

**AUMENTO DEL RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL EN FAMILIARES  
DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON POLIPOS SERRADOS  
MÚLTIPLES QUE NO CUMPLEN CRITERIOS DE SINDROME DE  
POLIPOSIS SERRADA**

**Dr. D. Rodrigo Jover Martínez**

## RESUMEN

**INTRODUCCION:** El síndrome de poliposis serrada (SPS) se diagnostica mediante unos criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estos criterios son arbitrarios y han sido considerados excesivamente restrictivos. Los objetivos de este estudio son 1) saber si los pacientes con múltiples pólipos serrados que no llegan a cumplir estos criterios de la OMS presentan un perfil clínico y molecular similar a los pacientes con SPS y 2) determinar el riesgo de cáncer colorrectal (CCR) en pacientes con pólipos serrados múltiples y sus familiares.

**DISEÑO:** Se incluyeron pacientes procedentes del estudio EPIPOLIP, un proyecto multicéntrico nacional cuyo objetivo es el estudio de las causas de poliposis atenuadas de origen no filiado. Se incluyó un total de 54 pacientes que cumplían los criterios de la OMS para SPS y 146 pacientes con más de 10 pólipos a lo largo del colon, con al menos un 50% de ellos pólipos serrados, que no cumplían ninguno de los criterios de la OMS para el diagnóstico de SPS (SPS-like). Se realizó análisis de mutaciones somáticas en *KRAS* y *BRAF* en un total de 1.641 pólipos de pacientes de ambos grupos, así como también de un tercer grupo de 146 pacientes con pólipos serrados esporádicos. Se obtuvieron las tasas de incidencia estandarizadas (TIE) de CCR ajustadas por edad y sexo en familiares en primer grado de pacientes con SPS y SPS-like. También se determinó la TIE de una muestra aleatoria de 115 pacientes con CCR esporádico con el objeto de establecer comparaciones.

**RESULTS:** Los pacientes con SPS-like muestran un número menor de pólipos ( $p < 0.001$ ), un mayor número de adenomas ( $p = 0.002$ ) y una edad más avanzada al diagnóstico que los pacientes con SPS ( $p = 0.03$ ). No hubo

diferencias en la historia familiar de pólipos o CCR o en la historia personal de CCR. Se hallaron mutaciones somáticas en *KRAS* o *BRAF* en al menos el 25% de los pólipos analizados en todos los pacientes con SPS y en un 96% de los pacientes con SPS-like. En ambos grupos, las mutaciones somáticas en *BRAF* y *KRAS* compartieron un perfil muy similar en cuanto a su distribución en pólipos serrados, siendo el perfil molecular diferente en pólipos serrados esporádicos, con menor frecuencia de mutaciones en *BRAF* y mayor en *KRAS*. La incidencia de CCR en familiares en primer grado fue similar en SPS y SPS-like y significativamente mayor a la hallada en familiares de pacientes con CCR esporádico (SPS 3.14; SPS-like 3.45; CCR esporádico 0.48;  $p < 0.001$ ).

**CONCLUSION:** Los pacientes con pólipos serrados múltiples que no cumplen los criterios de la OMS para el diagnóstico de SPS presentan un perfil molecular similar a los que sí los cumplen y diferente al hallado en pacientes con pólipos serrados esporádicos. Los familiares en primer grado de estos pacientes tienen también un riesgo de padecer CCR similar al hallado en el síndrome de poliposis serrada.

## INTRODUCCION

El síndrome de poliposis serrada (SPS) es una enfermedad rara caracterizada por la presencia de pólipos serrados múltiples y ha sido relacionada con un aumento del riesgo de padecer cáncer colorrectal (CCR) (1-5). Las características clínicas de los pacientes con SPS han sido definidas principalmente mediante la publicación de series de casos (1-8). No hay predominancia de sexo, y la edad media al diagnóstico está alrededor de los 40-60 años. El SPS ha sido considerado una enfermedad hereditaria, aunque su base genética no es conocida (7;8). Por ello, tanto los pacientes con SPS, como sus familiares en primer grado deben recibir estrategias de vigilancia estrictas debido al alto riesgo de CCR (9). En pacientes con SPS hay una elevada incidencia de CCR sincrónico y estas lesiones se sitúan con mayor frecuencia en el colon derecho. Con frecuencia existen adenomas concomitantes con los pólipos serrados, pudiendo llegar a representar hasta el 50% de los pólipos en algunos casos (2;3;10).

Con respecto a los hallazgos moleculares, los pacientes con SPS pueden ser divididos en 2 grupos (11), aunque también se han descrito fenotipos mixtos. El primer grupo se caracteriza por la presencia de un número relativamente pequeño de pólipos de gran tamaño situados en el colon derecho que muestran mutación en *BRAF*, mientras que el otro grupo presenta muchos pólipos de pequeño tamaño en colon izquierdo asociados con mutación en *KRAS*. La mutaciones en *KRAS* y *BRAF* son más comunes en pólipos hiperplásicos de pacientes con SPS, así como en los pacientes más jóvenes (11) y la frecuencia de la mutación en *BRAF* en pacientes con SPS es mayor que la de la mutación en *KRAS*.

El diagnóstico del SPS se realiza mediante el cumplimiento de algunos de los criterios clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (13). Estos criterios son arbitrarios y han sido considerados excesivamente restrictivos, pudiendo conducir al infradiagnóstico de esta entidad. Además, es probable que el SPS comprenda a un grupo heterogéneo de pacientes que incluya varios fenotipos de poliposis serrada (8). En este sentido, existe un número considerable de pacientes que muestran múltiples pólipos serrados sin llegar a cumplir los criterios de la OMS para el diagnóstico del SPS. El objetivo de este estudio es saber si estos pacientes con pólipos serrados múltiples que no cumplen los criterios de la OMS para el diagnóstico de SPS tienen un comportamiento similar a los que sí los cumplen en términos moleculares y si la presencia de mutaciones somáticas en BRAF y KRAS pueden ser utilizadas como marcador molecular para identificar individuos con riesgo alto de CCR, complementando los criterios clínicos de este síndrome. El objetivo final es saber si estos pacientes con pólipos serrados múltiples y sus familiares tienen también un riesgo elevado de presentar CCR.

## **METODOS**

### ***Pacientes***

Los pacientes fueron seleccionados del estudio EPIPOLIP, un proyecto multicéntrico nacional cuyo objetivo es investigar posibles causas de poliposis colónica atenuada de origen no filiado, en el que participaron 24 hospitales españoles(12). Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los participantes y el estudio fue aprobado por el comité ético de los centros participantes. En este proyecto fueron incluidos pacientes con más de 10 pólipos adenomatosos o serrados y fueron excluidos pacientes previamente diagnosticados de poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch, enfermedad inflamatoria intestinal o aquellos pacientes que tuvieran como único hallazgo la presencia de pólipos hiperplásicos de rectosigma. Siguiendo estos criterios, un total de 567 pacientes con diferentes fenotipos fueron incluidos.

En este subestudio, se seleccionaron pacientes que cumplían alguno de los criterios de la OMS de SPS (13) (**grupo SPS**) y pacientes con más de 10 pólipos a lo largo del colon, con al menos 50% de ellos serrados, y que no cumplieran los mencionados criterios de la OMS para el diagnóstico de SPS (**grupo SPS-like**). A efectos de comparación, se incluyó un tercer grupo de pacientes (**grupo esporádico**) con pólipos serrados esporádicos ( 3), reclutados prospectivamente desde 2011 o retrospectivamente (entre 2007-2008) en el biobanco del Hospital General Universitario de Alicante. Se revisaron los informes endoscópicos y sus correspondientes informes de anatomía patológica y se recogió información acerca del número, tamaño, morfología, localización e histología de los pólipos.

Se recogieron también datos demográficos referentes a la edad, sexo, historia familiar y personal de CCR, pólipos de colon u otra neoplasia. Se elaboraron árboles genealógicos de los grupos SPS y SPS-like y la información clínica se verificó en lo posible con informes médicos. Se determinaron las tasas de incidencia estandarizadas (TIE) de CCR, que se calcularon como la ratio entre los casos esperados y observados de CCR en las familias en el momento de inclusión en el estudio EPIPOLIP. Con el fin de evitar sesgos de recuerdo, únicamente se incluyeron en el cálculo de la TIE los cánceres encontrados en familiares en primer grado (FPG). El caso índice fue excluido del análisis de la historia familiar en el momento del diagnóstico. El cálculo de la TIE solo fue posible en las familias con árbol genealógico completo en el momento del diagnóstico. Con el fin de realizar comparaciones, se determinó la TIE en los FPG de 115 pacientes con CCR esporádico tomados al azar.

### **Muestras**

Los pólipos fueron clasificados como adenomatosos o serrados. Los pólipos adenomatosos fueron clasificados como tubulares, túbulo-vellosos o vellosos siguiendo criterios estándar. Los pólipos serrados fueron clasificados como hiperplásicos microvesiculares, de células caliciales, pólipos serrados sesiles (PSS) o adenomas serrados tradicionales. Los pólipos fueron clasificados como proximales si estaban localizados en el ciego, colon ascendente o colon transversal y distales si lo estaban en el colon descendente, sigma o recto. Todos los pólipos fueron revisados de forma centralizada por tres patólogos experimentados.

Un total de 1641 pólipos recibieron análisis molecular: 413 del grupo SPS, 630 del grupo SPS-like y 598 del grupo esporádico.

### ***Extracción de ADN***

Se prepararon nueve cortes parafinados de 5- $\mu$ m de cada pólipo. Se extrajo el ADN genómico con el QIAamp DNA Investigator kit (QIAGEN, Hilden, Germany) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

### ***Análisis de BRAF***

Se detectó la mutación *V600E BRAF* utilizando sondas TaqMan específicas para PCR de tiempo real (ABI PRISM 7500, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) y el software de discriminación alélica (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) previamente descrito por Benlloch et al (14).

### ***Análisis de KRAS***

Se realizó secuenciación directa de los codones 12 y 13 en busca de mutaciones en *KRAS*. Las secuencias de los primers fueron *KRAS-F*, 5'-AGA GAG GCC TGC TGA AAA TG-3 y *KRAS-R*, 5'-GTT GGA TCA TAT TCG TCC ACA A-3. Ambas mutaciones fueron valoradas por secuenciación directa de los amplicones con BigDye v1.1 y un analizador genético 3500 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

### ***Análisis mutacional de MUTYH***

Se utilizó ADN de leucocitos periféricos para este análisis. Se testó la presencia de las dos variantes genéticas prevalentes Y179C y G396D en *MUTYH* por

amplificación por PCR y secuenciación directa. Ambas mutaciones fueron valoradas por secuenciación directa de los amplicones utilizando BigDye v3.1 y un analizador genético 3500 (Applied Biosystems).

### ***Análisis estadístico***

Las variables continuas paramétricas fueron reportadas como media  $\pm$  desviación estándar (DE) mientras que las variables no paramétricas lo fueron como mediana (rango intercuartil Q2-Q3). Las variables categóricas fueron reportadas como frecuencia o porcentaje. Las diferencias estadísticas entre grupos se analizaron utilizando el test de chi-cuadrado para datos categóricos seguido por el test exacto de Fisher y el test de la t de Student para datos cuantitativos. El test de Kruskal–Wallis se utilizó para comparaciones entre dos o más grupos. Un valor de p menor de 0.05 fue considerado como significativo. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando en software SPSS (SPSS 19.0, Chicago, IL).

La TIE de CCR fue calculada como la ratio entre los casos observados y los casos esperados entre familiares. Los años-persona fueron calculados desde los 20 años de edad hasta el diagnóstico más precoz de cáncer o el fallecimiento. El número de casos esperado se calculó como la suma de los productos del número de personas-año por cada grupo de 5 años por edad y sexo y la tasa de incidencia correspondiente en los registros regionales españoles. Los límites de confianza se basaron en la aproximación de Byar y la distribución exacta de Poisson. Las curvas de supervivencia se trazaron utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y comparadas mediante el test de log-rank.

## RESULTADOS:

### Características clínicas y moleculares de los pacientes con SPS y SPS-like:

De los 567 pacientes incluidos en el proyecto EPIPOLIP, 54 cumplían los criterios de la OMS para SPS (grupo SPS) y en 146 pacientes los pólipos serrados representaban más del 50% del número total de pólipos (grupo SPS-like). Solo se tuvo acceso a muestras histológicas de los pólipos para análisis molecular en 36 y 64 pacientes de los grupos SPS y SPS-like respectivamente.

Como puede verse en la tabla 1, la edad media de los pacientes al diagnóstico fue más joven en el grupo SPS ( $p=0.03$ ). Como podía esperarse, el grupo SPS mostró un mayor número de pólipos ( $p<0.001$ ), de pólipos proximales ( $p=0.002$ ) y un menor número de adenomas ( $p=0.002$ ). Por otra parte, el grupo SPS-like tenía más hombres ( $p=0.026$ ), pero no hubo diferencias en el número de pólipos  $>10$  mm, hábito tabáquico, IMC o antecedentes personales o familiares de CCR. Entre los pacientes del grupo SPS, los CCR se localizaron en el colon derecho en tres casos, en el sigma en 3 pacientes y en el recto en otros 3 casos. De manera similar, los CCR del grupo SPS-like se localizaron en el colon derecho en 2 casos, en el colon descendente en un caso, en el sigma en 4 casos y en el recto en otros 2 pacientes. No se tuvo acceso a la localización del CCR en 3 pacientes. La coexistencia de pólipos adenomatosos y serrados fue frecuente en ambos grupos pero significativamente mayor en el grupo SPS-like ( $p<0.001$ ).

Se realizó el análisis de mutaciones en *MUTYH* en todos los pacientes de ambos grupos. Sólo un caso del grupo SPS presentó una mutación bialélica

en G396D y un paciente de cada grupo mostró una mutación monoalélica en *MUTYH*.

Los pacientes del grupo esporádico (n=146) mostraron una mayor edad media y un menor número de pólipos (**Tabla 1**).

### **Características histológicas y moleculares de los pólipos:**

Un total de 1641 pólipos de 246 pacientes fueron revisados y evaluados. De estos, 562 fueron clasificados como adenomas convencionales (tubular, n=478; tubulovelloso/velloso, n=84), y 1067 como pólipos serrados (células caliciales, n=23; hiperplásicos microvesiculares, n=802; hiperplásicos pobres en mucina, n=10; adenoma serrado tradicional, n=14; pólipo serrado sesil (PSS), n=218). Un total de 6 pólipos no fueron valorables y otros 6 considerados pólipos mixtos. El número medio de pólipos analizados por paciente fue de 12 para el grupo SPS, 10 para el SPS-like y 2 para el grupo esporádico. Para el análisis molecular solo se utilizaron los pólipos hiperplásicos microvesiculares, los PSS y los adenomas (n=1582).

Se observaron diferencias en las características histológicas de los pólipos entre los grupos (**Tabla 2**). Con respecto a la localización, los PSS de pacientes del grupo SPS se localizaron más frecuentemente en el colon proximal, mientras que en los pacientes del grupo SPS-like y esporádico este tipo de pólipos se encontró con más frecuencia en el colon izquierdo. La distribución de los pólipos hiperplásicos microvesiculares fue más homogénea a lo largo del colon en los pacientes del grupo SPS, mientras que en los otros grupos los pólipos se localizaron más frecuentemente en el colon distal.

Con respecto a las características moleculares (**Tabla 1** y **Tabla 2**), la mutación *KRAS* se encontró en 166 pólipos (10.9%) y la mutación *BRAF* en 639 pólipos (42.2%) de un total de 1.582 pólipos analizados. Cuando se comparan las características moleculares entre los grupos, se observa un perfil molecular similar entre los grupos SPS y SPS-like y diferente al del grupo esporádico. El porcentaje de pólipos mutados en *BRAF* o *KRAS* en pacientes del grupo SPS fue mayor que el hallado en el grupo SPS-like ( $p=0.001$ ). Se encontraron mutaciones somáticas en *KRAS* o *BRAF* en al menos el 25% de pólipos en todos los casos de SPS y en 59 (92%) de pacientes SPS-like ( $p=0.16$ ). Nueve (25%) y 27 (42.2%) pacientes de los grupos SPS y SPS-like respectivamente, mostraron ambas mutaciones en *KRAS* y *BRAF* en pólipos diferentes. El porcentaje global de pólipos mutados en *BRAF* o *KRAS* fue significativamente menor en el grupo esporádico ( $p<0.001$ ).

La mutación *BRAF* se halló en el 88.7% de PSS en el grupo SPS y en el 78,1% en el grupo SPS-like ( $p<0.001$ ). Además, el 69,9% y el 64,9% de los pólipos hiperplásicos microvesiculares en ambos grupos albergaban esta mutación respectivamente ( $p<0.001$ ). En contraste, solo un 37,5% de PSS y un 40.4% de pólipos hiperplásicos mostraron la mutación *BRAF* en el grupo esporádico.

Por otra parte, la mutación *KRAS* estuvo presente en un mayor porcentaje de PSS en el grupo esporádico. En cambio, los grupos SPS y SPS-like mostraron un porcentaje similar de mutación en *KRAS* en PSS (SPS:2,8% vs SPS-like:8,2%) (**Tabla 2**).

#### **Riesgo de CCR familiar:**

Se obtuvo información de un total de 30 familias con SPS y 42 familias con SPS-like con árboles genealógicos completos. Una muestra aleatoria de 115 familias con CCR esporádico fue utilizada para establecer comparaciones. Se incluyó un total de 1.152 FPG: 128 de familias con SPS, 179 de familias de SPS-like y 845 de familias con CCR esporádico. El número medio de familiares en primer grado incluidos fue de 4,27 para familias con SPS, 4,26 para familias con SPS-like, y 7.3 para familias con CCR esporádico. En familias con SPS se identificaron 15 casos de CCR. En familias con SPS-like se encontraron 23 casos de CCR. Finalmente, en familias con CCR esporádico, se encontraron 15 FPG con CCR.

Las TIE de CCR pueden verse en la **Tabla 3**. La incidencia de CCR fue significativamente mayor en familias con SPS y SPS-like que en familiares de pacientes con CCR esporádico (TIE CCR esporádico, 0.48; 95% CI, 0.27–0.79;  $p < 0.0001$ ). No hubo diferencias en la TIE entre familias con SPS y familias con SPS-like (TIE SPS, 3,14; 95% CI, 1.76-5.19) (TIE SPS-like, 3.45; 95% CI, 2.18-5.17:  $p = 0.86$ ). La edad media al diagnóstico de CCR en familiares de pacientes con SPS-like y familiares de pacientes con CCR esporádico (67,3 y 68.8 años respectivamente) fue mayor que la edad media de familiares de pacientes con SPS (58.2 años), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (**Figura 1**).

La **figura 2** muestra la diferencia de riesgo de CCR entre familiares de pacientes con SPS, SPS-like y CCR esporádico (Log Rank (Mantel-Cox)  $p = 9.32e-13$ ). Además, la Hazard Ratio (HR) de desarrollo de CCR fue de 7.07 [95%IC 3.69-13,56] para SPS y de 7.03 [95%IC 3.427-14.42] para SPS-like

comparado con familias con CCR esporádico (Likelihood ratio test  $p=6.109e-11$ ).

## DISCUSION

El principal resultado de nuestro estudio es la identificación de un grupo de pacientes con múltiples pólipos serrados que no reúnen los criterios de la OMS para SPS, pero que comparten con éstos el mismo riesgo familiar de CCR, así como el perfil molecular. Nos encontramos por tanto ante un grupo de alto riesgo de CCR y estos resultados confirman la necesidad de estrategias de vigilancia específicas para estos pacientes y sus familiares. Estos resultados también destacan las limitaciones de los criterios de la OMS para el diagnóstico de SPS y la necesidad de mejorar la identificación de pacientes con pólipos serrados que están en riesgo de CCR. Además, estos resultados muestran el papel potencial de los marcadores moleculares de los pólipos como herramienta para la identificación de pacientes de alto riesgo.

Una importante proporción de casos con poliposis atenuada no pueden ser asociados a ninguno de los síndromes de poliposis descritos y muchos de estos pacientes se consideran casos esporádicos. Estos casos de pólipos colónicos múltiples de causa desconocida constituyen un motivo frecuente de consulta y consumo de recursos. Asimismo, la coexistencia de pólipos adenomatosos y serrados en un mismo paciente es relativamente frecuente e incrementa las dudas acerca del seguimiento adecuado de estos pacientes. Es importante señalar que estos pacientes quedan fuera de las recomendaciones de la guías de práctica clínica de vigilancia post-polipectomía y, en este momento, no hay evidencias disponibles para establecer un seguimiento

adecuado en estos casos. En este sentido, es muy importante intentar clasificar correctamente a estos pacientes en síndromes clínicos específicos.

El SPS es una entidad rara caracterizada por la presencia de pólipos serrados múltiples y su diagnóstico se lleva a cabo mediante los criterios de la OMS (13). Sin embargo, el estudio de este síndrome ha sido difícil debido al bajo número de casos existentes en la mayoría de series publicadas (3-5;15). Los criterios de la OMS son arbitrarios y restrictivos, por ello, probablemente la SPS es una entidad heterogénea que incluye diferentes fenotipos. Por otra parte es relativamente común encontrar pacientes con múltiples pólipos serrados que no llegan a cumplir los criterios de la OMS, específicamente en nuestra serie esta población alcanza el 25,7% (146 de 567 pacientes). La semejanza clínica, molecular y de riesgo de cáncer entre estos casos y los casos con SPS confirmada sugieren que estos pacientes SPS-like podrían constituir una forma atenuada de poliposis serrada.

En esta situación, la identificación de marcadores moleculares que puedan complementar los criterios clínicos podría ser de gran utilidad en el manejo de esta enfermedad. Las diferencias clínicas entre SPS y SPS-like son escasas y directamente relacionadas con los criterios de la OMS empleados en la propia definición del SPS. Además, hubo sólo leves diferencias en el perfil molecular de los pólipos de pacientes con SPS y SPS-like, siendo este fenotipo claramente diferente al hallado en pacientes con pólipos serrados esporádicos. El uso de marcadores moleculares para definir nuevas entidades genéticas ha sido previamente reportado (7). De hecho, el estudio de mutaciones somáticas en los *BRAF* y *KRAS* ha mostrado utilidad en la diferenciación entre pólipos adenomatosos y serrados (16;17). En nuestros casos de SPS y SPS-like, estas

mutaciones somáticas han sido halladas en mayor proporción que la previamente publicada para pólipos hiperplásicos esporádicos (11;16;18). Estos hallazgos sugieren, en primer lugar que SPS y SPS-like comparten las mismas vías moleculares y, en segundo lugar, que estas mutaciones podrían ser usadas como marcadores moleculares en futuras estrategias diagnósticas de reconocimiento de SPS. El uso de estos marcadores ha sido previamente propuesto (11) y, en un estudio previo (19), nuestro grupo describió la existencia de una presencia constante de mutaciones en *BRAF* o *KRAS* en los pólipos de pacientes que cumplen los criterios de la OMS para SPS. En nuestra serie, estas mutaciones han sido encontradas en el 92% de pacientes con SPS-like, estudios futuros deberán validar estos marcadores moleculares.

Otro hallazgo importante de nuestro estudio es que SPS y SPS-like comparten un alto riesgo de desarrollo de CCR en pacientes y familiares. La frecuencia de casos con agregación familiar de CCR es de casi el 50% en familias de SPS y SPS-like en nuestra serie. El incremento en el riesgo de CCR en FPG de pacientes con SPS ha sido previamente documentado (9). Nuestras familias con SPS-like muestran un riesgo de CCR en FPG similar al hallado en SPS y superior al de FPG de pacientes con CCR esporádico. El riesgo encontrado en nuestra serie es similar al previamente reportado para SPS (9). Estos resultados confirman la necesidad de estrategias de vigilancia especiales para pacientes con SPS-like y sus familiares, de manera análoga a lo que se recomienda para SPS.

**Tabla 1:** Características clínicas y moleculares de los pacientes y los pólipos.

	<b>SPS</b> <b>(n=54)</b>	<b>SPS-like</b> <b>(n=146)</b>	<b>Esporádico</b> <b>(n=146)</b>	<b>P</b>
<b>Edad al diagnóstico</b> , media (DE)	48.9 (7.8)	54.8 (8.3)	59.0 (11.98)	<0.001
<b>Sexo masculino</b> , n (%)	29 (53.7)	103 (70.5)	100 (68.5%)	0.07
<b>Historia personal de CCR</b> , n (%)	11 (20.4)	39 (26.7)	-	0.35
<b>Historia personal de cualquier neoplasia</b> , n (%)	3 (6)	7 (4.7)	-	0.82
<b>Historia familiar de CCR o pólipos</b> , n (%)	26 (48.1)	60 (41.3)	-	0.37
<b>Historia familiar de CCR</b> , n (%)	22 (40.7)	44 (30)	-	0.16
<b>IMC</b> , mean (DE)	26.5 (4.7)	30 (6.82)	-	0.217
<b>Fumadores</b> , n (%)	32 (59.3)	83 (56.7)	-	0.76
<b>Fumadores activos</b> , n (%)	19 (35.5)	49 (33.5)	-	0.83
<b>Número de pólipos</b> , mediana (Q2-Q3 inter-quartile)	41 (27-50)	20 (14-35)	2 (1-3)	<0.001
<b>Pólipos &gt; 1 cm</b> , mediana (Q2-Q3 inter-quartile)	2 (0.5-4)	1 (1-6.5)	0 (0-1)	<0.001
<b>% Pólipos proximales</b> , mediana (Q2-Q3 inter-quartile)	38 (24-57)	23 (7-47)	25 (0-42)	<0.001
<b>Adenomas</b> , mediana	1	3	1	<0.001

(Q2-Q3 inter-quartile)	(0-5)	(2-6)	(1-2)	
<b>Presencia de pólipos serrados y adenomatosos, n (%)</b>	29 (53)	130 (89)	107 (73.3)	<0.001
<b>Pólipos mutados en BRAF/KRAS *, media % (DE)</b>	77.2 (23.6)	58.2 (27.2)	29.6(26.6)	<0.001
<b>Pólipos mutados BRAF*, mediana % (Q2-Q3 inter-quartile)</b>	72 (72-92)	43 (43-68)	10,1(10.1-25)	<0.001
<b>Pólipos mutados KRAS*, mediana % (Q2-Q3 inter-quartile)</b>	0 (0-14)	4 (4-23.8)	0 (0-22.2)	0.525

**\*El análisis molecular de BRAF y KRAS se realizó únicamente en pacientes con de los que se disponía de muestras histológicas de los pólipos: 32 pacientes del grupo SPS, 64 pacientes del grupo SPS-like y 146 pacientes del grupo esporádico.**

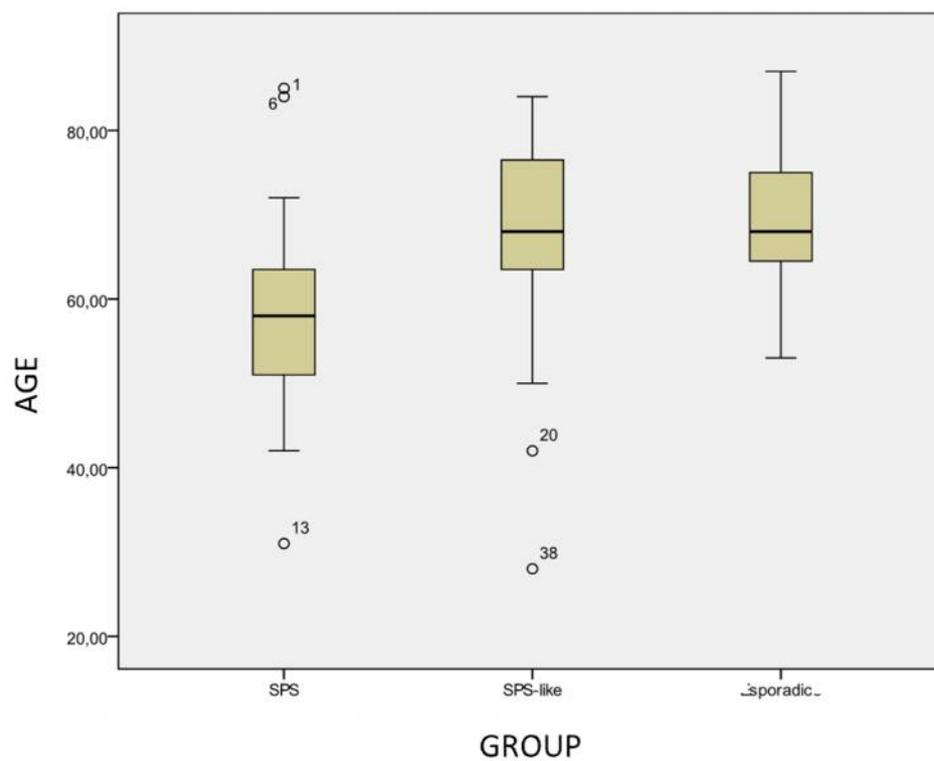
**Tabla 2:** Características histológicas de los pólipos

	Pólipos serrados sesiles (n=218)				Hiperplásicos microvesiculares (n=802)				Adenomas (n=562)			
	SPS	SPS-like	Esporádico	P	SPS	SPS-like	Esporádico	P	SPS	SPS-like	Esporádico	p
<b>Localización</b>												
Ciego-ascendente	131(60%)	30(14%)	68(31.4%)	<0.001	199(24.8%)	108.2(13.5%)	104(13%)	<0.001	109(19.4%)	133(23.7%)	187(33.2%)	0.243
Transverso	33(15%)	15(7%)	0%		185(23%)	127(15.7%)	38(4.7%)		47(8.3%)	88(15.6%)	71(12.7%)	
Colon izquierdo	47(21.7%)	122(55.8%)	106(48.6%)		274(34.2%)	392(48.9%)	297(37%)		297(52.8%)	262(46.7%)	233(41.5%)	
Recto	7(3.3%)	51(23.3%)	44(20%)		144(18%)	175(21.8%)	363(45.3%)		109(19.4%)	79(14.1%)	71(12.7%)	
<b>BRAF mutacion</b>	193(88.7%)	170(78.1%)	82(37.5%)	<0.001	560(69.9%)	520(64.9%)	324(40.4%)	<0.001	32(5.7%)	24(4.3%)	7(1.3%)	0.061
<b>KRAS mutacion</b>	6(2.8%)	18(8.2%)	60(27.3%)	<0.001	121(15.1%)	79(9.9%)	128(16%)	0.069	42(7.5%)	61(10.9%)	43(7.6%)	0.433

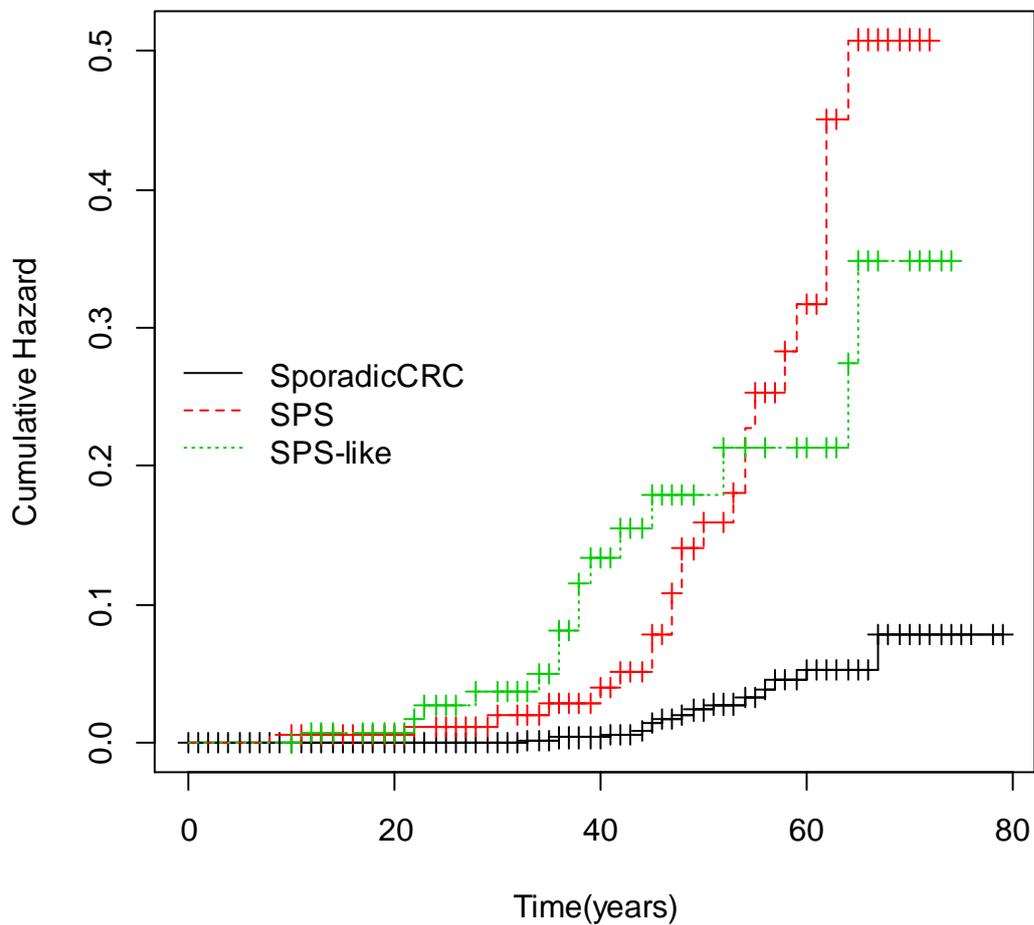
**Tabla 3:** Riesgo de CCR

	nº tumores	Edad (Media)	DE	p	TIE	(95%IC)	p
SPS	15	58,2	14,64		3,14	(1,76-5,19)	
SPS-like	23	67,39	13,64	0.07	3,45	(2,18-5,17)	<0.01
CCR esporádico	15	68,8	9,03		0,48	(0,27-0,79)	

**Figura 1:** Edad al diagnóstico de CCR en familias de SPS, SPS-like y CCR esporádico.



**Figura 2:** Hazard ratio de CCR en familiares en primer grado de pacientes con SPS, SPS-like y CCR esporádico.



## BIBLIOGRAFIA Reference List

- (1) Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, Nagengast FM, van LM, van Noesel CJ, Houben M, Cats A, van Hest LP, Fockens P, Dekker E. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut* 2010 August;59(8):1094-100.
- (2) Chow E, Lipton L, Lynch E, D'Souza R, Aragona C, Hodgkin L, Brown G, Winship I, Barker M, Buchanan D, Cowie S, Nasioulas S, du SD, Young J, Leggett B, Jass J, Macrae F. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology* 2006 July;131(1):30-9.
- (3) Ferrandez A, Samowitz W, DiSario JA, Burt RW. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: case series and literature review. *Am J Gastroenterol* 2004 October;99(10):2012-8.
- (4) Lage P, Cravo M, Sousa R, Chaves P, Salazar M, Fonseca R, Claro I, Suspiro A, Rodrigues P, Raposo H, Fidalgo P, Nobre-Leitao C. Management of Portuguese patients with hyperplastic polyposis and screening of at-risk first-degree relatives: a contribution for future guidelines based on a clinical study. *Am J Gastroenterol* 2004 September;99(9):1779-84.
- (5) Rubio CA, Stemme S, Jaramillo E, Lindblom A. Hyperplastic polyposis coli syndrome and colorectal carcinoma. *Endoscopy* 2006 March;38(3):266-70.
- (6) Kalady MF, Jarrar A, Leach B, LaGuardia L, O'Malley M, Eng C, Church JM. Defining phenotypes and cancer risk in hyperplastic polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum* 2011 February;54(2):164-70.
- (7) Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010 June;138(6):2044-58.
- (8) Young J, Jass JR. The case for a genetic predisposition to serrated neoplasia in the colorectum: hypothesis and review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 October;15(10):1778-84.
- (9) Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, van Os TA, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, Nagengast FM, van Hest LP, Keller JJ, Dekker E. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gut* 2010 September;59(9):1222-5.
- (10) Boparai KS, van den Broek FJ, van ES, Fockens P, Dekker E. Hyperplastic polyposis syndrome: a pilot study for the differentiation of polyps by using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging, and narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2009 November;70(5):947-55.

- (11) Carvajal-Carmona LG, Howarth KM, Lockett M, Polanco-Echeverry GM, Volikos E, Gorman M, Barclay E, Martin L, Jones AM, Saunders B, Guenther T, Donaldson A, Paterson J, Frayling I, Novelli MR, Phillips R, Thomas HJ, Silver A, Atkin W, Tomlinson IP. Molecular classification and genetic pathways in hyperplastic polyposis syndrome. *J Pathol* 2007 August;212(4):378-85.
- (12) Guarinos C, Sanchez-Fortun C, Rodriguez-Soler M, Perez-Carbonell L, Egoavil C, Juarez M, Serradesanferm A, Bujanda L, Fernandez-Banares F, Cubiella J, de-Castro L, Guerra A, Aguirre E, Herreros-de-Tejada A, Bessa X, Herraiz M, Marin-Gabriel JC, Balmana J, Cuatrecasas M, Balaguer F, Castells A, Soto JL, Alenda C, Paya A, Jover R. Clinical subtypes and molecular characteristics of serrated polyposis syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 June;11(6):705-11.
- (13) Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, Batts KP. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol* 2005 September;124(3):380-91.
- (14) Benlloch S, Paya A, Alenda C, Bessa X, Andreu M, Jover R, Castells A, Llor X, Aranda FI, Massuti B. Detection of BRAF V600E mutation in colorectal cancer: comparison of automatic sequencing and real-time chemistry methodology. *J Mol Diagn* 2006 November;8(5):540-3.
- (15) Rashid A, Houlihan PS, Booker S, Petersen GM, Giardiello FM, Hamilton SR. Phenotypic and molecular characteristics of hyperplastic polyposis. *Gastroenterology* 2000 August;119(2):323-32.
- (16) Kambara T, Simms LA, Whitehall VL, Spring KJ, Wynter CV, Walsh MD, Barker MA, Arnold S, McGivern A, Matsubara N, Tanaka N, Higuchi T, Young J, Jass JR, Leggett BA. BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut* 2004 August;53(8):1137-44.
- (17) Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, Walsh MD, Whitehall VL, Pike T, Simms LA, Young J, James M, Montgomery GW, Appleyard M, Hewett D, Togashi K, Jass JR, Leggett BA. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006 November;131(5):1400-7.
- (18) Chan TL, Zhao W, Leung SY, Yuen ST. BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. *Cancer Res* 2003 August 15;63(16):4878-81.
- (19) Guarinos C, Sanchez-Fortun C, Rodriguez-Soler M, Perez-Carbonell L, Egoavil C, Juarez M, Serradesanferm A, Bujanda L, Fernandez-Banares F, Cubiella J, de-Castro L, Guerra A, Aguirre E, Herreros-de-Tejada A, Bessa X, Herraiz M, Marin-Gabriel JC, Balmana J, Cuatrecasas M, Balaguer F, Castells A, Soto JL, Alenda C, Paya A, Jover R. Clinical

subtypes and molecular characteristics of serrated polyposis syndrome.  
Clin Gastroenterol Hepatol 2013 June;11(6):705-11.

## **ANNEX. Study participants: Members of the EIPOLIP Consortium**

(Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association).

Hospital General Universitario de Alicante: Rodrigo Jover (local coordinator), Carla Guarinos, Lucía Pérez-Carbonell, Cristina Sánchez-Fortún, Miriam Juárez, María Rodríguez-Soler, Cristina Alenda, Artemio Payá, Cecilia Egoavil, Estefanía Rojas, Lucía Castaño. Hospital 12 de Octubre, Madrid: José Carlos Marín (local coordinator), Cristina Alarcón, Pablo Hernán, Bertha de las Heras; Hospital Clínic, Barcelona: Anna Serradesanferm (local coordinator), Francesc Balaguer, Teresa Ocaña, Maria Pellisé, Leticia Moreira, Miriam Cuatrecasas, Mireya Jimeno, María López-Cerón, Antoni Castells; Hospital Clínico Universitario, Zaragoza: Ángel Lanas (local coordinator), Angel Ferrández, Federico Sopeña, Maria Pilar Roncales; Hospital Cristal-Piñor, Complejo Hospitalario de Ourense: Joaquin Cubiella (local coordinator), M<sup>a</sup> Carmen Penin, Fatima Valentin; Hospital del Mar, Barcelona: Montserrat Andreu (local coordinator), Xavier Bessa, Cristina Hernández. Hospital Donostia, San Sebastián: Luis Bujanda (local coordinator) Carol J Cobián, Angel Cosme, Eduardo Elósegui, Marta Herreros-Villanueva, Jose M. Enríque-Navascués, Elizabeth Hijona, Lander Hijona, Carlos Placer; CHUVI-Hospital Meixoeiro, Vigo: M<sup>a</sup> Luisa de Castro (local coordinator), Antoni Tardío, Luciano Sanromán, Vicent Hernández, Lucía Cid Gómez; Hospital Universitari Mútua de Terrassa: Fernando Fernández-Bañares (local coordinator), Antonio Salas, Victoria Gonzalo; Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida: Josep M. Reñé (local coordinator), Elena Aguirre; Hospital Universitario de Canarias: Enrique Quintero (local coordinator), David Nicolás; Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona: Virgínia Piñol (local coordinator); Hospital de Bellvitge, Barcelona: Francisco Rodríguez-Moranta (local coordinator), Lorena Rodríguez-Alonso; Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid: Alberto Herreros de Tejada (local coordinator), Paloma Martín, Aurelio Garrido-Botella; Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona: Judith Balmaña (local coordinator), Manuel Ruiz-Echarri; Clínica Universidad de Navarra, Pamplona: Maite Herráiz (local coordinator), Maite Betes, Cristina Carretero, Pilar Perez-Rojo; Instituto Valenciano de Oncología, Valencia: Fernando Martínez de Juan (local coordinator), Carmen Martínez-Lapiedra; Hospital Comarcal Bidasoa, Guipúzcoa: Maria Luisa Rincón-Garmendia (local coordinator), Maria Luisa Goyeneche-Gracia, Angel Tejada, Jose Maria Arrinda; Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia: Marco Bustamante (local coordinator); Hospital Nuestra Señora De Valme, Sevilla: Manuel Romero-Gómez (local coordinator), Cristina Rodríguez-Alonso; Hospital General Universitario de Elche: Jose Luís Soto-Martínez (local coordinator), Adela Castillejo, Víctor Barberá, Isabel Castillejo, María-Dolores Picó. Hospital Virgen del Camino, Pamplona: Ana Guerra (local coordinator), Susana Oquiñena, Rosario Aznarez, Antonio Pueyo, Marta Montes. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla: Angeles Pizarro (local coordinator), Marta Garzón-Benavides. Hospital de Basurto, Bilbao: Francisco Polo-Ortiz (local coordinator)