiva en pacientes con CCR asociado a síndrome de Lynch, sugiriendo en general un pronóstico más favorable, con una mayor tasa de supervivencia global y un menor riesgo de metástasis a distancia en comparación con los pacientes con cáncer colorrectal esporádico (21). Sin embargo, los resultados de este estudio no permitieron confirmar ni refutar dichas observaciones ya que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

La proporción global de recidiva en esta cohorte fue del 18,8%, una cifra coherente con lo descrito en estudios previos que sitúan las tasas de recidiva entre 15% y el 25% tras la cirugía curativa para CCR en estadios I-III (3). Aunque nuestra hipótesis no se pudo confirmar por falta de significación estadística, los valores obtenidos, 8,0% de recidiva en el grupo con síndrome de Lynch frente al 16,2% en el grupo sin dicho síndrome, no se alejan de los observados en otros estudios 8,5% y 13,2%, respectivamente (5,25). Además, Xu et al. (4) observaron menores tasas de recidiva en pacientes con síndrome de Lynch frente a CCR esporádico, si bien en su estudio el tamaño muestral fue notablemente mayor.

En el análisis multivariante realizado en esta cohorte, el estadio clínico fue el único factor que mostró una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de recidiva, concretamente en los pacientes en estadio III. Este hallazgo coincide con lo observado en estudios previos que señalan al estadio como uno de los factores pronósticos más determinantes en el cáncer colorrectal, incluso en pacientes jóvenes (3).

Otro hallazgo relevante fue la asociación entre la recidiva precoz y la mortalidad en los pacientes sin síndrome de Lynch. En este grupo los pacientes que presentaron recidiva precoz mostraron una mayor mortalidad. Para el grupo con síndrome de Lynch no se pudo confirmar esta asociación ya que no alcanzó la significación estadística. Safari et al. (16) observaron que la recidiva precoz tras la cirugía con intención curativa se relaciona

estrechamente con una mayor mortalidad, especialmente en jóvenes, lo que concuerda con los datos de nuestro estudio en el grupo sin síndrome de Lynch.

Una de las principales fortalezas de este estudio es el análisis específico de la recidiva precoz en población menor de 50 años, comparando a los pacientes con síndrome de Lynch y los pacientes que no presentan dicho síndrome. Sin embargo, también presenta algunas limitaciones, como el tamaño reducido de la muestra con síndrome de Lynch, lo que afecta a la potencia estadística del análisis. Además, no se alcanzó el tamaño muestral óptimo en ninguno de los dos grupos definidos.

Por otra parte, durante el desarrollo del estudio, una de las principales dificultades fue gestionar y limpiar los datos recogidos por diferentes profesionales de distintos centros. Como consecuencia, fue necesario reducir la muestra total de 382 a 229 pacientes debido a que no teníamos todos los datos necesarios para desarrollar nuestros objetivos principales y secundarios o no cumplían los criterios de inclusión y exclusión establecidos en este estudio.

El principal aporte de este estudio es haber analizado de forma específica la proporción de recidiva en pacientes menores de 50 años con o sin síndrome de Lynch, a diferencia de otros modelos donde tienen una población con un rango de edad más amplio, sin especificar la edad de corte al diagnóstico y no comparan estos dos grupos de pacientes (12,23).

Aunque no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, los resultados de este estudio aportan información útil para orientar futuras investigaciones en esta área. Sería importante seguir evaluando si la edad y la presencia del síndrome de Lynch condicionan diferencias clínicas relevantes en la evolución de estos pacientes. Para ello, sería recomendable desarrollar estudios multicéntricos con un tamaño muestral mayor que permitan confirmar o descartar posibles asociaciones y evaluar su utilidad en la planificación del seguimiento y en la toma de decisiones clínicas individualizadas.

Conclusiones

El presente estudio no ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la presencia del síndrome de Lynch y la presencia de recidiva precoz en pacientes menores de 50 años con cáncer colorrectal. Tampoco se halló una relación significativa con la mortalidad. En el análisis por subgrupos, únicamente en el grupo con síndrome de Lynch se observó una relación significativa entre mayor edad y presencia de recidiva. No se identificaron asociaciones significativas entre recidiva y el sexo ni la localización del tumor en ninguno de los grupos analizados.

Bibliografía

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* mayo de 2024;74(3):229-63.
2. REDECAN. Las cifras del cáncer en España 2024 [Internet]. España: Asociación Española Contra el Cáncer; 2024. Disponible en: <https://redecn.org/es/noticias/37/redecn-publica-lasestimaciones-de-la-incidencia-del-cancer-en-espana-2024#:~:text=Como%20viene%20haciendo%20de%20manera,hombres%20y%20124.986%20en%20mujeres.>
3. Bai Z, Wang J, Wang T, Li Y, Zhao X, Wu G, et al. Clinicopathologic parameters associated with postoperative complications and risk factors for tumor recurrence and mortality after tumor resection of patients with colorectal cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 1 de febrero de 2018;20(2):176-176-92.
4. Xu Y, Li C, Zheng CZ, Zhang YQ, Guo TA, Liu FQ. Comparison of long-term outcomes between Lynch syndrome and sporadic colorectal cancer: a propensity score matching analysis. *BMC Cancer.* 9 de enero de 2021;21(1):45-45.
5. Gringlaz A, Mikityanskiy Y, Gadangi P. Recurrence of Lynch Syndrome-Associated Colon Cancer in the Lung Five Years After Resection: 1507. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG* [Internet]. 2018;113. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2018/10001/recurrence_of_lynch_syndrome_asociated_colon.1507.aspx
6. Vazzano J, Tomlinson J, Stanich P, Pearlman R, Kalady M, Chen W, et al. Universal tumor screening for lynch syndrome on colorectal cancer biopsies impacts surgical treatment decisions. *Fam Cancer.* 23 de junio de 2022;22:1-6.
7. Huang L, Luo S, Lai S, Liu Z, Hu H, Chen M, et al. Survival after curative resection for stage I colorectal mucinous adenocarcinoma. *BMC Gastroenterol.* 18 de abril de 2022;22(1):192.
8. Ma S, Sun B, Li M, Han T, Yu C, Wang X, et al. High-precision detection and navigation surgery of colorectal cancer micrometastases. *J Nanobiotechnology.* 2 de noviembre de 2023;21(1):1-1-16.
9. Hugen N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol.* 1 de marzo de 2014;25(3):651-7.
10. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, Miller KD, Ma J, Rosenberg PS, et al. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974–2013. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1 de agosto de 2017;109(8):djw322.

11. Araghi M, Soerjomataram I, Bardot A, Ferlay J, Cabasag CJ, Morrison DS, et al. Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study [Internet]. Vol. 4. 2019 [citado 20 de abril de 2025]. 511 p. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=eoah&AN=50083244&site=eds-live>
12. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults [Internet]. Vol. 158. 2020 [citado 20 de abril de 2025]. 341 p. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=eoah&AN=50729961&site=eds-live>
13. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. *Am Surg*. 1 de octubre de 2003;69(10):866-866-72.
14. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 1 de abril de 2018;16(4):359-359-69.
15. Choi Y, Huntley JH, Efron JE, Sato K, Marohn MR, Pollack CE. Survivorship care for early-stage colorectal cancer: a national survey of general surgeons and colorectal surgeons. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 1 de noviembre de 2018;20(11):996-996-1003.
16. Safari M, Mahmoudi L, Baker EK, Roshanaei G, Fallah R, Shahnava A, et al. Recurrence and Postoperative Death in Patients with Colorectal Cancer: A New Perspective via Semi-competing Risk Framework. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol*. 1 de julio de 2023;34(7):736-736-46.
17. O'Connell JB, Maggard MA, Livingston EH, Yo CK. Colorectal cancer in the young. *Am J Surg*. 1 de marzo de 2004;187(3):343-343-8.
18. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg*. 1 de septiembre de 2006;93(9):1115-1115-22.
19. De Franco V, Marano L, Pellino G, et al. Optimal timing of surveillance after colorectal cancer surgery. *Int J Surg*. 2015;20:1-6.
20. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. mayo de 2000;118(5):829-34.
21. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MWY, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de enero de 2015;33(2):209-17.

22. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. septiembre de 2014;25 Suppl 3:iii1-9.
23. You YN, Xing Y, Feig BW, Chang GJ, Cormier JN. Young-onset colorectal cancer: is it time to pay attention? *Arch Intern Med*. 13 de febrero de 2012;172(3):287-287-9.
24. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, Zhao W, Yilmaz A, Miller K, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 1 de abril de 2017;3(4):464-464-71.
25. Braden J, Blinman P, Malalasekera A, Kerin-Ayres K, Spencer J, Southi N, et al. The utility of surveillance CT scans in a cohort of survivors of colorectal cancer. *J Cancer Surviv Res Pract*. 1 de agosto de 2023;17(4):1202-1202-10.

Anexo

1. Tabla de variables

Variable	Tipo de Variable	Unidades/Categorías de la variable	Aclaraciones
Variables Principales			
Recidiva	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	Variable resultado
Síndrome de Lynch	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	Variable agrupación
Variables secundarias			
Sexo	Cualitativa	Hombre o mujer u otro	
Edad	Cuantitativa	Años (números naturales)	Años que tienen en el momento que son diagnosticados
Estadio del adenocarcinoma	Ordinal	1, 2 o 3	
Antecedentes familiares de cáncer	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	
Tiempo de recidiva	Cuantitativa	Días	El tiempo que pasa entre la resección quirúrgica y la recidiva
Localización tumoral	Cualitativa ordinal	Colon derecho Colon izquierdo Unión rectosigmoidea/recto	
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Si/No	

2. Resolución positiva del CEIM



TFG012-25_HVAS

INFORME DEL COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION

Título del proyecto: "Comparación de la proporción de pacientes con cáncer colorrectal menores de 50 años que recidivan durante los dos primeros años tras la resección quirúrgica, entre aquellos con y sin síndrome de Lynch".

Documentos con versiones:

PROTOCOLO Versión 1.0, 10 de Enero de 2025

Investigador Principal: JOSE PEREA GARCIA; CATALINA IRENE NOGUERA TRIAS

Servicio: Cirugía Digestivo / General

Centro: Hospital Universitario Vithas Madrid Arturo Soria

Estudiante:

- CATALINA IRENE NOGUERA TRIAS. Universidad Europea de Madrid.

Este Trabajo de Fin de Grado ha sido evaluado, por procedimiento abreviado, por el Comité de Etica de la Investigación de la Fundación Jiménez Díaz, y se considera que reúne las normas éticas estándar para la realización de este tipo de estudios.

Lo que firma en Madrid a 27/01/2025



Dr. Javier Bécares Martínez
Presidente CEImFJD

Nota: La obtención de la información clínica necesaria para llevar a cabo el TFG se llevará a cabo de acuerdo al procedimiento establecido en cada centro y departamento de Docencia, siempre de acuerdo a la normativa aplicable en materia de protección de datos.

