

LA VÍA “SERRADA” DEL ADENOCARCINOMA COLO-RECTAL*

LISANDRO ACHILLI, VERÓNICA HUSSAR, LUCÍA PENON BUSANICHE, MARCELINO WENDELER Y ARIEL NAVES**

Abreviaturas

BRAF: Gen involucrado en la metilación de los grupos CpG, que genera un fenotipo metilador de islas CpG alto-*high* (CIMP1) con alta IMS

CCR: Cáncer colo-rectal

EII: Enfermedad intestinal inflamatoria idiopática

HPF: *High Power Field*. Campo de alto poder microscópico (a 400x); se utiliza para cuantificar los TILs

IMS : Inestabilidad microsatelital

IMS-E: Estable en microsatélites

IMS-L: Inestabilidad microsatelital baja

IMS-H: Inestabilidad microsatelital alta (40% ó más de marcadores inestables)

IC: Inestabilidad cromosómica

IG: Inestabilidad genética

KRAS: Gen ligado a la vía clásica del carcinoma esporádico y también al fenotipo metilador de islas CpG bajo-*low* (CIMP2) con baja IMS

MLH1: El más frecuente gen con acción RER que, mutado en la línea germinal, genera alteraciones de inestabilidad microsatelital

MSH2: gen de similares caracteres al MLH1, segundo en frecuencia

LOH: pérdida de heterocigosidad

PAF: Poliposis adenomatosa familiar

PSS: Pólipo sésil serrado

RER: Reparación de errores de replicación- genes de reparación de apareamiento (*mismatch repair* - MMR)

TILs: Linfocitos intratumorales

Resumen

La inestabilidad genética, que implica algún grado de pérdida de los mecanismos de mantenimiento de la fidelidad genómica durante la división celular, se fue haciendo evidente como elemento subyacente en la oncogénesis. El cáncer colo-rectal fue interpretado hasta hace relativamente pocos años como una entidad homogénea, que seguía una secuencia relativamente uniforme de “pasos” oncogénicos. En esta carcinogénesis “clásica” colo-rectal la inestabilidad genética corresponde a inestabilidad cromosómica, con pérdida de heterocigosidad. Más recientemente se descubre la existencia de alteraciones en los genes reparadores de errores de apareamiento, cuya expresión es la inestabilidad microsatelital, como un nuevo mecanismo que puede explicar la inestabilidad genética. La alteración de esos genes puede ser heredada o bien producirse a través de mecanismos adquiridos de “silenciamiento” de la expresión de los mismos. Actualmente tenemos, entonces, en un nuevo esquema que a su vez ya está resultando demasiado simple a esta altura de los conocimientos, al menos tres formas de carcinogénesis en intestino grueso respondiendo a vías oncogénicas diferentes: inestabilidad cromosómica, inestabilidad microsatelital hereditaria e inestabilidad microsatelital adquirida. Los rasgos anatomopatológicos de los tumores desarrollados por estas tres vías permi-

* Esta revisión corresponde a parte de las conclusiones, actualizadas en algunos puntos, del Taller de Trabajo sobre el tema “Cánceres recto-colónicos con inestabilidad microsatelital”, coordinado por el Dr. Ariel Naves y organizado por la Asociación de Patología y Citopatología de Rosario (Presidente: Dra. Mónica Mortera) durante el año 2006, que fueran leídas en forma completa en la reunión de dicha Asociación el día 4 de diciembre de 2006.

** Dirección postal: Montevideo 1788, (2000) Rosario, SF. Correo electrónico: histopatol@infovia.com.ar

ten, en cierta medida, predecir por la morfología macro y microscópica qué tipo de anomalía genética subyacente tiene un determinado cáncer colo-rectal. En esta revisión analizamos las vías de carcinogénesis en intestino grueso, con especial referencia a la morfología y la importancia biológica y clínica de la llamada "vía serrada" de la oncogénesis colo-rectal, que incluye los tradicionales pólipos hiperplásicos, pólipos serrados sesiles y pediculados, la poliposis serrada, y formas combinadas mixtas de pólipos serrados y adenomatosos.

Palabras clave: Inestabilidad genética; colon; patología; adenoma; displasia

THE "SERRATED" PATHWAY OF COLO-RECTAL ADENOCARCINOMA

Summary

The genetic instability, which implies some degree of loss of the mechanisms of maintenance of the genomic fidelity during the cellular division, has become evident as an underlying element in oncogenesis. Until recent years, colo-rectal cancer was interpreted as a homogenous entity that followed a relatively uniform sequence of oncogenic "steps". In this "traditional" colo-rectal carcinogenesis, the genetic instability corresponds to chromosomal instability with loss of heterozygosity. More recently, the existence of alterations in the mismatch repair genes which expression is the microsatellite instability, has been discovered as a new mechanism that can explain the genetic instability. The alteration of these genes can be inherited or take place through acquired mechanisms of "silencing" of its expression. At the moment, we can say that there is a rather outdated scheme that consists of at least three forms of carcinogenesis in the large intestine responding to different pathways: chromosomal instability, hereditary microsatellite instability and acquired microsatellite instability. The pathological characteristics of the tumors developed through these three pathways allow us to predict –up to a certain extent– by the microscopic and macroscopic morphology what type of underlying genetic abnormality has a given colo-rectal cancer. In this review we analyze the pathways of carcinogenesis in the large intestine, with special reference to the morphology and the biological and clinical importance of the "serrated" pathway of the colo-rectal oncogenesis, that includes the traditional hyperplastic polyps, sessile and pedunculated serrated polyps, the serrated polyposis, and mixed forms of serrated and adenomatous polyps.

Key words: genetic instability; colonic pathology; adenoma; dysplasia

INTRODUCCIÓN

El cáncer colo-rectal (CCR) fue interpretado hasta hace relativamente pocos años como una entidad homogénea, con raras excepciones como el carcinoma mucinoso, al que se le reconocieron ya hace tiempo características clínico-patológicas distintivas.^{1, 2}

Se atribuía en este modelo monodireccional al CCR una secuencia relativamente uniforme de "pasos" oncogénicos, cuya descripción fue en su momento de sumo interés en patología y oncogenia, generando muchas líneas de investigación en diversas áreas de la oncología, y que involucraban básicamente a los genes APC, KRAS y p53, junto a otros genes alterados en forma menos constante.³

Para que se pueda producir la acumulación de

estas alteraciones genéticas en un lapso relativamente corto de la vida celular se fue haciendo evidente la necesidad de un factor adicional: la inestabilidad genética (IG), que implica algún grado de pérdida de los mecanismos de mantenimiento de la fidelidad genómica durante la división celular.⁴ Una forma de inestabilidad genética que se descubre es la llamada inestabilidad microsatelital (IMS), y se la relaciona a una entidad previamente definida sobre bases clínico-epidemiológicas: el síndrome de Lynch.⁵

INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

Frecuentemente se producen errores durante la replicación de ADN (RER). Algunos de ellos suceden durante la replicación de secuencias de las regiones microsatelitales por parte de la ADN polimerasa.

Como consecuencia se alteran el número (en más o en menos) y las secuencias de las bases en dichas regiones. Los microsatélites son segmentos cortos de ADN dispersos a lo largo del genoma humano y representan repeticiones de una secuencia de nucleótidos. Pueden ser desde una a múltiples bases de longitud.

En los microsatélites las alteraciones están *dentro* de regiones *no codificantes*, y la investigación de cambios en los mismos es una forma de detectar fallas en los mecanismos de corrección de repeticiones. Pero también se producen alteraciones dentro de regiones codificantes (ej.; receptor TGF-beta II, receptor del factor de crecimiento II tipo insulina, reguladores del ciclo celular como E2F4, reguladores de la apoptosis como el *BAX* e incluso los mismos genes MMR).

Existen mecanismos para corregir estos errores. Entre ellos se destacan las proteínas RER (reparación de errores- genes MMR), cuya función primordial es eliminar esos errores y los bucles de inserción-delección. Las principales son 6 proteínas, derivadas de genes MMR: - *hMSH2*, *hMSH3*, *hMSH6*, *hMLH1*, *hMLH3*, *hPMS1* y *hPMS2*. Las mutaciones en *hMSH2* o *hMLH1*, que son las más frecuentes en el síndrome de Lynch, usualmente terminan en alta inestabilidad microsatelital (IMS-H). Las mutaciones en *hMSH6* resultan en baja inestabilidad microsatelital (IMS-L).

A la IMS se la puede definir según un panel de cinco marcadores señalados por el *National Cancer Institute*. MSI-H = inestabilidad en 2 ó más de 5 *loci* (40% ó más); MSI-L = 1 *locus* con inestabilidad y MSI-E: no se detecta inestabilidad.⁶

Con el reconocimiento de las bases genéticas del síndrome de Lynch quedó ilustrada entonces una forma de IG, en la que la alteración heredada en un grupo de genes llamados MMR (*MisMatch Repair*), los más frecuentes *MLH1* y *MSH2*, se manifiesta por la acumulación de numerosas mutaciones en secuencias repetitivas de ADN (inestabilidad microsatelital - IMS).

Los genes MMR pueden además ser inactivados (como muchos otros genes) por cambios epigenéticos (hipermetilación del área promotora del gen) y por ese mecanismo producirse inestabilidad microsatelital adquirida.

El 95% de los tumores en el síndrome de Lynch tienen IMS en múltiples *loci* pero además alrededor de un 15% de los tumores esporádicos (cuyos portadores no heredan mutaciones en los genes MMR) presentan IMS.

dores no heredan mutaciones en los genes MMR) presentan IMS.

INESTABILIDAD CROMOSÓMICA

Este tipo de inestabilidad genética que hemos descrito más arriba (IMS), cuya definición permitió clasificar a las lesiones precursoras y al CCR como IMS-E (estables en microsatélites), IMS-L (con baja inestabilidad en microsatélites) y IMS-H (con alta inestabilidad de microsatélites) es diferente a la observada en la mayor parte de los cánceres esporádicos, que siguen la vía clásica,³ en los que existe en general estabilidad de microsatélites (IMS-E) pero que en cambio presentan inestabilidad cromosómica (IC), que puede afectar cromosomas enteros o partes de cromosomas, con pérdida de heterocigocidad (LOH) y aneuploidía y cuyo ejemplo más característico es la neoplasia desarrollada en el contexto de la poliposis adenomatosa familiar.

LA VÍA "SERRADA"

Un paradigma simple de dos vías, una por inestabilidad microsatelital de origen genético ejemplificada por el síndrome de Lynch, y otra por inestabilidad cromosómica involucrando a la poliposis familiar adenomatosa y a la mayor parte de los cánceres esporádicos, no explicaba en forma satisfactoria el mecanismo oncogénico involucrado en los *CCR esporádicos con inestabilidad microsatelital*; surge entonces la necesidad de investigar y definir otras vías oncogénicas.

Para los anatomopatólogos estos nuevos caminos en la oncogénesis recto-colónica tienen el atractivo especial de jerarquizar, en su mayor parte, como elemento de significación novedosa en la secuencia pólipos adenomatosos-carcinoma a un cambio histomorfológico claramente identificable: la vía "serrada", término éste tal vez poco expresivo en español y que podría reemplazarse por otros también insatisfactorios como vía "serrata" o "aserruchada". Esta vía "serrada" introduce además al pólipo hiperplásico, tradicionalmente considerado un proceso enteramente desvinculado de la carcinogénesis, y a lesiones cercanamente relacionadas al mismo, en uno de los caminos que conducen al CCR.⁷

"FIRMA" GENÉTICA DE LOS CÁNCERES ESPORÁDICOS CON ALTA INESTABILIDAD MICROSATELITAL.

Los CCR esporádicos con IMS-H suelen presentar silenciamiento transcripcional por metilación

del promotor del gen MLH1 (el mismo que, alterado en la línea germinal, es uno de los mecanismos más frecuentes involucrados en el síndrome de Lynch).⁸

La metilación de los islotes de guanina-citosina-dinucleótido (CpG) ubicados en el ADN en las áreas promotoras de los genes se asocia al “silenciamiento” de los mismos. Los islotes (CpG) se hallan presentes en el 50% de los genes a nivel de las zonas promotoras. Su hipermetilación es un mecanismo epigenético de no expresión de un gen.

El silenciamiento por metilación de genes tiene funciones fisiológicas, tales como la inactivación del cromosoma X, organización correcta de la cromatina en estados activo/inactivo, metilación tejido-específica e impronta genética parental (Prader-Willi/Angelman).⁹

Un grupo significativo de los CCR esporádicos con alta IMS presenta metilación aberrante del ADN de los islotes de CpG en las áreas promotoras de algunos genes. Ello puede producir disrupción de la p16INK4a/Rb, p53/p14ARF y la vía del APC/B-catenina, defectos en las redes de reparación de mutaciones (MLH1, BRCA1, MGMT) y alteración de los mecanismos de apoptosis. A través de este mecanismo de metilación de regiones promotoras se produce un tipo de CCR con IMS que se ha llamado CIMP+ (fenotipo metilador de islotes de CpG). Este fenotipo CIMP con IMS H explica el 15% de los CCR, cuya lesión precursora es el pólipo hiperplásico y las lesiones “serradas” relacionadas. En este contexto la IMS ocurre en forma prácticamente exclusiva como consecuencia de la metilación (asociada a CIMP) del MLH1. Se ha demostrado que estos tumores se deben prácticamente en todos los casos a mutación del gen BRAF, lo que se relacionaría a la aparición del citado fenotipo metilador. La mutación del BRAF es rara en los adenomas esporádicos y no se observa en el CCR asociado a síndrome de Lynch.¹⁰

MORFOLOGÍA DE LA VÍA “SERRADA” EN LA CARCINOGENESIS COLORRECTAL (Cánceres esporádicos con IMS)

LESIONES PRECURSORAS:

Se trata de lesiones con rasgos muy semejantes a los conocidos y frecuentes pólipos hiperplásicos rectocolónicos, pero con tamaño mayor, arquitectura diferente, mayor proliferación y predilección por el colon proximal.

El aspecto serrado, tanto del tradicional pólipo

hiperplásico como de estas lesiones asociadas, se atribuye a una disminución en la apoptosis. En la mucosa colónica normal la apoptosis se produce en el epitelio superficial entre las criptas, a un ritmo sincronizado con la proliferación basal críptica. Al ponerse en juego mecanismos que disminuyen la apoptosis (como por ejemplo por alteraciones en BRAF o KRAS), existe una acumulación de células en la cripta, con elongación y dilatación, y con plegamiento de su superficie interna (el aspecto llamado por los anatómopatólogos ondulado, “serrado”, en serrucho, o en sierra dentada).¹¹ Estas lesiones han sido denominadas, entre otros nombres, como “pólipo sésil serrado” (PSS)⁷ y, en el detallado trabajo histomorfológico de Torlakovic y col., como “adenoma sésil serrado”¹² (**Figura 1**). Se ha afirmado que el hallazgo de uno de estos pólipos en contigüidad con un CCR es una evidencia histomorfológica indicativa de que este último es del grupo esporádico con alta inestabilidad microsatelital;¹³ debe recordarse, en contraposición, que la mayor parte de los pólipos vecinos a los CCR del síndrome de Lynch son adenomas del tipo convencional.¹⁴ La etapa morfológica intermedia entre el PSS y el CCR asume rasgos morfológicos de displasia a nivel citológico, y en esa etapa sería aceptable hablar de un pólipo serrado adenomatoso con rasgos arquitecturales serrados y cambios displásicos. Esta displasia se diferencia de la hallada en el adenoma habitual, ya que en vez de núcleos hipercromáticos, elongados (“bastoniformes”) y agrupados se observan células epiteliales con mejor preservación de la relación núcleo-citoplasmática, polaridad nuclear mejor preservada, núcleos vesiculosos y nucleolo prominente.¹⁵ Una de las alteraciones que se ha descrito como relacionada al momento de la aparición de displasia en PSS es el “silenciamiento” por metilación de la expresión de MLH1.¹⁶

CCR SERRADO

Tiene las siguientes características morfológicas: aspecto aserruchado, secreción de mucina (a veces con células “en anillo de sello”), pobre diferenciación (ocasionalmente configurando carcinomas “medulares”), poca necrosis “sucia”, borde de progresión netos e infiltrado linfocitario intra y peritumoral.

A) Aspecto “aserruchado”.

La presencia de un aspecto “serruchado” en forma aislada, con criptas que presentan perfil interno ondulado en un CCR puede producirse en cualquier cáncer bien o semi-diferenciado, como resultado del plega-

miento y ramificación de estructuras glanduliformes en el proceso de proliferación neoplásica, sin tener específicamente que hallarse relacionado como la vía “serrada” de la oncogénesis. Para poder hablar de una histomorfología de “adenocarcinoma serrado” se requieren además otros rasgos, tales como:

- I) estructuras trabeculares, cribiformes o acintadas,
- II) una baja relación núcleo-citoplasmática, con núcleos vesiculosos y nucléolos prominentes (nótese que estos rasgos son similares a los de la displasia que describimos más arriba como característica de la vía “serrada”),
- III) un aspecto a bajo aumento más eosinófilo del tumor, como consecuencia del relativo gran tamaño de los citoplasmas respecto a los núcleos.¹³

Esta morfología serrada, si bien no es enteramente específica, puede ayudar a diferenciar, en el caso de un CCR con inestabilidad microsateletal alta, un tumor relacionado a síndrome de Lynch de un tumor esporádico. Por otra parte, se observan evidencias directas de relación con pólipo serrado en 22-29% de los casos.⁴

B) Secreción de mucina:

La secreción de mucina puede darse en cualquier tipo molecular de CCR, pero en estos cánceres esporádicos con IMSH los cánceres mucinosos, que se definen como más del 50% del tumor constituido por mucina, son más frecuentes.¹⁴ En el caso de los CCR serrados la mucina es fenotípicamente una mezcla de mucina tipo gástrico y de intestino delgado, que ya ha sido asociada previamente a los pólipos hiperplásicos y los PSS recto-colónicos.¹⁷ Ello aporta evidencia adicional para la existencia de la vía “serrada” en la tumorigénesis colo-rectal. En estos CCR “serrados” se ha reconocido marcado componente mucinoso en más de un tercio de los casos (hasta el 45%) en tanto en el síndrome de Lynch los carcinomas mucinosos representan alrededor de una quinta parte,¹⁸ lo que los coloca cerca de la proporción descrita en los cánceres convencionales.

También se ha reconocido un mayor porcentaje de carcinomas “en anillo de sello”, con mucina intracelular, en la vía serrada, pero esta variante es siempre poco frecuente y su asociación con los tumores IMS menos específica que la de los mucinosos con mucina extracelular.¹⁹

C) Pobre diferenciación:

En los tumores en general la pobre diferenciación

se asocia a mal pronóstico; sin embargo, los tumores de la vía serrada y también los del síndrome de Lynch tienen más CCR poco diferenciados que los carcinomas convencionales (57% en el caso de los esporádicos por vía serrada) pero se asocian a un mejor pronóstico.²⁰ Incluso carcinomas de estos grupos prácticamente indiferenciados (sólidos, sin formación de glándulas) y con contornos bien definidos (romos, *pushing*), son de muy favorable pronóstico y han sido denominados por algunos autores “carcinomas medulares”.²¹ Debe remarcarse que estos “carcinomas medulares” se caracterizan además por la presencia de infiltración linfocitaria intra y peritumoral, como sucede con otros tumores con IMS.

D) Necrosis “sucía”:

Este rasgo está negativamente asociado a la vía serrada; se trata de la presencia de material fuertemente eosinofílico y PAS positivo, que expresa acumulación de MUC1 (glicoproteína de transmembrana) y que se asocia a detritus celulares necróticos.²²

E) Bordes de progresión netos:

El CCR convencional se caracteriza por la presencia de brotes de invasión/progresión que se proyectan desde las glándulas neoplásicas en forma de brotes de una a 4 células con aspecto menos diferenciado, en la interfase epitelio/estroma. Es una forma de avance, ya que luego estos elementos aparentemente menos diferenciados generan glándulas mejor definidas. Esta forma de progresión es rara en los tumores con IMS, que son de contornos predominantemente romos y podría ser un correlato morfológico a la baja tendencia a la generación de metástasis por parte de este grupo de tumores.²³

F) Linfocitos infiltrando el tumor (TILs):

Infiltrado linfocitario ubicado sobre las mismas células tumorales, en número de 2 ó más por campo de alto poder (HPF). Otros consideran la presencia de TILs: 4 ó +/10 HPF; este hallazgo se observa en 56 a 61% de los estos tumores.²⁰

G) Respuesta inflamatoria tipo *Crohn-like*:

Caracterizada por la presencia de agregados linfocitos nodulares en los bordes de avance del tumor: se considera presente cuando en un preparado histológico del tumor hay 3 ó más de estos agregados; presente en 48%.⁵

H) Caracteres clínicopatológicos:

El 84% se localizan en colon derecho, son más frecuentes en mujeres (F/M 1,8/1,0); la edad promedio de presentación es similar a la del esporádico convencional (74 años), tiene buen pronóstico (sobrevivida de 78% a los cinco años) pero no responden al 5-fluorouracilo.⁴

En la **Tabla I** confrontamos los rasgos moleculares del CCR con IMS esporádico, comparado con cáncer convencional (IC) y síndrome de Lynch.^{4,12}

Tabla I. Rasgos moleculares del CCR con IMS esporádico, confrontado con cáncer convencional (IC) y S. de Lynch

RASGO	CCR ESPORÁDICO IMS	CCR ESPORÁDICO	S. DE LYNCH
ESTADO IMS	alto	estable	alto
METILACIÓN	alta	nula/baja	nula/baja
PLOIDÍA	mayoría diploides	mayoría aneuploides	mayoría diploides
MUTACIÓN APC	baja frecuencia	alta frecuencia	moderada frecuencia
MUTACIÓN KRAS	no mutado	moderada frecuencia	moderada frecuencia
MUTACIÓN BRAF	alta frecuencia	no mutado	no mutado
MUTACIÓN TP 53	no mutado	alta frecuencia	alta frecuencia

En la **Tabla II** se comparan los rasgos clínico-patológicos del CCR con IMS esporádico, con el cáncer convencional (IC) y el síndrome de Lynch.^{4,12}

Tabla II. Rasgos clínico-patológicos del CCR con IMS esporádico, comparados con cáncer convencional (IC) y S. de Lynch.

RASGO	CCR ESPORÁDICO IMS	CCR ESPORÁDICO	S. DE LYNCH
LOCALIZACIÓN	más en colon derecho	más en colon izquierdo	más en colon derecho
GÉNERO	más en sexo femenino	más en sexo masculino	más en sexo masculino
PRECURSOR	pólipo serrado	pólipo adenomatoso	pólipo adenomatoso
SERRACIÓN (DEL CCR)	marcada	nula o leve	nula o leve
FRECUENCIA CCR MUCINOSO	alta	leve	moderada
NECROSIS "SUCIA"	baja frecuencia	alta frecuencia	baja frecuencia
CIRCUNSCRIPCIÓN	alta	moderada	moderada
POBRE DIFERENCIACIÓN	alta	baja	moderada
TILs	numerosos	escasos	numerosos

OTROS TIPOS ADICIONALES DE CCR.

Los grupos mejor definidos de CCR son los arriba resumidos en sus características principales en las Tablas I y II; la frecuencia aproximada es de 12% para los cánceres esporádicos con IMS (relacionados a la "vía

serrada"), 57 % para los cánceres esporádicos "convencionales", relacionados a los adenomas clásicos y 3% para el síndrome de Lynch, también precedido usualmente por adenomas de tipo clásico.

Para completar el 100 % de los CCR queda alre-

dedor de un 28% de tumores, configurando un grupo heterogéneo, IMS estables o con baja IMS, con variable grado de fenotipo metilador de grupos CpG. Este grupo heterogéneo reconoce en su mayor parte como precursor a pólipos de la Vía Serrada.

NOMENCLATURA DE LAS LESIONES SERRADAS PRECURSORAS

Actualmente existen diferencias en la nomenclatura de este tipo de lesiones pero consideramos que una forma prudente de llamarlas es:

a) Pólipo hiperplásico: término que comprende a la mayor parte de los anteriormente así denominados.

b) Pólipo sésil serrado (PSS): lesiones que comprenden alrededor del 18% de las anteriormente diagnosticadas como pólipos hiperplásicos, pero de mayor tamaño, más frecuentes de lado derecho, con luz distendida en las criptas profundas, hipersecreción de mucina y mayor actividad celular. (Fig. 1)

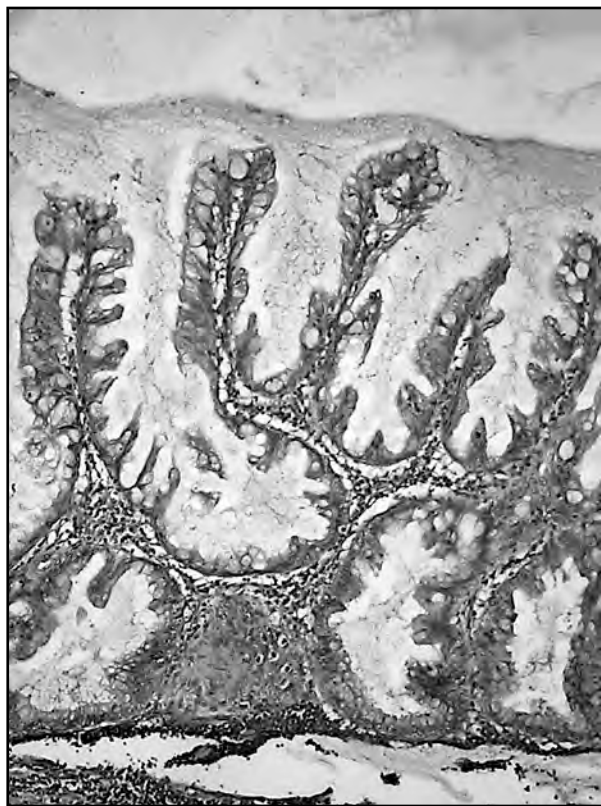


Figura 1: Pólipo sésil serrado (PSS). (H&E- 100x) Las criptas están distendidas, incluso en sus porciones profundas, y el contorno interno es claramente festoneado ("serrado"). Existe hipersecreción de mucina, con células caliciformes parcialmente diferenciadas, y no se observan cambios displásicos.

c) Pólipo sésil serrado adenomatoso: cuando aparece además displasia; debemos recordar que la displasia en estas lesiones es algo diferente a la displasia clásica, con núcleos bastoniformes agrupados, de los adenomas convencionales.

d) Pólipo mixto, con sectores serrados y áreas de pólipo convencional. ²⁴ (Fig. 2)

IMPORTANCIA CLÍNICA DE LOS PÓLIPOS SERRADOS

Se ha calculado que ante la aparición de una lesión poliposa serrada índice, la posibilidad de aparición metacrónica de cáncer es de 5%, en tanto para el adenoma convencional es del 2,2 %; además, estas lesiones tienden a evolucionar en un período de tiempo menor que las de la vía convencional de carcinogénesis colónica. Debe asumirse en consecuencia que se trata de lesiones con un riesgo significativo de desarrollo de cáncer y que deben extremarse las estrategias para su reconocimiento y un correcto manejo.²⁵

POLIPOSIS HIPERPLÁSICA: se trata de una entidad claramente precursora de cáncer, definida por la OMS por las siguientes características:

a) Cinco o más pólipos hiperplásicos/serrados proximales a sigmoides (2 de ellos de más de 10 mm).

b) Cualquier número, proximal a sigmoides, en pariente de primer grado de paciente con poliposis hiperplásica

c) Más de 30 pólipos serrados.²⁶

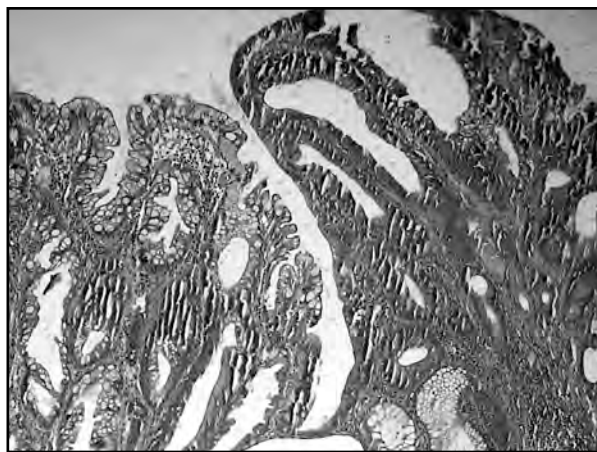


Figura 2: Pólipo mixto, serrado y adenomatoso. (H&E- 40x). A la izquierda de la imagen se observa una estructura de PSS similar a la de la figura 1, en tanto en el lado derecho de la imagen se observa estructura de tipo adenoma tubular, con displasia epitelial de bajo grado.

CONCLUSIONES

La incorporación del conocimiento de los eventos genéticos y morfológicos tempranos del CCR está revelando un panorama más amplio del que se tenía hace pocos años, de cambios genéticos relativamente constantes y con el correlato morfológico de la secuencia adenoma/carcinoma. Ahora tenemos, en un nuevo esquema, que a su vez ya está resultando demasiado simple a esta altura de los conocimientos, al menos tres formas de CCR respondiendo a vías oncogenéticas diferentes.

Cabe esperar en un futuro cercano la definición de nuevas formas con suficiente entidad clínico-patológica y genética como para ser consideradas categorías de CCR bien definidas. Se han propuesto al menos dos variantes de CCR que pueden llegar a cumplir con ello, por lo que se puede suponer que al menos son 5 las vías independientes que "gatillan" la formación de CCR. El panorama se complica porque, por supuesto, existen puntos de superposición entre las diversas vías y entre los aspectos

clínico-patológicos de las entidades. Por ejemplo, están emergiendo evidencias de que existen cánceres de la vía serrada, con similares caracteres a los que venimos describiendo en esta presentación como esporádicos con inestabilidad microsatelital, pero que son hereditarios...

Esta presentación ha tratado de destacar dentro de este cúmulo de información, muy abundante y a veces confusa o contradictoria, que dentro de la naturaleza heterogénea del CCR han surgido evidencias de una vía "serrada", numéricamente significativa (alrededor del 15% de los CCR), con rasgos morfológicos identificables por los anatomopatólogos, y que genera la necesidad de estrategias de detección y seguimiento de las lesiones precursoras, algunas de ellas hasta ahora poco valoradas, pero que pueden tener una capacidad de progresión a CCR igual o mayor que los adenomas clásicos.

(Recibido: noviembre de 2006. Aceptado: diciembre de 2007)

REFERENCIAS

1. Symonds DA, Vickery AL. *Mucinous carcinoma of the colon and rectum*. Cancer 37: 1981-2000, 1976.
2. Naves AE, Mortera ML, Biso T. *Mucinous carcinoma of the colon and rectum and its relation with adenomas*. Medicina (B Aires) 45: 252-6, 1985.
3. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, y col. *Genetic alterations during colo-rectal development*. N Engl J Med 319: 525-32, 1988.
4. Jass JR. *Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features*. Histopathology 50: 113-30, 2007.
5. Vaccaro CA. *Hereditary non-polyposis colorectal cancer*. Acta Gastroenterol Latinoam 30: 529, 2000 (Abstract).
6. Xicola RM, Llor X, Pons E, y col. *Performance of different microsatellite marker panels for detection of mismatch repair-deficient colorectal tumors*. J Natl Cancer Inst 99: 244-52, 2007.
7. Jass JR. *Hyperplastic-like polyps as precursors of microsatellite unstable colorectal cancer*. Am J Clin Pathol 119: 773-5, 2003.
8. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, y col. *Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability*. J Natl Cancer Inst 96: 261-8, 2004.
9. Esteller M. *Epigenetics provides a new generation of oncogenes and tumour-suppressor genes*. Br J Cancer 96(Suppl): R26-30, 2007.
10. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, y col. *CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer*. Nat Genet 38: 738-40, 2006.
11. Tateyama H, Li W, Takahashi E, y col. *Apoptosis index and apoptosis-related antigen expression in serrated adenoma of the colorectum: the saw-toothed structure may be related to inhibition of apoptosis*. Am J Surg Pathol 26: 249-56, 2002.
12. Torlakovic E, Skovlund, E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. *Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps*. Am J Surg Pathol 27: 65-81, 2003.
13. Tuppurainen K, Marinen JM, Junttila O, y col. *Morphology and microsatellite instability in sporadic serrated and non-serrated colorectal cancer*. J Pathol 207: 285-94, 2005.
14. Jass JR, Walsh MD, Bareker M, y col. *Distinction between familial and sporadic forms of colorectal cancer showing DNA microsatellite instability*. Eur J Cancer 38: 858-66, 2002.
15. Goldstein NS. *Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasias in sessile serrated adenomas polypectomy specimens*. A

- study of eight cases.* Am J Clin Pathol 125: 132-45, 2006.
16. Chireac LR, Shen L, Catalano PJ, y col. *Phenotype of microsatellite-stable colorectal carcinomas with CpG island methylation.* Am J Surg Pathol 29: 429-36, 2005.
 17. Biemer-Hüttmann AE, Walsh MD, McGuckin MA, y col. *Immunohistochemical staining patterns of MUC1, MUC2, MUC4 and MUC5AC mucins in hyperplastic polyps, serrated adenomas and traditional adenomas of the colorectum.* J Histochem Cytochem 47: 1039-47, 1999.
 18. Young J, Simas LA, Biden KG, y col. *Features of colorectal cancers with high-level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: parallel pathways of tumorigenesis.* Am J Pathol 159: 2107-16, 2001.
 19. Ogino S, Odze RD, Kawasaki T, y col. *Correlation of pathologic features with CpG island methylator phenotype (CIMP) by quantitative DNA methylation analysis in colorectal cancer.* Am J Surg Pathol 30: 1175-83, 2006.
 20. Jass JR, Do K-A, Simas LA, y col. *Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors.* Gut 42: 673-9, 1998.
 21. Jessurum J, Romero-Guadarrama M, Manivel JC. *Medullary adenocarcinoma of the colon. Clinicopathologic study of 11 cases.* Hum Pathol 30: 843-8, 1999.
 22. Greenson JK, Bonner JD, Ben-Yzhak O, y col. *Phenotype of microsatellite instable colorectal carcinomas.* Am J Surg Pathol 27: 563-70, 2003.
 23. Wright CL, Stewart ID. *Histopathology and mismatch repair status of 458 consecutive colorectal carcinomas.* Am J Surg Pathol 27: 1393-1406, 2003.
 24. Cunningham KS, Riddell RH. *Serrated mucosal lesions of the colorectum.* Curr Opin Gastroenterol 22: 48-53, 2006.
 25. Lazarus R, Junttila OE, Karttunen TJ, y col. *The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma.* Am J Clin Pathol 123: 349-59, 2005.
 26. Torlakovic E, Snover DC. *Sessile serrated adenoma: a brief history and current status.* Crit Rev Oncol 12: 27-39, 2006.



PROAR
PROGRAMA DE ASISTENCIA REPRODUCTIVA DE ROSARIO

Médicos del Programa
 Dr. Edgardo Almanzo
 Dr. Hugo Alonso
 Dr. Alberto Badano
 Dra. Doris Bellmann
 Dr. Fernando Premoli
 Dr. Alejandro Ridley
 Dr. Anibal Rodríguez Pécora
 Dr. Enrique C. Roncoroni
 Dr. Enrique A. Roncoroni
 Dr. Ernesto Rouillon
 Dr. Alfonso Benitez Gil
 Dr. Cesar Berta
 Dr. Antonio Diez
 Dr. Rodolfo Feldman
 Dra. Alejandra Hallberg
 Dr. Oscar González Lowy
 Dr. Raúl Musachio
 Dra. Constanza Nazario
 Dra. Marisa Osta
 Dra. Patricia Perfumo
 Dra. Malen Pijoan Molinas
 Dr. Daniel Sandín
 Dra. Viviana Ventura
 Dr. Pablo Weiss
 Dra. Anabella Lima

Director Médico
Dr. Carlos Morente

Comité Científico
 Dr. Gustavo Botti
 Dr. Pedro Figueroa Casas
 Dr. Héctor Miechi
 Dr. Roberto Tozzini

Ecografía
Dr. Luis Begué

Laboratorio Biológico
 Bioq. Claudia Brignardello
 Bioq. Nora Monjes
 Bioq. Mariana Perez

Laboratorio Bioquímico
 Bioq. Carlos Sosa
 Bioq. Irma Re

Visitadora Social
Sra. Nora del Felice

Coordinación
 Sra. Norma Rivero
 Dra. Carla López

Psicología
 Lic. Miriam Girolami
 Lic. Ana Luisa De Palma

Enfermería
Sra. Delia Bournisent

Sanatorio Los Arroyos - Italia 1440 - 1er. Piso - Tel. (054) 0341 - 4244385
 Mail: proar-rosario@arnet.com.ar - Sitio Web: www.proar-rosario.com.ar