

4.-RESULTADOS

4.1.- Características epidemiológicas y clínicas de las poblaciones de casos y controles estudiadas

Se analizan 107 muestras biológicas de la población de casos, de las que se excluyen 14 tras revisar las historias clínicas. Las causas de las exclusiones son: **1** por no ser de etnia caucásica, **3** por ser casos repetidos, **8** porque no se trataban de neoplasias colorrectales (2 por pólipos colónicos, 2 neoplasias no colónicas, 1 mesenteritis, 2 diverticulosis) y por último, **2** casos de neoplasias hereditarias de colon (Poliposis Coli).

Para excluir de la muestra otras formas hereditarias de CCR (Síndromes de Lynch I y II), decidimos proceder a verificar la existencia de antecedentes familiares en aquellos casos de pacientes con edad inferior a 45 años, (**3** casos) y de localización derecha, (**22** casos). De estos 25 casos, hemos verificado la no existencia de antecedentes en 8 casos.

Se analizan 120 muestras de población control , de las que se excluyen **3**, (1 pólipo adenovelloso, 1 nódulo tiroideo con hiperplasia nodular, 1 tumor vesical).

4.1.1.- Variable Edad

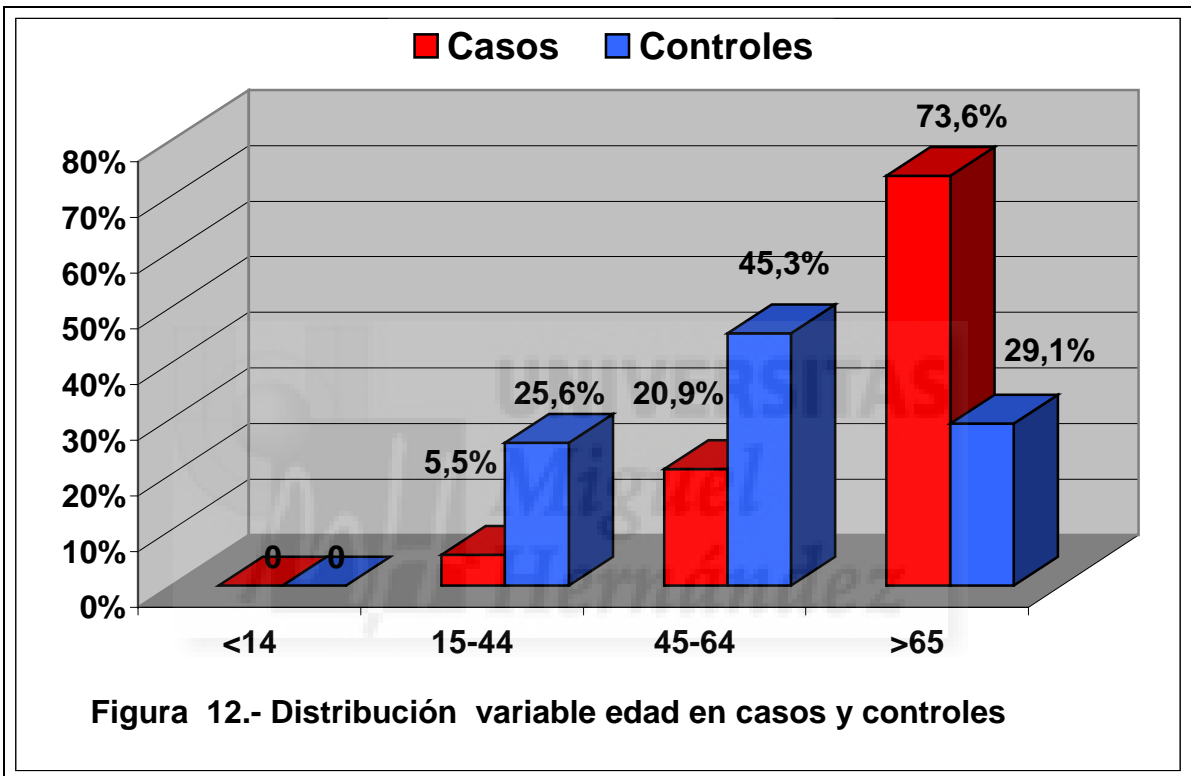
En la tabla XXV y figura 12, se representa numérica, porcentual y gráficamente la distribución por grupos de edad: 1-14, 15-44, 45-64 y >65 años en la serie de casos y controles. Se refleja claramente el mayor porcentaje de casos (73,6%) frente a (29,1%) controles en el grupo de >65 años. El grupo de edad 45-64 años, supone el 20,9% de los casos (19 personas) importante a la hora de establecer los límites de edad en prevención.

La edad media de presentación de los casos es: de $69,8 \pm 6,5$ años (43-86) en hombres y de $63,3 \pm 10,3$ (28-85) en el caso de mujeres.

La variable edad es claramente determinante de riesgo en el modelo de regresión logística empleado.

Tabla XXV.- Distribución variable edad en la muestra de casos y controles

Años	Casos		Controles	
1-14	0		0	
15-44	5	5,5%	30	25,6%
45-64	19	20,9%	53	45,3%
+65	67	73,6%	34	29,1%

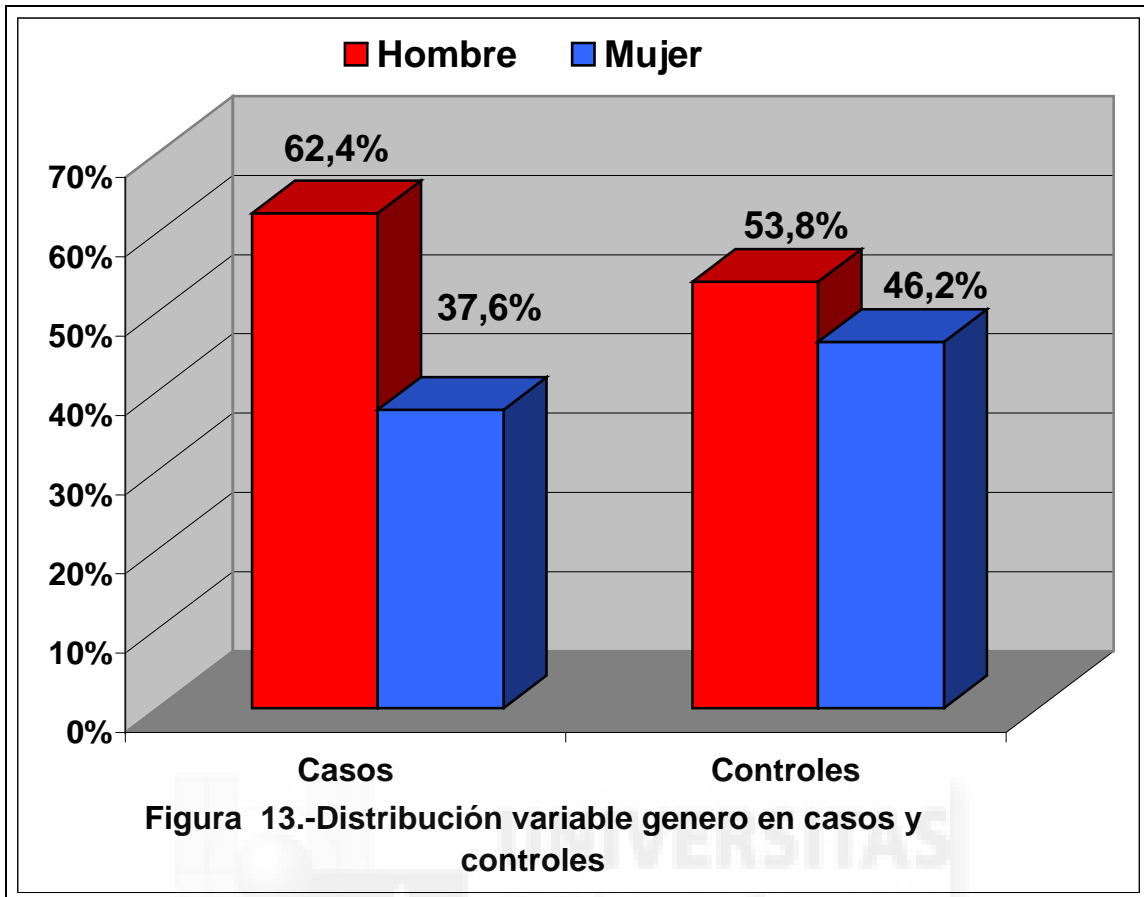


4.1.2.- Variable género

En nuestra serie la razón hombre/mujer de casos es de **1,65**, siendo superior a la media nacional, pero dentro de los valores encontrados en registros provinciales (1,4 en Albacete, 1,9 en el País Vasco). La relación hombre/mujer en la población control es de **1,17**.

En la **tabla XXVI** y **figura 13** se representa numérica, porcentual y gráficamente la distribución por géneros en la población de casos y controles

	Casos		Controles	
Hombre	58	62,4%	63	53,8%
Mujer	35	37,6%	54	46,2%
Total	93	100%	117	100%



4.1.3.- Variable índice de masa corporal

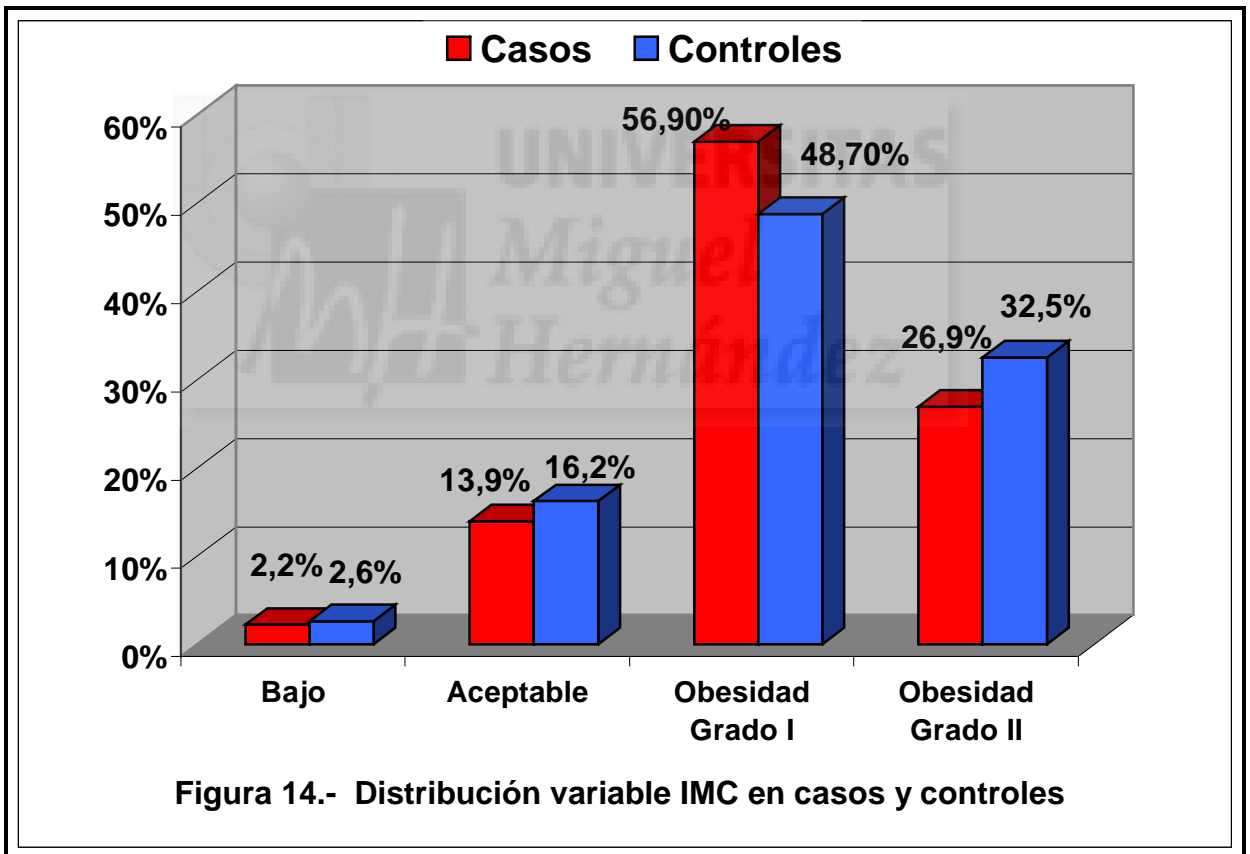
Los resultados obtenidos del cálculo del índice de masa corporal nos permite agrupar la población estudiada en los grupos reflejados en la **Tabla XXVII**.

En la Tabla XXVIII y Figura 14 se representa numérica, porcentual y gráficamente la distribución de la muestra de casos y controles según el IMC.

La variable IMC en el modelo de regresión logística empleado no es un factor de riesgo en nuestra serie de casos.

Tabla XXVIII.- Distribución variable Índice de Masa Corporal en la muestra de casos y controles

	Casos		Controles	
Bajo	2	2,2%	3	2,6%
Aceptable	13	13,9%	19	16,2%
Obesidad Grado I	53	56,9%	57	48,7%
Obesidad Grado II	25	26,9%	38	32,5%



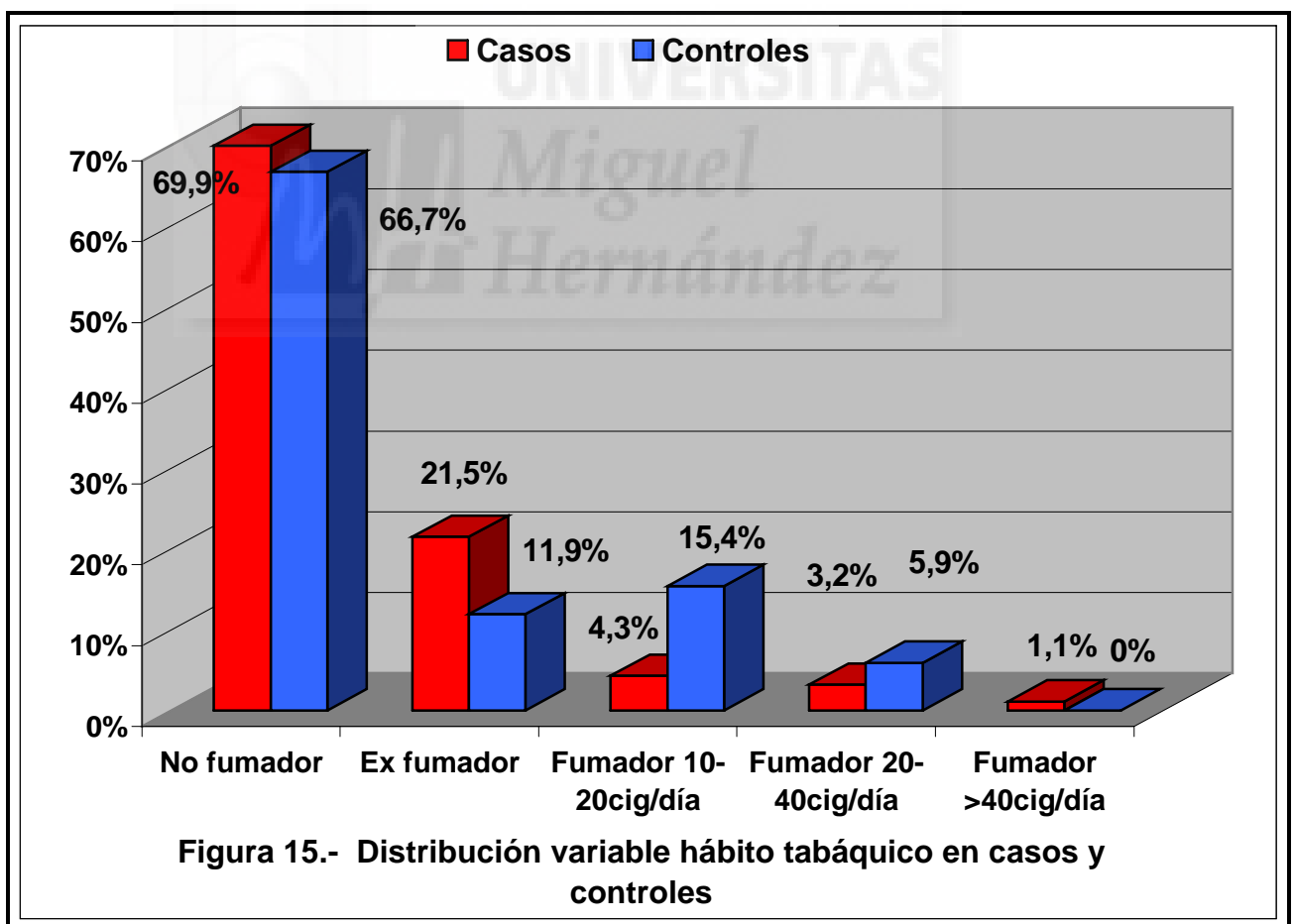
4.1.4.- Variable hábitos tabáquicos

En la tabla XXIX y figura 15 se representa numérica, porcentual y gráficamente la distribución del hábito tabáquico en la muestra de casos y controles, agrupados en : No fumadores, exfumadores, fumadores de 10-20 cigarrillos /día, fumadores 20-40 cigarrillos/día y fumadores de más de 40 cigarrillos/día. La proporción de no fumadores es muy similar en ambos grupos : 69,9% casos frente a 66,7% en controles, sin embargo hay una mayor porcentaje de individuos exfumadores en la población de casos 21,5% frente a 11,9% en controles. En los grupos de fumadores de 10-20 y 20-40 cig/día la **proporción de casos es menor** que la de controles 4,3% y 3,2% frente a 15,4% y 5,9% en sujetos control.

Con el modelo de regresión logística empleado, el hábito tabáquico no supone un factor de riesgo significativo frente al CCR en la población estudiada.

Tabla XXIX.- Distribución variable hábito tabáquico en la muestra de casos y controles

	Casos		Controles	
No fumador	65	69,9%	78	66,7%
Ex fumador	20	21,5%	14	11,9%
Fumador 10-20cig/día	4	4,3%	18	15,4%
Fumador 20-40cig/día	3	3,2%	7	5,9%
Fumador >40cig/día	1	1,1%	0	0 %



4.1.5.- Variable hábitos de ingesta alcohólica

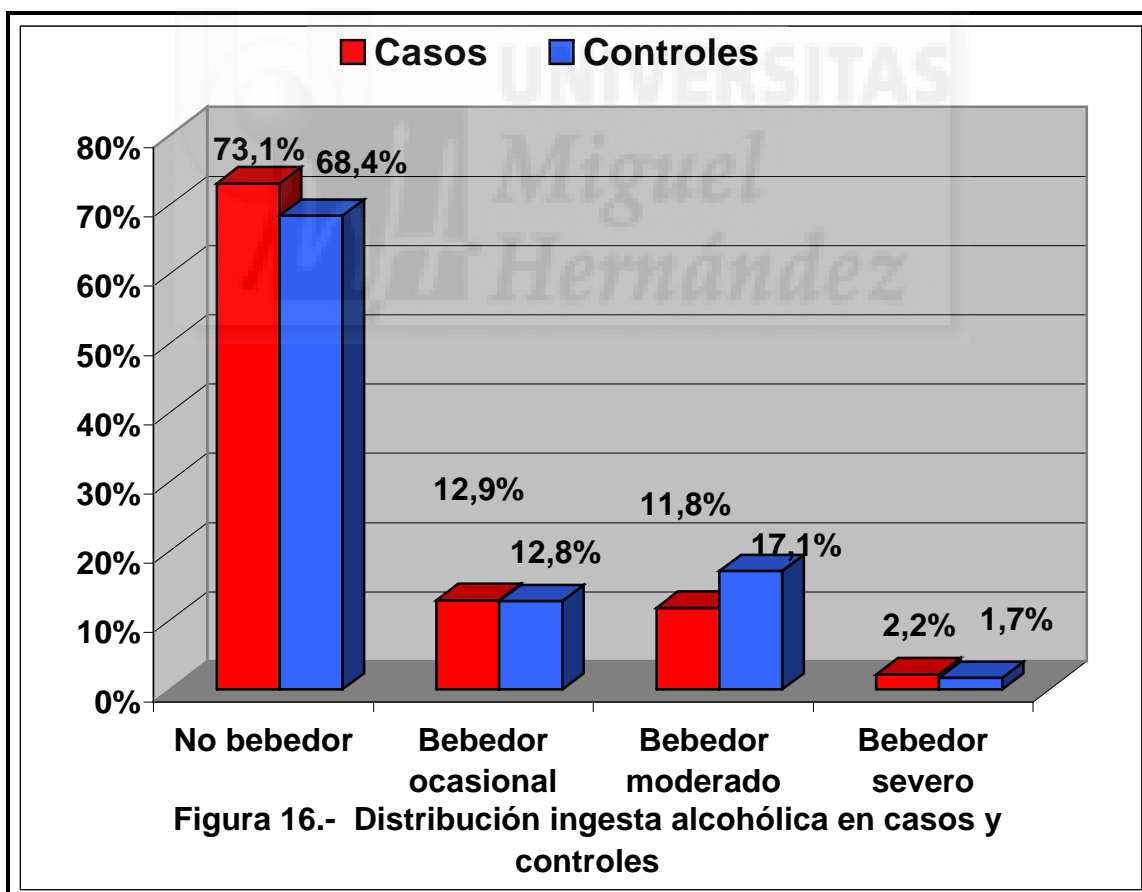
En la **tabla XXX y figura 16** se representa numérica, porcentual y gráficamente la distribución del hábito de ingesta alcohólica en la muestra de casos y controles, agrupados en cuatro grupos: no bebedores, bebedores ocasionales, bebedores moderados y bebedores severos.

El límite cuantitativo se establece en los moderados y supone una ingesta de alrededor 60 gr. de alcohol que equivale a ½ litro de vino/día o 1 litro de cerveza/día. Si se supera estos límites se considera severo.

La población de casos y controles en nuestra serie es mayoritariamente no bebedora: 73,1% casos y 68,4% controles o bebedora ocasional, 12,9% casos y 12,8% controles. Sin embargo en el grupo de bebedores moderados la proporción es mayor en la población control (**17,1%**) frente a los casos (**11,8%**). La proporción de severos es muy similar en ambos grupos, 2,2% en casos y 1,7% en controles.

Tabla XXX.- Distribución variable hábito ingesta alcohólica en la muestra de casos y controles

	Casos		Controles	
No bebedor	68	73,1%	80	68,4%
Bebedor ocasional	12	12,9%	15	12,8%
Bebedor moderado	11	11,8%	20	17,1%
Bebedor severo	2	2,2%	2	1,7%



4.1.6.- Variable localización tumoral

En la **tabla XXXI y figura 17** se representa numérica, porcentual y gráficamente la distribución en nuestra serie de casos con relación a la localización de las neoplasias colorrectales. En la **figura 18** se representa gráficamente un esquema de la localización anatómica dentro del órgano.

Tabla XXXI.- Localización tumores colorrectales en nuestra serie y comparación con serie A. Loktionov (2001)

Clasificación-Descripción	Nº casos	%	Nº casos	%
1.-Ciego+Colon ascendente	19	20.9	42	20.4
2.-Ang. Hepático,colon transverso y ang. esplénico	7	7.7	17	8.3
3.-Colon descendente	0	0	10	4.9
4.-Sigma	29	31.8	46	22.3
5.-Recto+unión recto sigma	36	39.5	91	43.1
Total proximales	26	28,6	59	28.6
Total distales	65	71,4	147	71.4

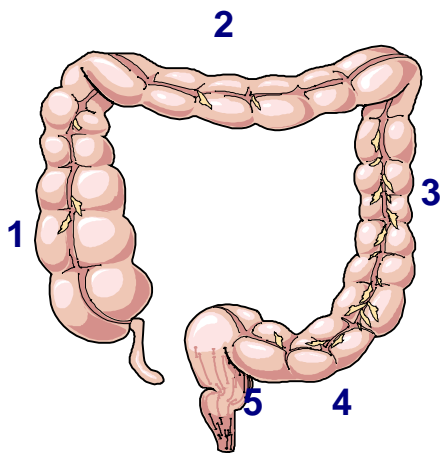
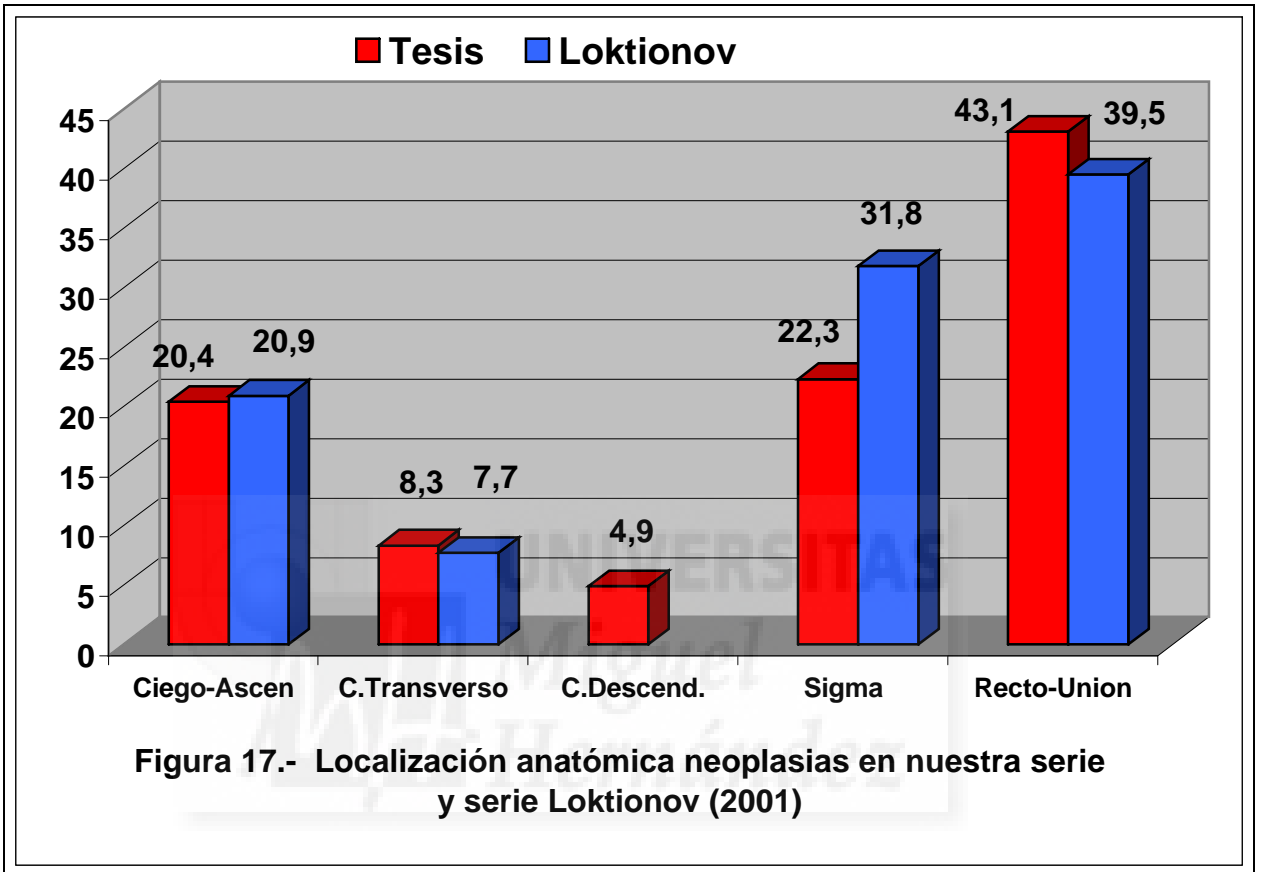
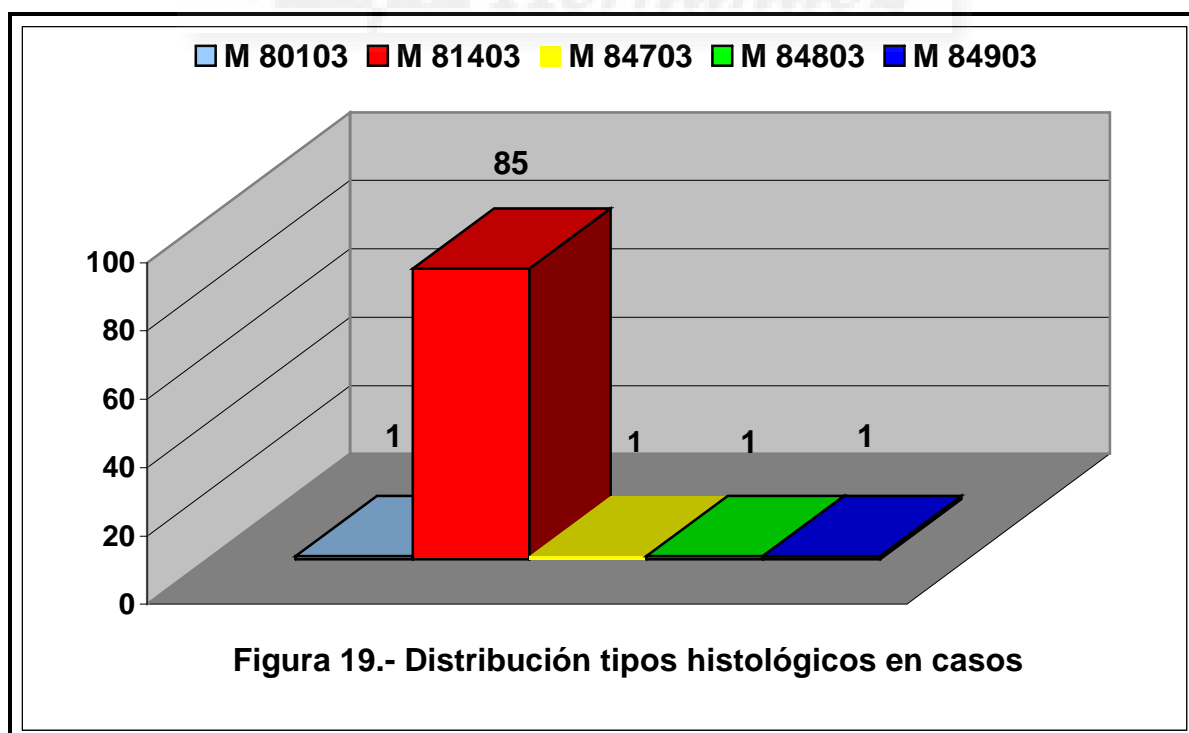


Figura 18.- Esquema de localización en colon y recto

4.1.7.- Variable tipo histológico del tumor

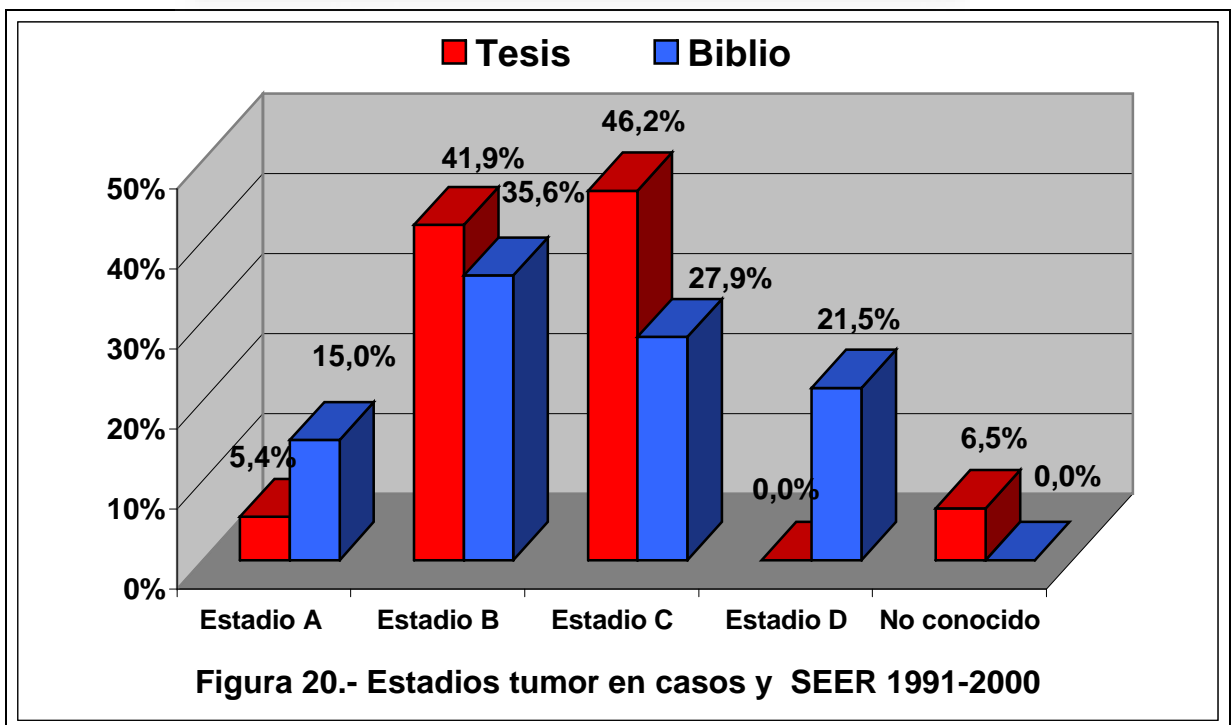
Tabla XXXII.- Tipos histológicos Población Tumores Colorrectales				
Tipo	Código Snomed	Nº casos	%	% SEER 1973-87
Carcinoma NE	M 80103	1	1.1	0.0-0.5
Adenocarcinoma NE	M 81403	85	95.5	92.2-93.1
Cistadenocarcinoma mucinoso NE	M 84703	1	1.1	5.6-3.4
Adenocarcinoma mucinoso	M 84803	1	1.1	
Adenocarcinoma de células en anillo de sello	M 84903	1	1.1	0.3-0.0



4.1.8.- Variable estadiaje de Dukes del tumor

En la **tabla XXXIII** y en la **figura 20** se representa numérica, porcentual y gráficamente la distribución de los casos de adenocarcinomas colorrectales con el estadiaje al diagnóstico.

Tabla XXXIII.- Estadios tumorales población tumores colorrectales					
Estadios Dukes	Casos	%	SEER	%	Supervivencia 5 años %
Estadio A	5	5.4	14500	15	93.2
Estadio B	39	41.9	39361	35.6	82.5
Estadio C	43	46.2	26949	27.9	59.5
Estadio D	0	0	20802	17.3	8.1
No conocido	6	6.5			



4.2.- Análisis de los genotipos estudiados en los genes *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP1A1* y *MTHFR* y sus frecuencias en las poblaciones de casos y controles.

4.2.1.- Polimorfismo en *GSTM1* frecuencia en la población de casos y controles

Nuestra serie de controles se encuentra en el límite inferior de la frecuencia descrita para personas caucásicas, como se refleja en la **tabla XXXIV**.

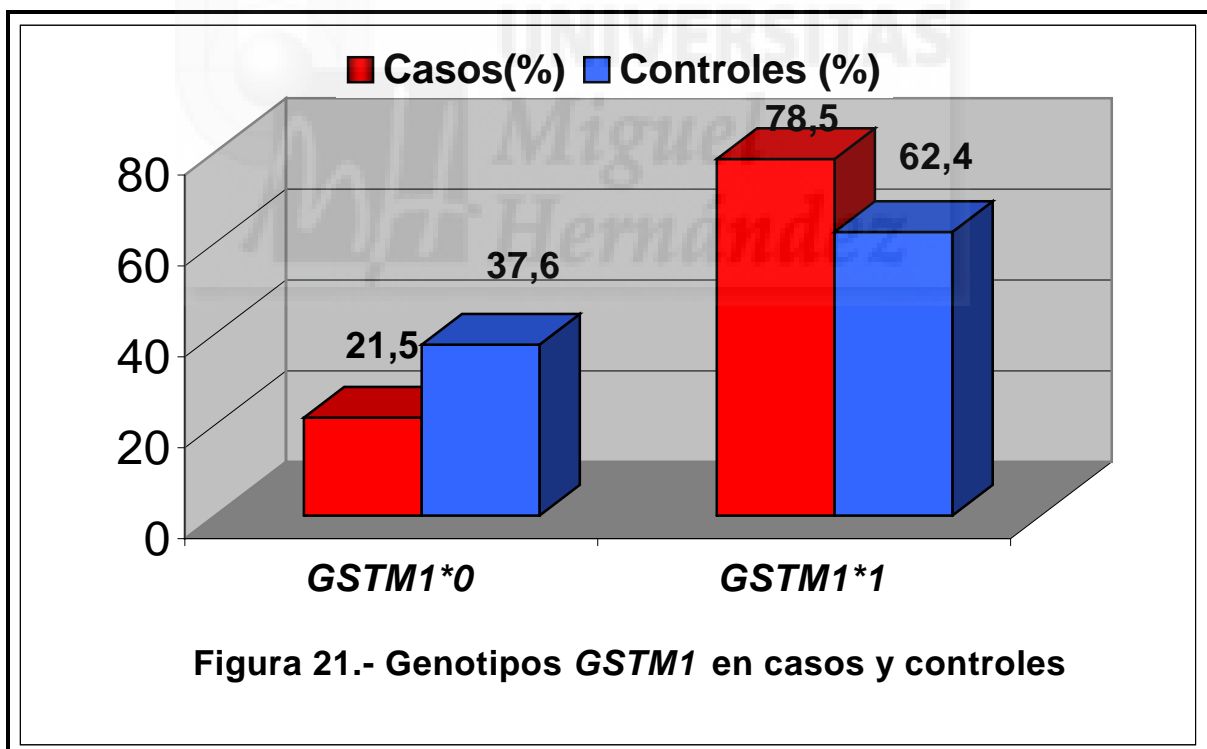
Tabla XXXIV.- Comparación de frecuencias en los genotipos de *GSTM1* en la serie de casos y controles estudiada y otros estudios descritos en la bibliografía

<i>GSTM1</i>	Casos frecuencia Tesis	Casos frecuencia Estudios	Controles frecuencia Tesis	Controles frecuencia Estudios
<i>GSTM1*0</i>	0.215	0.26-059 0.52*	0.376	0.67 Aus 0.38-0.62 Eur 0.49-0.54 USA
<i>GSTM1*1</i>	0.785		0.624	
*Valor medio de población blancos+asiáticos				

La frecuencia de homocigotos nulos *GSTM1*0* en nuestra serie de casos es de 21,5% frente a 37,6% en controles con un Odds ratio de 0.698 (IC 95% 0.479-0.917) y una **P<0.05**. Por lo que esta asociación en nuestra serie confiere protección; frente a la frecuencia del genotipo salvaje *GSTM1*1* con una frecuencia en casos de 78,5% frente a 62,4% en controles, con un odds ratio de 1,902 (IC 95% 1.519-2.284) y una **P<0.05**, revelando una asociación significativa de riesgo, pequeña. Resultados reflejados en la **tabla XXXV y figura 21**.

Tabla XXXV.- Genotipos en *GSTM1* en casos y controles

<i>GSTM1</i>	Casos (n°)	Casos (%)	Controles (n°)	Controles (%)	OR	I.C. 95%	P
<i>GSTM1*0</i>	20	21.5	44	37.6	0.698	0.479 0.917	P<0.05
<i>GSTM1*1</i>	73	78.5	73	62.4	1.902	1.519 2.284	P<0.05
P=0.012878							



4.2.2.- Polimorfismo en *GSTT1* y su frecuencia en la población

En nuestra serie, la frecuencia de los homocigotos nulos en la población control se encuentra por encima del límite superior, pues es de **0.20** frente al **0.18**, descrito en individuos caucásicos, probablemente debido al cruce que a lo largo de la historia se ha producido entre la población de nuestro país y otras etnias. Se reflejan estos valores en la **tabla XXXVI**.

Tabla XXXVI.- Comparación de frecuencias en los genotipos de *GSTT1* en la serie de casos y controles estudiada y otros estudios descritos en la bibliografía

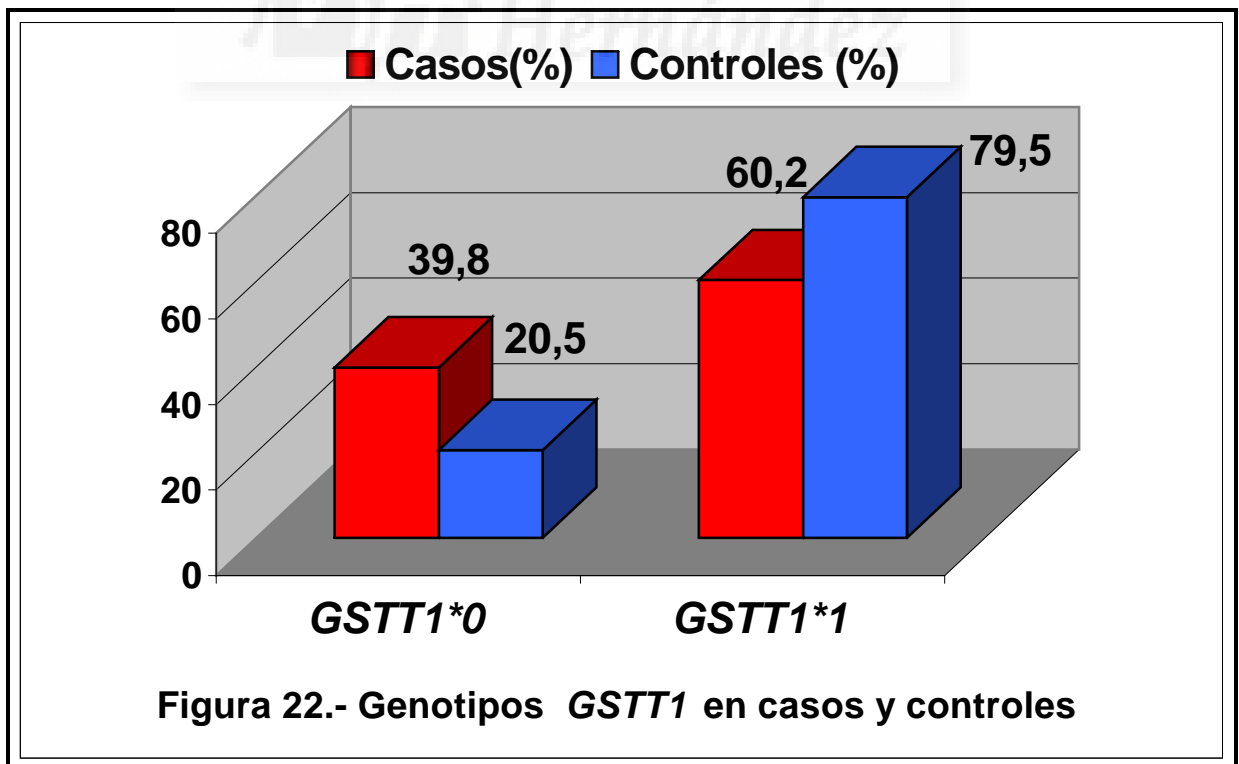
<i>GSTT1</i>	Casos frecuencia Tesis	Casos frecuencia Estudios	Controles frecuencia Tesis	Controles frecuencia Estudios
<i>GSTT1*0</i>	0.398	0.15-0.44 *0.21	0.205	0.16 Aus 0.11-0.18 Eur 0.15-0.16 USA
<i>GSTT1*1</i>	0.602		0.795	
	*Valor medio de población blancos+asiáticos			

La frecuencia de homocigotos nulos *GSTT1*0* en nuestra serie de casos es de **39,8%** frente a **20,5%** en controles con un odds ratio de **3.092** (IC 95% 2.336-3.848) y una **P<0.05**. Por lo que este genotipo en nuestra serie confiere riesgo, tanto la asociación, como la **P** son significativos. La frecuencia del genotipo salvaje *GSTT1*1* en casos es de **60.2%** frente a **79.5%** en controles, con un odds ratio de **0.897** (IC 95% 0.727-1.068) que revela que la asociación a protección no es significativa y **P<0.05** que si lo es.

En la tabla XXXVII y en la figura 22, se reflejan numéricamente, porcentualmente y gráficamente, los resultados de nuestro estudio.

Tabla XXXVII.- Genotipos en *GSTT1* en casos y controles

<i>GSTT1</i>	Casos (n°)	Casos (%)	Controles (n°)	Controles (%)	OR	I.C. 95%	P
<i>GSTT1*0</i>	37	39.8	24	20.5	3.092	2.336 3.848	P<0.05
<i>GSTT1*1</i>	56	60.2	93	79.5	0.897	0.727 1.068	P<0.05
P=0.007576							



4.2.3.-Polimorfismos en *CYP1A1* alelos , *CYP1A1*2* y *CYP1A1*3* y sus frecuencias en la población

Alelo *CYP1A1*2*

En nuestra serie prácticamente no hemos encontrado este genotipo de riesgo y sólo tenemos un paciente en la población de casos. La frecuencia del genotipo salvaje *CYP1A1*1*, 0.709 es superior a la encontrada en los dos estudios mencionados **0.49** Caucásicos y **0.443** en Asiáticos. Y el porcentaje de heterocigotos es inferior, **0.29** frente a **0.47** y **0.451**.

Tabla XXXVIII.- Comparación de frecuencias en los genotipos de *CYP1A1 Msp I* en la serie de casos y controles estudiada y otros estudios descritos en la bibliografía

<i>CYP1A1</i>	Casos frecuencia Tesis	Casos frecuencia Estudios	Controles frecuencia Tesis	Controles frecuencia Estudios
<i>CYP1A1*</i>	0.698		0.709	0.49 0.443*
<i>CYP1A1*2</i>	0.01	0.05-0.11 *0.11 Media	0	0.04 0.106*
<i>CYP1A1*1/*2</i>	0.29		0.29	0.47 0.451*
*Valor medio de población blancos+asiáticos				

La frecuencia de homocigotos *CYP1A1*2* en nuestra serie de casos es de 1,1% frente al 0% en controles con un Odds ratio de **2.324** (IC 95% 2.336-3.848) asociado a riesgo y una **P>0.05(P=0.397)**. Por lo que este genotipo de riesgo en nuestra serie no tiene significación estadística. Lo mismo sucede en la población de heterocigotos *CYP1A1*1/*2* que representa el 29% de los casos

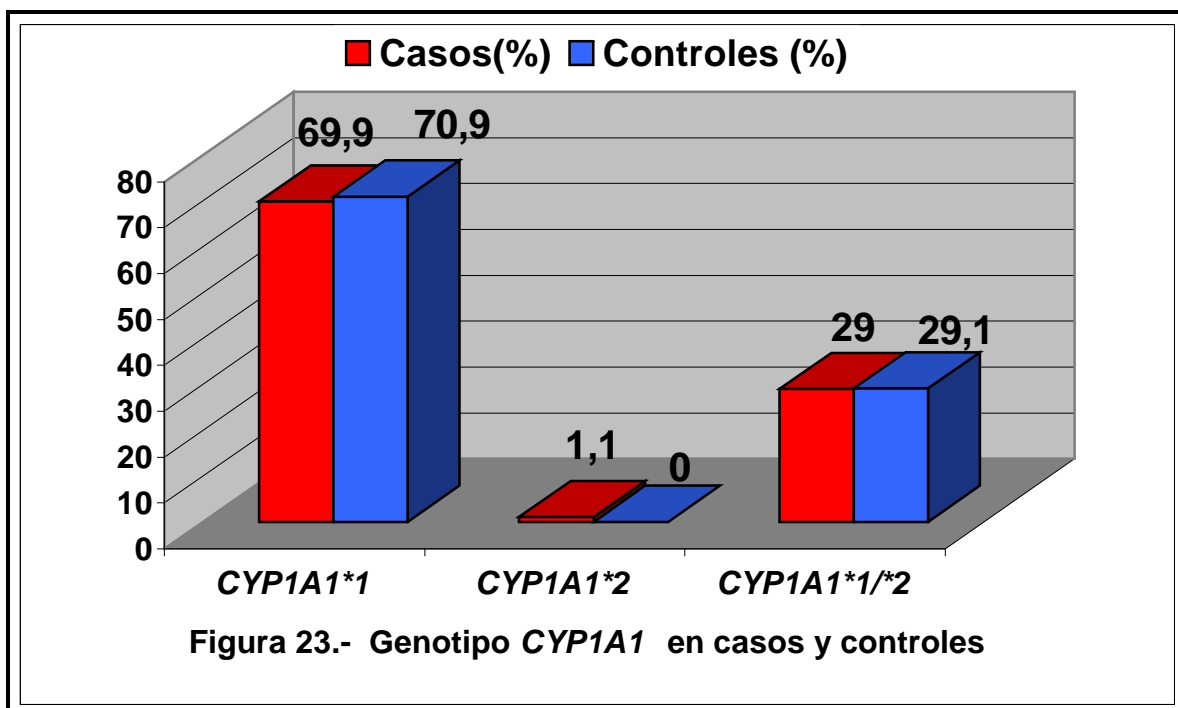
frente al 29.1% en los controles, odds ratio 1.692 (IC95% 1.058-2.326) que supone riesgo y **P=0.874**.

La frecuencia del genotipo salvaje CYP1A1*1, es prácticamente la misma en casos 69.9% que en controles 70.9% , odds ratio 1.465 (IC95% 1.158-1.772) **P=0.959** no significativo.

En la tabla **XXXI** y en la **figura 23**, se representa numérica, porcentual y gráficamente, los resultados de nuestro estudio.

Tabla XXXIX.- Genotipos en CYP1A1*2 Msp I en casos y controles

CYP1A1 Msp I	Casos (n°)	Casos (%)	Controles (n°)	Controles (%)	OR	I.C. 95%	P
CYP1A1*1	65	69.9	83	70.9	1.465	1.158 1.772	P>0.05
CYP1A1*2	1	1.1	0	0	2.324		P>0.05
CYP1A1*1/*2	27	29	34	29.1	1.692	1.058 2.326	P>0.05



Alelo CYP1A1*3

En nuestra serie hemos encontrado este genotipo en un **3.4 %** en controles frente al **0%** en Americanos y **4,7%** en Japoneses. Superior por tanto a otras series si comparamos Caucásicos. La frecuencia del genotipo salvaje **CYP1A1*1**, también es superior **89%** en nuestra serie, frente a **70.2%** e inferior en los heterocigotos **CYP1A1*1/*3**, **7.7%** frente a **29.8%**.

Tabla XL.- Comparación de frecuencias en los genotipos de CYP1A1 ASO en la serie de casos y controles estudiada y otros estudios descritos en la bibliografía

CYP1A1	Casos frecuencia Tesis	Casos frecuencia Estudios	Controles frecuencia Tesis	Controles frecuencia Estudios
CYP1A1*1	0.92		0.89	0.702 0.0651*
CYP1A1*3	0.03	0.09-0.2 *0.14	0.034	0.0 0.047*
CYP1A1*1/*3	0.04		0.077	0.298 0.302*

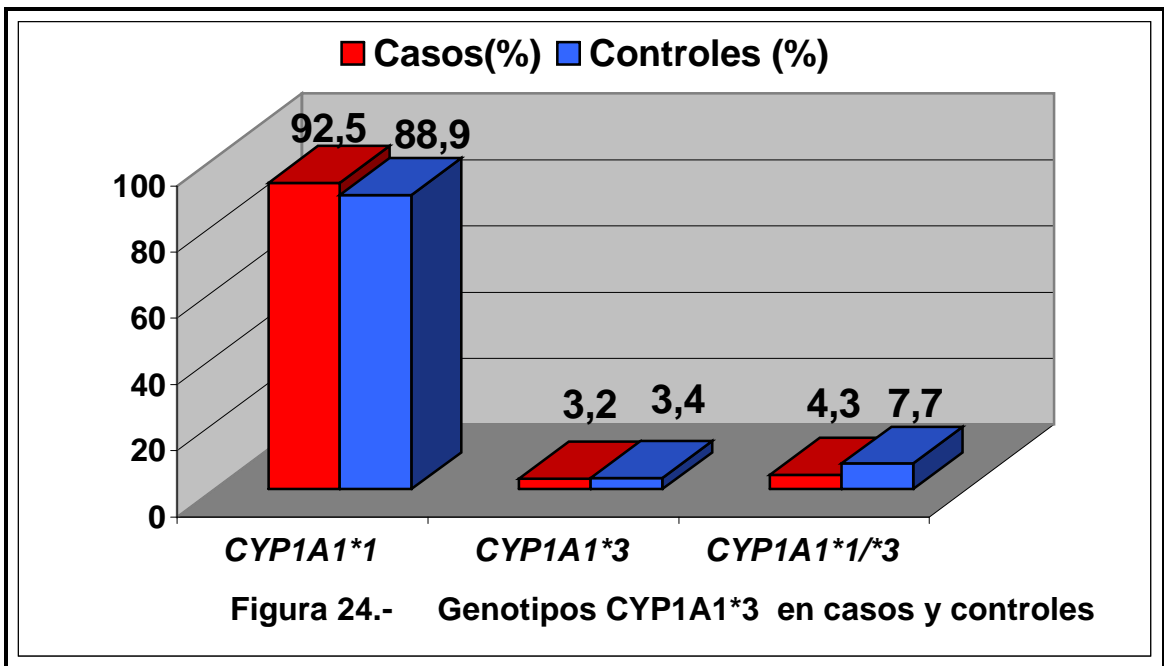
*Valor medio de población blancos+asiáticos

La frecuencia de homocigotos **CYP1A1*3** en nuestra serie de casos es de 3.2% frente al 3.4% en controles con un odds ratio de **2.786** (IC 95% -0.31-5.848) y una **P>0.05(P=0.5463)**. Por lo que este genotipo de riesgo en nuestra serie no tiene significación estadística. Lo mismo sucede en la población de heterocigotos **CYP1A1*1/*3** que representa el **4.3%** de los casos frente al **7.7%** en los controles, odds ratio 1.066 (IC95% 0.646.-1.487) y P=0.2497. La frecuencia del genotipo salvaje **CYP1A1*1**, esta próxima en casos **92.5%** y en controles **88.9%** , odds ratio 1.522 (IC95% 1.230-1.813) P=0.1862

En la tabla **XLI** y en la **figura 24**, se representa numérica, porcentual y gráficamente, los resultados de nuestro estudio.

Tabla XLI.- Genotipos en CYP1A1*3 ASO en casos y controles

CYP1A1 ASO	Casos (n°)	Casos (%)	Controles (n°)	Controles (%)	OR	I.C. 95%	P
CYP1A1*1	86	92.5	104	88.9	1.522	1.230 1.813	P>0.05
CYP1A1*3	3	3.2	4	3.4	2.786	-0.31 5.848	P>0.05
CYP1A1*1/*3	4	4.3	9	7.7	1.066	0.646 1.487	P>0.05



4.2.4.- Polimorfismo en *MTHFR* y su frecuencia en la población

Tabla XLII.- Comparación de frecuencias en los genotipos de *MTHFR* en la serie de casos y controles estudiada y otros estudios descritos en la bibliografía

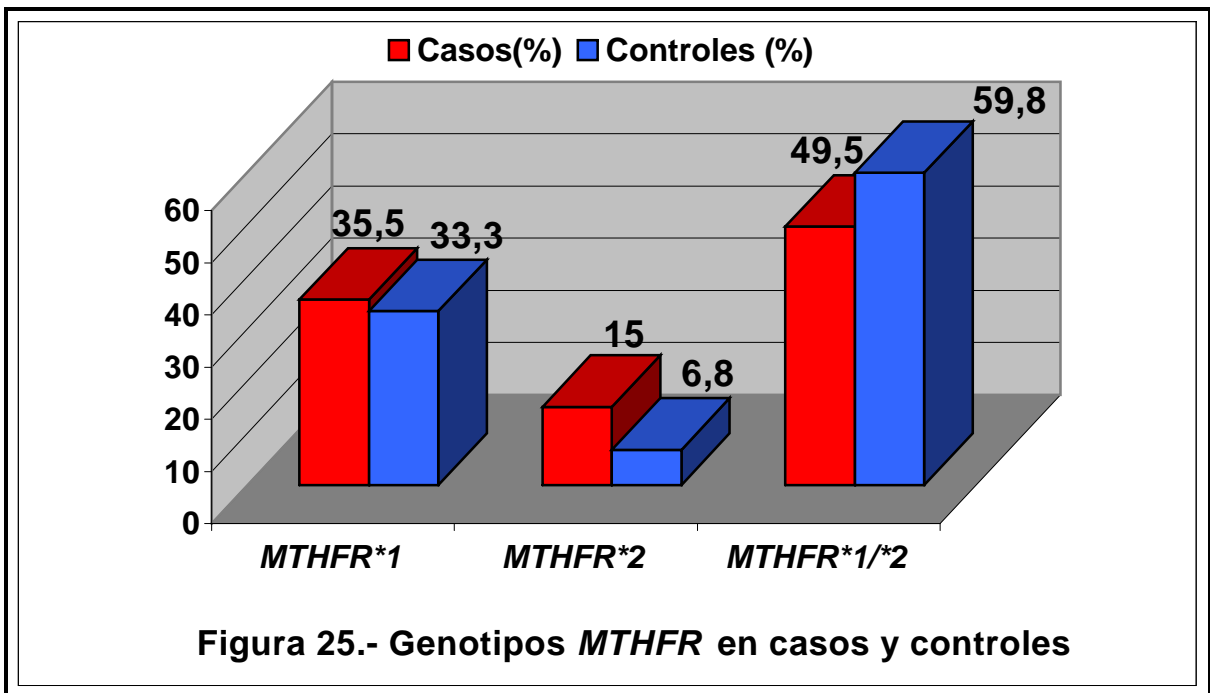
<i>MTHFR</i>	Casos frecuencia Tesis	Casos frecuencia Estudios	Controles frecuencia Tesis	Controles frecuencia Estudios
<i>MTHFR</i> *1	0.355		0.333	
<i>MTHFR</i> *2	0.150	0.20-0.36 *0.35	0.068	
<i>MTHFR</i> +1/*2	0.495	0.645	0.598	
	*Valor medio de población blancos+asiáticos			

La frecuencia de los homocigotos ***MTHFR**2 (677TT)** en nuestra serie de casos es de **15%** frente a **6.8%** en controles con un Odds ratio de **3.082** (IC 95% 1.807-4.357) y una **P<0.05 (P=0.02267)**. Por lo que este genotipo en nuestra serie confiere riesgo, tanto la asociación como la P son significativos.

La frecuencia del genotipo salvaje ***MTHFR**1, homocigotos (677CC)** es de **35.5%** frente a **33.3%** en controles con un odds ratio de **1.364** (IC 95% 0.988-1.740) que revela que la asociación de este genotipo con riesgo no es significativa y **P>0.05** tampoco lo es, lo mismo cabe decir con relación a los heterocigotos ***MTHFR**1/*2 (677CT)** con una frecuencia en controles de **49,5%** frente a **59,8%**, un odds ratio de **1.348** IC95% (0.977-1.718) no significativo de asociación y una P>0.4095.

Tabla XLIII.- Genotipos en *MTHFR* en casos y controles

<i>MTHFR</i>	Casos (n°)	Casos (%)	Controles (n°)	Controles (%)	OR	I.C. 95%	P
<i>MTHFR</i>*1	33	35.5	39	33.3	1.364	0.988 1.740	P>0.05
<i>MTHFR</i>*2	14	15.0	8	6.8	3.082	1.807 4.357	P<0.05
<i>MTHFR</i>*1/*2	46	49.5	70	59.8	1.348	0.977 1.718	P>0.05



4.3.- Análisis del riesgo de presencia de neoplasia colorrectal por asociación de variables.

4.3.1.- Análisis estadístico de la asociación de dos genotipos de riesgo

La aplicación del modelo de regresión lineal y el cálculo de P arroja los valores que se muestran en la **tabla XLIV**. No hay valores de P significativos frente a ninguna asociación. El valor inferior de P es para la asociación del genotipo nulo ***GSTT1*0*** y ***MTHFR*2*** con la menor actividad reductasa, seguida por la combinación de ***GSTM1*0*** y ***CYP1A1*3***

Sin embargo, el valor de **P cambia, alcanzando significado**, al analizar el efecto de la asociación entre genotipos de riesgo con relación a los grupos de edad establecidos, como se expone en el punto **4.4.2.**

Tabla XLIV.- Análisis de valor de P de la asociaciones entre polimorfismos de riesgo

GSTM1*0	GSTT1*0	P=0.6649
GSTM1*0	CYP1A1*2	P=0.3917
GSTM1*0	CYP1A1*3	P=0.1578
GSTM1*0	MTHFR*2	P=0.2971
GSTT1*0	CYP1A1*2	P=0.3917
GSTT1*0	CYP1A1*3	P=0.8256
GSTT1*0	MTHFR*2	P=0.114

4.3.2.- Análisis estadístico de asociaciones entre un genotipo de riesgo y una variable de riesgo epidemiológico

Dado que los polimorfismos en los genes estudiados afectan a la activación de sustancias carcinogénicas presentes en el tabaco, alimentos y aire, se estima oportuno el análisis con el modelo de regresión lineal, de las asociaciones entre genotipos de riesgo y factores de riesgo como el hábito tabáquico, ingesta alcohólica e IMC. Los resultados para el cálculo de la P, se reflejan en la **tabla XLV.**

Tabla XLV.- Análisis del significado estadístico de diversas combinaciones entre un polimorfismos de riesgo y una variable de riesgo epidemiológico

GSTM1*0	Fumador	P=0.5641
GSTT1*0	Fumador	P=0.2474
MTHFR*2	Fumador	P=0.7915
GSTM1*0	Bebedor	P=0.1146
GSTT1*0	Bebedor	P=0.7204
MTHFR*2	Bebedor	P=0.675
MTHFR*2	IMC	P=0.9508

No alcanza significado estadístico ninguna de las asociaciones expuestas, el menor valor de P es 0.1146 para la asociación del genotipo nulo GSTM1*0 y el hábito de ingesta alcohólica.

No se incluye el análisis de la asociación entre **CYP1A1*2** y **CYP1A1*3** y fumadores y bebedores por el reducido número de portadores de estos genotipos, expuesto en 4.2.3.

4.3.3.- Análisis estadístico de la asociaciones entre un genotipo de riesgo y la variable clínica de localización tumoral

Los valores de **P** obtenidos no son significativos para ninguno de los polimorfismos de riesgo/protección estudiados como se refleja en la **tabla XLVI.**

Tabla XLVI.- Análisis del significado estadístico de la localización tumoral en genotipos de riesgo

LOCALIZACION	GENOTIPO	P VALOR	
Proximal/Distal	<i>GSTM1*0</i>	0.4667	P>0.05
Proximal/Distal	<i>GSTT1*0</i>	0.9154	P>0.05
Proximal/Distal	<i>MTHFR*2</i>	0.9354	P>0.05

4.3.4.- Análisis estadístico de la relación entre la variable género y localización tumoral

En la serie de casos analizada hemos encontrado una asociación significativa, valor de **P=0.000899** en la localización distal para el género. Con un 64% de los casos (43) en hombres , frente a un 36% (24) en mujeres (**Tabla XLVII**).

Tabla XLVII.- Análisis del significado estadístico de la localización tumoral en función del genero del paciente

LOCALIZACION	HOMBRES	MUJERES	TOTAL	P VALOR	
Proximal	15 (58%)	11(42%)	26	0.2762	P>0.05
Distal	43(64%)	24(36%)	67	0.000899	P<0.05

4.4.- Análisis del odds ratio en función de los grupos de edad y de genotipos de riesgo

4.4.1.- Análisis del odds ratio por grupos de edad y un genotipo de riesgo

El modelo de regresión revela la importancia de la edad como el factor de riesgo de mayor peso frente al CCR, por ello se analizan los genotipos de riesgo en los intervalos de edad en los que se agruparon los casos, esto es 15-44, 45-64 y >65 años. Resultados representados en la **tabla XLVIII**. El genotipo GSTM1*1 confiere riesgo significativo sólo en el grupo de pacientes de >65 años.

Tabla XLVIII.- Análisis del riesgo por grupos de edad de genotipos individualizados de riesgo

	OR. 15-44 años IC 95%	OR. 45-64 años IC 95%	OR. > 65 años IC 95%
<i>GSTM1*1</i>	0.07 (0.013-0.13) P>0.05	0.34 (0.235-0.437) P>0.05	1.57 (1.449-1.691) P<0.001
<i>GSTT1*0</i>	0.18 (0.052-0.312) P>0.05	0.85 (0.6853-1.021) P<0.001	3.98 (3.876-4.098) P<0.001
<i>MTHFR*2</i>	0.25 (0.066-0.436) P>0.05	1.17 (0.930-1.418) P<0.001	5.49 (5.346-5.627) P<0.001

El incremento de riesgo, significativo en ***GSTT1*0*** y ***MTHFR*2*** se acrecienta en el grupo de edad de **>65 años**. En el caso de ***GSTT1*0*** pasamos de un odds ratio **3.092** como valor para todos los casos estudiados a un odds ratio de **3.984** en el grupo de **>65 años**.

Con ***MTHFR*2***, este incremento en el odds ratio es mayor, pasa de **3.082** valor global para todas las edades a **5.487** en el grupo **>65 años**. En el grupo de edad 15-44, los valores del odds ratio de ***GSTT1*0*** y ***MTHFR*2*** se asocian a protección aunque con valores de P no significativos

4.4.2.- Análisis del odds ratio por grupos de edad y genotipos de riesgo

Se analizan los valores del odds ratio y el significado estadístico de la asociación de dos o tres genotipos de riesgo por grupos de edades.

Es de resaltar el valor de los odds ratio al realizar el análisis de la asociación de genotipos de riesgo, en especial la asociación ***GSTT1*0+MTHFR*2***, con un valor de **7,17** en el grupo **>65 años** y la asociación de ***GSTM1*1+GSTT1*0+MTHFR*2***, con un valor de **13,93** en el citado grupo de edad de **>65 años**. Aunque ambas asociaciones también presentan valores significativos de P y de asociación con riesgo en el grupo de edad de 45-64 años tal como se refleja en la **tabla XLIX**.

Tabla XLIX.- Análisis del riesgo por grupos de edad de combinaciones de dos o más genotipos de riesgo

	OR. 15-44 años IC 95%	OR. 45-64 años IC 95%	OR. > 65 años IC 95%
<i>GSTM1*1 GSTT1*0</i>	0.18 (0.052-0.312) P>0.05	0.85 (0.685-1.021) P>0.05	3.99 (3.876-4.098) P<0.001
<i>GSTM1*1 MTHFR*2</i>	0.25 (0.066-0.436) P>0.05	1.17 (0.93-1.418) P<0.05	5.49 (5.346-5.627) P<0.001
<i>GSTT1*0 MTHFR*2</i>	0.33 (0.067-0.589) P>0.05	1.53 (1.229-1.838) P<0.001	7.17 (7.021-7.312) P<0.001
<i>GSTM1*1 GSTT1*0 MTHFR*2</i>	0.63 (0.34-0.936) P=0.0506	2.98 (2.771-3.193) P<0.001	13.93 (13.854-14.007) P<0.001

5.-DISCUSION

5.1.-Discusión variable edad.

Una publicación reciente, Cancer Incidence an Mortality in Spain: Patterns and Trends (Incidencia y Mortalidad del Cáncer en España: Patrones y Tendencias) recoge la incidencia y mortalidad de los 9 registros de cáncer de población españoles de creación más antigua: Albacete, Asturias, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco, Tarragona y Zaragoza, incluyendo además estimaciones de la incidencia para España y comparaciones con otros países de la Unión Europea (FESEO 2002). El patrón de edad es muy similar en todos los registros de cáncer y las tasas de incidencia aumentan con la edad. Los valores de nuestra serie son comparables a los descritos en el resto del territorio nacional.

En nuestra serie de casos, se reseña la diferencia en cuanto a la edad de presentación de la neoplasia en hombres y mujeres. Pensamos en principio que esta edad mas baja de presentación se debía al peso de la edad de los cuatro miembros más jóvenes de nuestra serie que eran mujeres (28, 35, 39 y 40 años) y que podía tratarse de formas hereditarias, pero hemos excluido esta causa en 3 de las cuatro mujeres. No hemos encontrado en la bibliografía consultada comentarios referentes a la edad de presentación en relación al genero, salvo la cita de Nemsadze et al (1990) que hace referencia a un mayor riesgo de CCR asociado a una elevada excreción de ácidos biliares, que en su serie es mayor en mujeres con una pico entre 46-59 años y localización derecha.

5.2.- Discusión variable género

Como sucede con la mortalidad, la tasa de incidencia para el CCR es más alta en hombres que en mujeres. La razón de tasas estandarizadas es superior a 1 en todos los registros de cáncer de población españoles, lo que significa un mayor riesgo en los varones de desarrollar cáncer colorrectal. Esta relación es del **1,21** (10.502/8.664) referido a su conjunto en el territorio nacional (Globocan 2000.IARC 2001). En nuestra serie como se refleja en resultados es algo superior, 1,65 aunque dentro de los límites superiores (1,9 en el País Vasco y 1,4 en Albacete).

Las causas de esta diferencia, en la incidencia del cáncer colorrectal al igual que en tumores de otras localizaciones, entre géneros no se ha analizado en profundidad, siendo una posible razón la diferente exposición en relación a la actividad laboral (Peters et al 1989).

5.3.- Discusión variable índice de masa corporal

Las evidencias sugieren que la obesidad posiblemente incrementa el riesgo frente al cáncer de colon, principalmente en hombres, pero quizás no frente al cáncer de recto (WCRF-AICR). La variable IMC no supone un incremento del riesgo cuando se analiza aisladamente, ni tampoco cuando se analiza la asociación con el genotipo de riesgo **MTHFR*2** con el que podía estar asociada.

Sí es cierto que la población de casos con **Obesidad Grado I**, (56,90%) es mayor que la muestra de controles (48,7%).

5.4.- Discusión variable hábitos tabáquicos

La población estudiada es mayoritariamente no fumadora, siendo superior los no fumadores entre los casos 69,9% frente a 66,7% de los controles. Si bien es cierto que el número de exfumadores es superior en los casos (21,5%) que en los controles (11,9%) y quizá problemas de salud relacionados con ésta u otras patologías fue el motivo del abandono del hábito.

Curiosamente en la población control se dan los porcentajes más altos de fumadores tanto en el grupo de 10-20 cig/día (15,4%) frente a 4,3% en casos, como en el grupo de 20-40 cig/día (5,9%) frente a 3,2 % en casos.

Con datos de la encuesta de salud de la Comunidad Valenciana (2000-2001) en la que se recogen datos referidos a las tres provincias (muestra 6691 personas) se elabora la tabla L.

Tabla L.- Comparación de la muestra de controles con resultados encuesta Comunidad Valenciana 2000-2001

	No fumadores	Exfumadores	Fumadores
Controles	66.7 %	11.9 %	21.3 %
Encuesta			
C.Valenciana	52.2 %	11.8 %	36 %

Los datos reflejan que la proporción de no fumadores es mayor en la población control analizada que en el conjunto de la Comunidad Valenciana. Los datos que estudian la relación entre el hábito tabáquico y el CCR revelan una asociación débil.

5.5.- Discusión variable hábitos de ingesta alcohólica

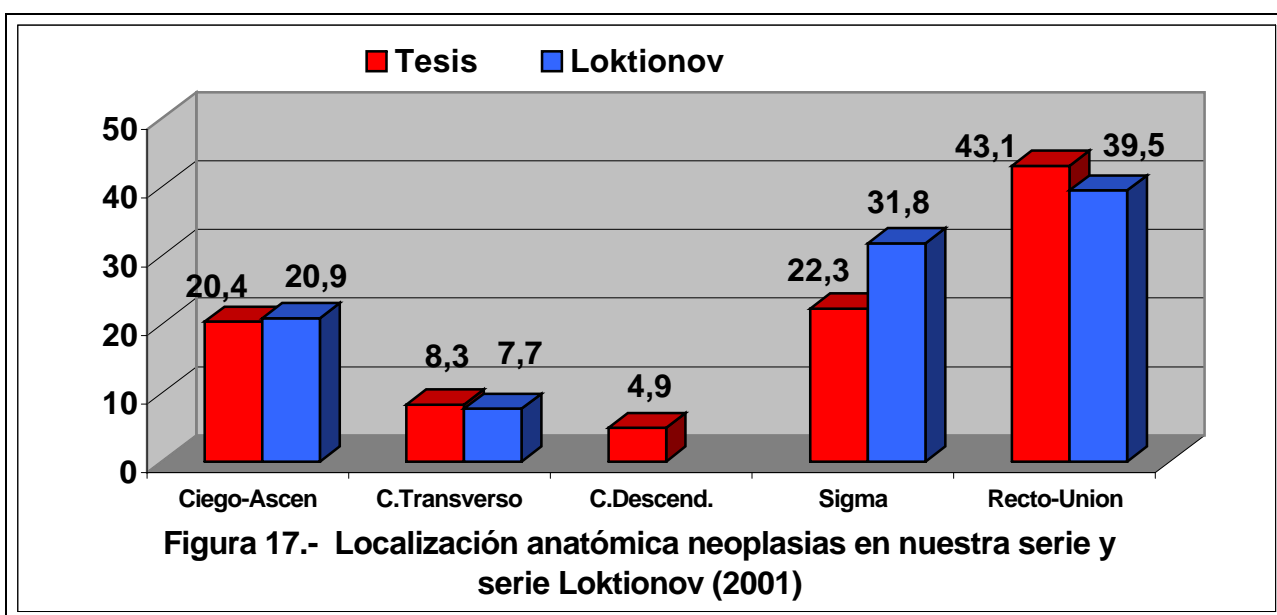
La mayoría de los estudios epidemiológicos han revelado una no asociación o bien un incremento del riesgo de CCR con la ingesta alcohólica. La inconsistencia de los resultados se debe en algunos estudios al reducido número de casos, a diferencias en los grupos control, a los procedimientos empleados para evaluar la ingesta o a las diferencias en los tipos de bebidas alcohólicas según las preferencias de cada país. Probablemente una elevada ingesta alcohólica incrementa el riesgo de tumores de colon y recto. El efecto general parece relacionado con la ingesta de alcohol total, independientemente del tipo de bebida. Se han propuesto varios mecanismos de la acción carcinogénica del etanol.

Estos mecanismos serían más relevantes en la parte superior del tracto alimentario donde la concentración sería mayor. También se sabe que el etanol induce a enzimas microsomales que transforman procarcinógenos en moléculas más activas y que inhiben la reparación de ADN. Es necesario considerar también un efecto indirecto del alcohol por depleción de nutrientes como hierro, zinc, riboflavina, piridoxina, vitamina E y particularmente de folatos.

La población estudiada en nuestra serie es mayoritariamente no bebedora tanto la de casos (73,1%) como la de controles (68,4%). La proporción de bebedores severos es pequeña y muy similar, 2,2% casos y 1,7% controles. La diferencia es mayor en el grupo de bebedores moderados, siendo menor en los casos (11,8%) que en los controles (17,1%).

5.6.- Discusión variable localización tumoral

Como serie de referencia se utiliza la descrita por Loktionov (2001), por tratarse de un estudio similar con individuos Caucásicos, ingleses tratados quirúrgicamente entre 1997-1999 y diagnóstico confirmado histopatológicamente. La distribución referida a casos proximales y distales es la misma porcentualmente. Un análisis más detallado, revela en la serie inglesa un mayor porcentaje de casos en colon transverso y descendente, el porcentaje desciende en sigma, para volver aumentar en recto/unión recto sigma, como podemos apreciar gráficamente en la **figura 17**.



En la bibliografía consultada (Thomas 1995), sobre datos de SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) programa del Instituto Nacional del Cancer (NCI) de una muestra de aproximadamente un 10% de tumores malignos en Estados Unidos (periodo 1973 - 1987), se hace referencia a un incremento en la incidencia de adenocarcinomas colónicos del 18% en el periodo estudiado en contraste con una incidencia que permaneció estable para los adenocarcinomas rectales, que atribuye a cambios en los hábitos dietarios.

5.7.- Discusión variable tipo histológico del tumor

La mayoría de los tumores colorrectales son epiteliales, adenocarcinomas (>90%), la característica que los define es la invasión de la submucosa atravesando la muscularis mucosae. Lesiones con las características morfológicas de adenocarcinomas que están confinadas al epitelio o que invaden sólo la lámina propia sin invasión de la submucosa, virtualmente no tienen riesgo de metástasis.

Se compara con datos de SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) programa del Instituto Nacional del Cancer (NCI) que recoge datos histológicos de una muestra de aproximadamente un 10% de tumores malignos en Estados Unidos (periodo 1973 –1987) que diferencia entre tumores de colon y recto, aunque los porcentajes por subtipos prácticamente son idénticos. En esta serie se agrupan los adenocarcinomas mucinosos con los cistoadenocarcinomas mucinosos tal como refleja la **tabla XXXII**.

Tabla XXXII.- Tipos histológicos Población Tumores Colorrectales				
Tipo	Código Snomed	Nº casos	%	% SEER 1973-87
Carcinoma NE	M 80103	1	1.1	0.0-0.5
Adenocarcinoma NE	M 81403	85	95.5	92.2-93.1
Cistadenocarcinoma mucinoso NE	M 84703	1	1.1	5.6-3.4
Adenocarcinoma mucinoso	M 84803	1	1.1	
Adenocarcinoma de células en anillo de sello	M 84903	1	1.1	0.3-0.0

Los datos relativos a sexo, etnia y supervivencia (Thomas et al 1995) revelan que los mucinosos difieren biológicamente del resto de adenocarcinomas. Representación gráfica en **figura 19**.

No se realiza análisis estadístico con relación a esta variable clínica dado que nuestra muestra pertenece mayoritariamente 95,5 % (85 casos) al tipo histológico de adenocarcinoma.

5.8.-Discusión Variable estadiaje de Dukes del tumor

Se compara el estadiaje de nuestra serie con la publicada por O'Connell (2004) que reoge datos de SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Registro nacional de cáncer Americano que recoge datos de 96.612 pacientes de enero 1991 a diciembre 2000. En nuestra serie el número de pacientes diagnosticados en el **estadio A** es del 5,4 % frente al 15%, en

estadio B de 41,9% frente a 35,6% , **estadio C** de 46,2% frente a 27,9% y en **estadio D** de 0 % frente a 21,5%. Queda patente el menor número de casos diagnosticados en los primeros estadios de la enfermedad en nuestra serie de pacientes , lo que aportaría una razón mas en la búsqueda de parámetros que permitiesen definir poblaciones de riesgo sobre las que actuar tanto a nivel de prácticas preventivas dietéticas y de diagnóstico precoz.

Tabla XXXIII.- Estadios tumorales población tumores colorrectales					
Estadios Dukes	Casos	%	SEER	%	Supervivencia 5 años %
Estadio A	5	5.4	14500	15	93.2
Estadio B	39	41.9	39361	35.6	82.5
Estadio C	43	46.2	26949	27.9	59.5
Estadio D	0	0	20802	17.3	8.1
No conocido	6	6.5			

Posiblemente en el grupo de pacientes estadiados en C se encuentre también alguno correspondiente a D, dado que en nuestra serie no se ha realizado una búsqueda de los estudios de extensión de la enfermedad que nos permitiese discriminar entre estos estadios tumorales.

5.9.- Discusión polimorfismo en *GSTM1*.

La frecuencia de los homocigotos nulos en *GSTM1* varía mucho según la población estudiada. En personas Caucásicas se encuentran valores comprendidos entre 0.38 - 0.67, en Asiáticos entre 0.33 - 0.63 y en Africanos y Afroamericanos entre 0.22 y 0.35. Los nativos de Karibati (Isla del Pacífico) tienen la frecuencia más alta de homocigotos nulo descrita hasta la fecha, 1.

Cabe esperar que los homocigotos nulos tengan un mayor riesgo a padecer CCR ya que varios sustratos de *GSTM1*, como productos de inflamación y constituyentes de carnes cocinadas, están implicados en la patogénesis de la enfermedad.

En la revisión de Jong et al (2002) sobre polimorfismos en genes de baja penetrancia implicados en la susceptibilidad al cáncer colorrectal, no se demuestra una asociación entre este genotipo nulo y el CCR. Con unos valores para el conjunto de estudios de: **0.52** como frecuencia de homocigotos nulos, una población de casos de 3.945 personas (varias etnias), 4.818 controles y un odds ratio de 1.00 (IC95% 0.92-1.09). Encontramos tanto estudios en los que el genotipo nulo confiere riesgo, odds ratio: **1,78**, (Zhong et al 1993) y **2,53** (Gawronska-Szklarz et al 1999), como estudios en los que este confiere protección: odds ratio **0,67** (Abdel-Rahman et al 1999), **0,95** (Deakin et al 1996), **0,92** (Chenevix-Trench et al 1995).