



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y DE
SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO.**

**CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES
MORFOLOGICAS E
INMUNOHISTOQUIMICAS ENTRE
ADENOMAS DE COLON ASOCIADOS A
ADENOCARCINOMA INVASOR Y
ADENOMAS SIN ADENOCARCINOMA
INVASOR.**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE
PRESENTA:
ROBLEDO MARTÍNEZ ROGELIO ALBERTO**

**QUE PARA OBTNER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD:
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. JULIETA YASMIN PERALTA SERNA
NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
30.2022
Cd. Mx. 2023**



ISSSTE



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. ANDRÉS DAMIÁN NAVA
CARRILLO**
Coordinación de enseñanza e
investigación.

**DR. LUIS SERAFÍN
ALCÁZAR ÁLVAREZ**
Jefe de enseñanza médica

**DRA. MARTHA EUNICE
RODRÍGUEZ ARELLANO**
Jefe de investigación

DRA. JULIETA YASMIN PERALTA SERNA

PROFESOR TITULAR Y ASESOR DE
TESIS

Resumen

Título: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES MORFOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS ENTRE ADENOMAS DE COLON ASOCIADOS A ADENOCARCINOMA INVASOR Y ADENOMAS SIN ADENOCARCINOMA INVASOR.

Introducción: El cáncer colorrectal es el cáncer más común del tracto gastrointestinal, es el cuarto cáncer más diagnosticado a lo ancho del mundo después del cáncer de mama, próstata y pulmonar en el año del 2018. La mayoría de los carcinomas colorrectales surgen de pólipos precancerosos que se clasifican ampliamente como adenomas tubulares tradicionales o lesiones sésiles serradas.

Los adenomas se desarrollan cuando se alteran los mecanismos normales que regulan la reparación del ADN y la proliferación celular.

De los pólipos serrados se estima que dan lugar a casi el 15 % de los carcinomas colorrectales, a través de las vías de la neoplasia serradas del gen KRAS y el gen BRAF. Los pólipos serrados son un grupo heterogéneo de lesiones caracterizadas por un patrón estrellado con plegamiento de las criptas e incluyen pólipos hiperplásicos benignos, adenomas serrados sésiles precancerosos o pólipos o adenomas serrados tradicionales.

Objetivo: Determinar cuáles son las características morfológicas, citológicas e inmunohistoquímicas utilizando el p53 y la β -catenina en los adenomas con carcinoma in situ y los adenocarcinomas invasores, con la finalidad de contribuir con el diagnóstico histopatológico y citogenético.

Material y métodos: El diseño de investigación es transversal y descriptivo, en el cual se utilizara la base de datos del servicio de Anatomía Patológica del hospital regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE la cual cuenta con los rubros de información capturada: número quirúrgico, fecha, nombre del paciente, expediente, sexo, edad, pieza remitida, órgano 1, órgano 2, órgano 3, medico solicitante, departamento, diagnóstico clínico, quirúrgico patólogo, residente, diagnostico 1, diagnostico 2, clave 1, clave 2, quirúrgico, residente dictado, patólogo, reporte, transcripción, archivo, entrega y quirúrgico. De los cuales se realizó búsqueda en el rubro diagnostico 1, 2 y 3, con las palabras adenoma con displasia de alto grado,

adenocarcinoma in situ, intramucosal, no invasor y adenocarcinoma invasor. En el rubro de pieza remitida se buscaron las laminillas para revisión, polipectomía, pólipo, adenoma y probable adenocarcinoma. De los casos obtenidos se realizó análisis con microscopia de luz de cada uno de los casos seleccionados en los cuales se actualizó diagnóstico acorde a la quinta edición de la OMS, se determinó dependiendo el caso, el nivel de invasión acorde a la clasificación de Haggit, grado histológico y tipo de adenocarcinoma por tipo histológico según clasificación de la OMS y la clasificación de LAUREN. Se realizaron pruebas de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales de conejo primarios contra p53 (clona SP5) de la marca Vitro y con anticuerpos monoclonales de conejo primarios contra β -catenina (clona EP35) de la marca Vitro, con un sistema de tinción automático Ventana **BenchMark XT** y por la **Técnico Itzel Violeta Suarez Rodríguez** del laboratorio de inmunohistoquímica del Servicio de Patología.

Resultados: Se obtuvieron 45 casos provenientes de la base de datos del Servicio de Patología del Hospital Lic. Adolfo López Mateos de los cuales: 20 contaban con el diagnóstico de adenomas tradicionales, 24 con diagnóstico de adenocarcinoma y 1 caso de pólipo hiperplásico. El periodo de tiempo de selección de casos comprende desde el 01 de enero del 2013 hasta el 31 de diciembre del 2020. De 37 adenomas convencionales colorrectales, resultaron 22 con adenocarcinoma, 8 lesiones sésiles serradas colorrectales y de estas, 2 cuentan con adenocarcinoma invasor. Esto nos da un total de 24 adenomas con adenocarcinoma, 3 cuentan con adenocarcinoma in situ o no invasor y 21 cuentan con adenocarcinoma invasor.

Las características morfológicas en los adenomas con displasia de alto grado fueron: ausencia de la ulceración de la mucosa, glándulas espalda con espalda en grado variable, luces ramificadas e irregulares en grados variables, desmoplasia ausente, multinucleación ausente, irregularidad de la membrana nuclear presente leve, células sueltas ausentes, infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico, relación núcleo citoplasma 2:1, nucleolo visible, tamaño nuclear aumentado, cromatina hiper cromática, vesiculosa y granular, citoplasma eosinófilo y mitosis/2mm² de 1 a 10. Las características morfológicas de los adenomas con adenocarcinoma in situ fueron: ausencia de la ulceración de la mucosa, glándulas espalda con espalda leve, luces ramificadas e irregulares en grado moderado, desmoplasia leve, multi

nucleación en grado variable, irregularidad de la membrana nuclear leve, células sueltas ausentes, infiltrado inflamatorio mixto, relación núcleo citoplasma 2:1, nucleolos presentes en grados variables, tamaño nuclear aumentado, cromatina hipercromática y vacuolada, citoplasma basófilo y mitosis/2mm² de 1 a 10. Las características morfológicas de los adenomas con adenocarcinoma invasor: presencia de ulceración de la mucosa, glándulas en patrón sólido y cribiforme, irregularidad y ramificación de las luces presentes de forma moderada y severa, desmoplasia presente, multinucleación celular presente, membrana nuclear irregular presente, células sueltas presentes, infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y eosinofílico, relación núcleo citoplasma variable, nucléolos visibles y prominentes, tamaño nuclear aumentado, cromatina hipercromática, vesiculosa y granular, citoplasma basófilo y mitosis/2mm² de 1 a 20.

Debido a la ausencia de 4 bloques de parafina de 4 diferentes casos, no fue posible realizar pruebas de inmunohistoquímica lo que nos dejó un total de 17 casos de adenoma con adenocarcinoma invasor y de los cuales el marcador de β -catenina resulto en 12 casos con marcación citoplasmática, 5 con marcación citoplasmática, nuclear y membrana, estos últimos fueron de intensidad moderada a fuerte y considerados estos mismos como positivos y es equivalente al 29.4% del total de los casos estudiados. Con el p53 se realizó la prueba a 17 casos en total resultando 9 casos positivos (53%) y 8 negativos (47%). Los adenomas con adenocarcinoma in situ fueron 3, pero 1 caso no contaba con bloque para realizar pruebas de inmunohistoquímica, así que solo fueron 2 casos de adenoma con carcinoma in situ con positividad de 2 del 100% de los casos

Conclusiones: Los adenomas colorrectales convencionales y las lesiones sésiles serradas han sido descritas en incontables ocasiones, sometiénolas a cambios de clasificación y sus características. Este estudio actualiza los casos a la nueva clasificación de la OMS y nos describe las características morfológicas imprescindibles para hacer la diferencia entre las lesiones limítrofes con displasia, los adenomas con carcinoma invasor y adenomas con carcinoma in situ. De las cuales destacan la ulceración de la mucosa, el patrón glandular, ramificación de las luces, desmoplasia, infiltrado inflamatorio, tamaño nuclear, cromatina, color del citoplasma y cantidad de mitosis en 2mm². Además, se evaluaron características inmunohistoquímicas de estas lesiones basándonos en las mutaciones y vías de señalización ya

descritas en estudios. Siendo las más representativas la β -Catenina y el p53. Todo en conjunto, contribuye a un diagnóstico en caso de enfrentarse a casos difíciles y comprender el inmunofenotipo de estas lesiones.

Agradecimientos

Agradezco sinceramente a mi esposa Karla por su amor incondicional, apoyo constante y comprensión durante este arduo proceso. Tu paciencia y aliento fueron fundamentales para mantenerme enfocado y motivado en cada etapa de esta investigación.

A mi querido hermano Diego, gracias por ser mi confidente, mi consejero y mi fuente de inspiración. Tus palabras de aliento y tus valiosas sugerencias fueron de gran ayuda para mejorar este trabajo.

A mi amado hijo Oliver, quien ha sido mi mayor motivación y mi razón para esforzarme cada día. Tu sonrisa siempre ilumina mi camino y me impulsa a ser mejor. Espero que este logro te inspire a perseguir tus sueños con pasión y determinación.

A mi madre, quien ya no está físicamente entre nosotros, pero cuyo amor y sabiduría siguen guiando mis pasos. Su ejemplo de dedicación y sacrificio siempre será mi fuente de inspiración.

A mi padre, por su constante apoyo, sabiduría y amor incondicional. Gracias por creer en mí y por enseñarme el valor del trabajo arduo y la perseverancia.

A toda mi familia, por su apoyo incondicional, comprensión y ánimo durante este viaje. Sus palabras de aliento y su presencia han sido mi mayor fortaleza.

Este logro no habría sido posible sin el amor, el apoyo y la comprensión de todas las personas mencionadas anteriormente. Mi profunda gratitud siempre estará con ustedes.

Índice

RESUMEN	4
AGRADECIMIENTOS.....	8
INTRODUCCIÓN.....	11
MARCO TEÓRICO	11
VÍA DE ADENOMA CARCINOMA	11
CLASIFICACIÓN DE LA DISPLASIA.....	12
ADENOMA CONVENCIONAL.....	13
LESIONES SERRADAS COMO PRECURSORAS DE ADENOCARCINOMA	15
CARCINOMA COLORRECTAL.....	20
<i>Clasificaciones de los adenocarcinomas colorrectales</i>	21
<i>Histopatología del adenocarcinoma colorrectal</i>	22
<i>Adenocarcinoma mucinoso</i>	22
<i>Carcinoma de células en anillo de sello</i>	22
<i>Carcinoma medular</i>	22
<i>Adenocarcinoma serrado</i>	23
<i>Adenocarcinoma micropapilar</i>	23
<i>Adenocarcinoma tipo adenoma</i>	23
<i>Carcinoma adenoescamoso</i>	23
<i>Carcinomas con componentes sarcomatoides</i>	23
<i>Carcinoma indiferenciado</i>	23
<i>Grado histológico</i>	24
PÓLIPOS MALIGNOS (ADENOMA CON CARCINOMA INVASOR) Y SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA INVASIÓN.	24
HISTOGÉNESIS DE LAS LESIONES ADENOMATOSAS DEL COLON.....	29
MARCO EMPÍRICO	31
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	31
OBJETIVO DE INVESTIGACIÓN	32
OBJETIVO GENERAL	32
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
HIPÓTESIS.....	32
HIPÓTESIS ALTERNATIVA (HA):.....	32

HIPÓTESIS NULA (H0):	32
MATERIAL Y MÉTODOS	32
CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:	32
POBLACIÓN	33
UBICACIÓN DEL ESTUDIO	33
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	33
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	33
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN, LOS MATERIALES, EL PROCEDIMIENTO	34
LOS CRITERIOS ÉTICOS	34
RECURSOS Y FINANCIAMIENTO	35
EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO	35
RESULTADOS	35
CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LOS ADENOMAS CON DISPLASIA DE ALTO GRADO.	38
CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LOS ADENOMAS CON CARCINOMA NO INVASOR.	40
CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LOS ADENOMAS CON CARCINOMA INVASOR.	42
CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS DE LOS ADENOMAS CON ADENOCARCINOMA NO INVASOR Y DE LOS ADENOMAS CON ADENOCARCINOMA INVASOR.	43
RECLASIFICACIÓN A LA 5TA EDICIÓN DE TUMORES DEL SISTEMA DIGESTIVO	46
DISCUSIÓN	47
UTILIDAD DEL P53 EN ADENOMAS CON ADENOCARCINOMA INVASOR Y NO INVASOR	47
UTILIDAD DE LA β-CATENINA EN ADENOMAS CON ADENOCARCINOMA INVASOR Y NO INVASOR	48
CONCLUSIONES	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXO 1	52

Introducción

El cáncer colorrectal es el cáncer más común del tracto gastrointestinal, es el cuarto cáncer más diagnosticado a lo ancho del mundo después del cáncer de mama, próstata y pulmonar en el año del 2018. La tasa global estandarizada en edad de incidencia fue del 20 por 1, 000,000 habitantes, y fue la tercera principal causa de mortalidad en 2018 con 8.9 muertes por 1, 000,000 habitantes. El adenocarcinoma de tipo usual es el más frecuente ya que los carcinomas colorrectales le corresponden cerca del 90% de los casos.

La mayoría de los tumores colorrectales surgen de pólipos precancerosos que se clasifican ampliamente como adenomas convencionales y lesiones sésiles serradas. Los adenomas se desarrollan cuando se alteran los mecanismos normales que regulan la reparación del ADN y la proliferación celular. La activación del oncogén KRAS y la inactivación de los supresores tumorales PT53, APC y el SMAD4. Además, también se ven involucradas vías de señalización Wnt/ β -Catenina, que son las encargadas de la remodelación del ADN, proliferación celular y diferenciación de células madre. Esto se conjuga en las neoplasias llamadas adenomas y dependiendo sus características morfológicas, estructurales y citológicas se les otorga un grado de displasia. Posteriormente en esta vía del adenoma-carcinoma con el tiempo, los pólipos adenomatosos aumentan de tamaño, desarrollan características cada vez más displásicas y eventualmente pueden adquirir potencial maligno e invasivo. [1], [2], [3]

Marco teórico

Vía de adenoma carcinoma

Las alteraciones de los genes, que son claves reguladores de la proliferación celular marcan la diferencia entre el epitelio normal con respecto al epitelio hiper proliferativo. Las mutaciones del gen de la poliposis adenomatosa coli APC, que es un supreso tumoral y el gen BRAF, son alteraciones que dan lugar a los adenomas convencionales y a las lesiones sésiles serradas. Se van acumulando lesiones genéticas y esto marcara la progresión de neoplasias benignas o pólipos sésiles o pedunculados, posteriormente a adenomas con displasia de bajo grado o de alto grado y para finalizar en el desarrollo de lesiones neoplásicas malignas como el carcinoma. La línea de tiempo depende de la vía específica de génesis tumoral. Por ejemplo, la génesis tumoral a través de la vía inestabilidad cromosomal puede

tardar 10 años o más, mientras que el desarrollo tumoral a través de la vía inestabilidad microsatelital comparativamente acelerada puede ocurrir en unos pocos años.

Los adenomas colorrectales convencionales son definidos como lesiones benignas, premalignas conformadas por un epitelio de características displásicas. La displasia está comprendida por ciertas características histopatológicas (**cuadro 2**), las cuales definen la displasia en bajo grado y alto grado. Los pólipos adenomatosos se clasificaban tradicionalmente como adenoma convencional polipoide, adenoma plano o adenoma serrado. La vía de la neoplasia serrada es diferente del adenoma convencional y plano en términos de la patogénesis, y las lesiones serradas serán discutidas por separado. [1], [3]

(Cuadro 1) Clasificación de adenomas

Adenoma convencional polipoide

Adenoma plano

Adenoma serrado

Clasificación de la displasia

La presencia de displasia es un requisito previo para el diagnóstico de adenomas de tipo intestinal. La clasificación de dos niveles de displasia de bajo y alto grado es recomendada sobre la clasificación de tres niveles utilizada anteriormente, displasia leve, moderada y severa. El esquema de clasificación de dos niveles ofrece una mayor reproducibilidad y menor variación interobservador. Grado bajo displasia abarca displasia leve y moderada, mientras que la displasia de alto grado es equivalente a la displasia severa. Es importante destacar que, para fines de diagnóstico, el término de carcinoma in situ (CIS) también se incorpora dentro de la rúbrica de displasia de alto grado. [1]

(Cuadro 2) Características histológicas de la displasia en los adenomas.		
Parámetros	Displasia de bajo grado	Displasia de alto grado
Complejidad arquitectural de las criptas	Ausente	Presente
Morfología de las criptas	Usualmente criptas paralelas, sin arreglos espalda con espalda, sin ramificaciones, sin ramas, sin gemación o proliferaciones criboformes.	Las criptas son de forma irregular. Con arreglo glandular espalda con espalda, ramificación, la proliferación puede ser vista en gemación o criboforme.
Estratificación nuclear	Pueden ser vistos; usualmente parciales	Presenta; prominente
Nivel de la estratificación nuclear	Menos de la mitad de la longitud hacia el lumen	Más de la mitad de la longitud hacia el lumen
Mitosis	Menos; pueden ser abundantes	Abundantes
Mitosis luminales	Usualmente presentes	Usualmente presentes
Mitosis atípicas	Ausentes	Pueden estar presentes
Pleomorfismo	Leve a moderada	Leve a moderada, puede ser severa.
Perdida de la polaridad nuclear	Ausente	Presente
Membrana nuclear	Elongado, oblonga	Oblongado a ovoide; puede ser redondo o fusiforme
Cromatina nuclear	Hipercromático	Hipercromático, puede ser abierto y vesicular.
Nucléolo prominente	Inusual	Puede ser visto

Das, P., Majumdar, K., & Gupta, S. D. (Eds.). (2023). Surgical pathology of the gastrointestinal system: Volume I - gastrointestinal tract (1a ed.). Springer.

Adenoma convencional

Se distinguen el adenoma plano y el polipoide, de unos de otros por alteraciones genéticas y epigenéticas. La mutación del KRAS, especialmente en transiciones en los codones 12 y 13, ocurre más comúnmente en el adenoma plano (35%) en comparación al convencional (13%). A diferencia de la metilación de al menos un gen entre MGMT, p16 (CDKN2A), o MLH1 es más común en el tipo convencional. Esto es especialmente cierto para la metilación de p16 que ocurre con menos frecuencia en adenomas polipoides. [1], [2], [3]

Histológicamente los adenomas convencionales se clasifican en tubular, tubulovelloso y adenoma velloso basado en la arquitectura

dominante (**cuadro 3**). Un adenoma tubular es el subtipo más común y el adenoma vellosos es el subtipo histológico menos común de los adenomas convencionales de colon. Aunque el tipo histológico no muestra una relación directa con el tamaño o la presencia o ausencia del tallo del pólipo, el adenoma tubular suele ser pequeño (<2 cm) y sésil, mientras que vellosos el adenoma muestra un tamaño mayor (>2 cm) y es pedunculado. Macroscópicamente, cualquier adenoma convencional se identifica del resto de la mucosa como una elevación de la mucosa. El adenoma por lo general muestra una diferencia en el color del resto de la mucosa. Un adenoma vellosos suele ser grande y pedunculado con una superficie granular correspondiente a las finas vellosidades microscópicas. Por el contrario, un tubular adenoma tiene una superficie lobulada con hendidura corriendo entre los lóbulos más grandes. A veces da una sensación de un hongo o maíz tierno a la macroscópica. [1]

(Cuadro 3) Criterios histológicos para el diagnóstico de los adenomas convencionales

Tipo de adenoma convencional	Característica histológica
Adenoma tubular	Más del 75-80% del adenoma muestra disposición tubuloglandular.
Adenoma tubulovellosos	El componente tubular como el vellosos están presentes en el adenoma en una proporción de 25-75% (alternativamente 20-80%)
Adenoma vellosos	Más del 75-80% del adenoma se muestra proyecciones finas en forma de dedos sobre la superficie (componente vellosos)

Das, P., Majumdar, K., & Gupta, S. D. (Eds.). (2023). Surgical pathology of the gastrointestinal system: Volume I - gastrointestinal tract (1a ed.). Springer.

Desde un punto de vista microscópico, un adenoma convencional muestra cualquiera de los patrones arquitectónicos mencionados anteriormente, combinados con displasia de bajo o alto grado, cuyas características se han detallado exhaustivamente. Las estructuras vellosas presentes en el adenoma tubulovellosos/vellosos también exhiben una morfología variable. Las vellosidades de tipo "clásico" se caracterizan por ser alargadas, delgadas y tener una forma similar a un dedo, que contiene un núcleo con vasos sanguíneos y linfáticos, así como tejido conectivo. Por otro lado, las vellosidades "palmeadas" tienen una forma más similar a una hoja, siendo ramificadas y de mayor

amplitud. Las vellosidades "en escorzo" son más delgadas y se encuentran de manera aislada.

Para un patólogo que ejerce su práctica, la característica más destacada en la visualización a través del microscopio es la súbita aparición de un color azulado en el epitelio. Si un adenoma es examinado junto con tejido no adenomatoso en su proximidad inmediata, la parte adenomatosa puede parecer más azulada debido a diversos factores, como el incremento en la densidad y tamaño nuclear a causa de la estratificación, la hiper cromasia nuclear y la pérdida de mucina citoplasmática. Es crucial identificar este fenómeno de "azulado", ya que con frecuencia puede estar restringido a una o solo unas pocas criptas (adenoma oligocriptal) en una muestra de biopsia de pequeñas dimensiones. [1], [3]

Lesiones serradas como precursoras de adenocarcinoma

Se estima que los pólipos serrados son responsables de cerca del 15 % de los cánceres colorrectales, lo que ocurre a través de la vía de la neoplasia serrada. Estos pólipos constituyen un conjunto diverso de lesiones que se caracterizan por un patrón estrellado con plegamiento de las criptas. Este grupo incluye pólipos hiperplásicos benignos, así como adenomas serrados sésiles, que son precancerosos, o pólipos y adenomas serrados tradicionales. [18]

(Cuadro 4) Características histológicas y moleculares de los pólipos serrados

Tipo	Características histológicas				Características moleculares		
	Arquitectura de las criptas	Zona de proliferación	Características citológicas	Tipo de mucina	Mutación BRAF	Mutación KRAS	Mutación CpG island
Pólipo hiperplásico microvesicular	Criptas en forma de embudo con aspecto serrado en los dos tercios superiores	Ubicado uniformemente en la parte basal de las criptas	Pequeños núcleos basales, sin displasia	Microvesicular y células calciformes	70-80%	0 %	+
Pólipo hiperplásico rico en células calciformes	Criptas alargadas que se asemejan a criptas normales ampliadas; pocos o	Ubicado uniformemente en la parte basal de las criptas	Pequeños núcleos basales, sin displasia	Predominan las células calciformes	0 %	50 %	-

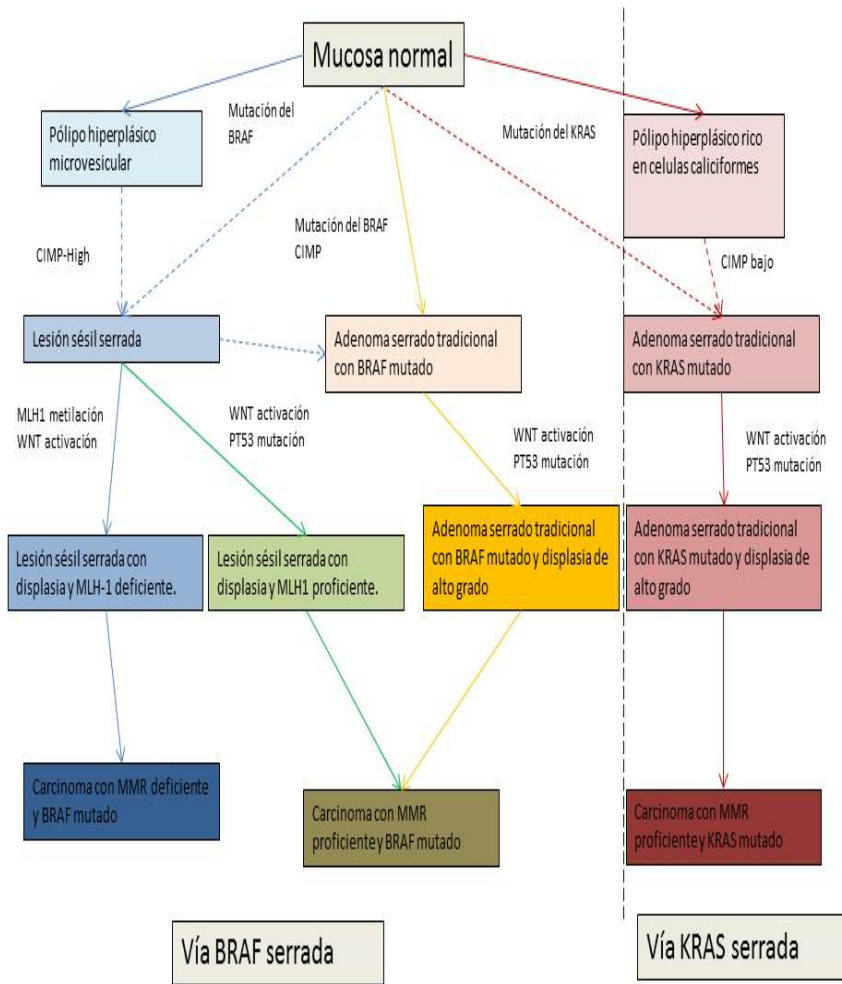
	nulos dientes.							
Lesión sésil serrada	Crecimiento horizontal a lo largo de la mucosa muscular, dilatación de la base de la cripta (tercio basal), dentado desde los tercios superiores hasta la base.	La proliferación ubicada anormalmente lejos de la base de la cripta y es variable entre cripta y cripta	Núcleos basales y pequeños, algunos núcleos agrandados y nucléolos inconspicuos, sin displasia	Microvesicular y células calcificiformes	>	90%	0%	++
Lesión sésil serrada con displasia	Arquitectura compleja en el componente displásico (abarrotamiento de criptas, ramificación compleja, cribiforme, arquitectura vellosa).	Como en la lesión sésil serrada, pero con más proliferación en el componente displásico	Aspecto morfológico variado del componente displásico	Tipo variado	>	90%	0%	+++
Adenoma tradicional serrado	Dientes con hendiduras; criptas ectópicas frecuentes	Presente dentro de las criptas ectópicas y bases de criptas	Núcleos agrandados con forma de lápiz, núcleos estratificados, eosinofilia citoplasmática; displasia evidente.	Células calcificiformes dispersas, ocasionales, se ha descrito un subtipo raro de células calcificiformes		20-40%	50-70%	+

GCHP, pólipos hiperplásicos rico en células calcificiformes, MVHP pólipo hiperplásicos microvesicular, SSL, lesión serrada sésil, SSLD, lesión serrada sésil con displasia, TSA, adenoma tradicional serrado.

Los pólipos hiperplásicos son el tipo más común de pólipos serrados, representando aproximadamente dos tercios de todas estas lesiones, y rara vez se transforman en cáncer. Según el tipo de mucina predominante, podemos distinguir entre pólipos hiperplásicos microvesiculares, que están llenos de células calcificiformes y tienen

poca mucina, aunque esta clasificación ya no se utiliza en la nueva clasificación. (**cuadro 4**).

La segunda forma más común de lesiones serradas son los adenomas serrados sésiles y los pólipos, que se estima que constituyen alrededor de un tercio de todas las lesiones serradas, aunque obtener estimaciones precisas de su prevalencia general ha sido difícil. Identificar estas lesiones puede ser complicado debido a su morfología plana o sésil, así como a rasgos histopatológicos sutiles que pueden confundir incluso a patólogos gastrointestinales experimentados. Características como la proliferación anormal, la ramificación y la dilatación T o L contribuyen a esta dificultad en la identificación. La presencia de criptas con una displasia celular sutil también contribuye a la variabilidad en las estimaciones de riesgo. [2]



International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, & International Academy of Pathology. (2019). WHO classification of tumours. Digestive system tumours (D. E. Elder, Ed.; 5a ed.). IARC.

Los adenomas serrados tradicionales son menos comunes dentro de las lesiones serradas. Histológicamente, estos adenomas se caracterizan por presentar patrones de crecimiento protuberantes con proyecciones villiformes. Estas características específicas hacen que sea más difícil distinguir entre los adenomas serrados tradicionales y los adenomas tubulovillosos. La displasia citológica se manifiesta con atipia nuclear, reducción en la diferenciación y citoplasma eosinofílico. [3]

La vía de las lesiones serradas representa un mecanismo distinto de la carcinogénesis colorrectal. Aunque el ritmo de progresión del tumor no está completamente caracterizado, se sabe que el subconjunto de tumores serrados que adquieren inestabilidad microsatelital están asociados con una progresión más rápida de lesiones precancerosas a carcinoma.

Un rasgo distintivo de la vía serrada es la presencia de la mutación activadora V600E en BRAF, que es un componente clave de la vía MAPK. Se ha observado que una gran proporción de pólipos hiperplásicos microvesiculares contienen mutaciones en BRAF, lo que sugiere que esta mutación ocurre tempranamente en la vía serrada. Esta mutación conduce a una activación constante de la vía MAPK-ERK y a una división celular descontrolada.

La mutación en BRAF se encuentra en la mayoría de los adenomas serrados sésiles, pero raramente en los adenomas convencionales, lo que respalda la idea de que la vía serrada representa una ruta alternativa hacia el carcinoma colorrectal. [17]

(Cuadro 5) Clasificación es las lesiones serradas colorrectales

1.-Polipo Hiperplásicos

- Rico en células caliciformes
- Microvesiculares

2.-Lesiones serradas sésiles

3.-Lesiones serradas sésiles con displasia

4.-Adenoma serrado tradicional

5.-Adenoma serrado sin clasificación

International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, & International Academy of Pathology. (2019). WHO classification of tumours. Digestive system tumours (D. E. Elder, Ed.; 5a ed.). IARC.

Los focos de criptas aberrantes

Los focos de criptas aberrantes (FCA) son considerados como los primeros indicadores microscópicos posibles de la carcinogénesis en el colon, apareciendo mucho antes que los adenomas polipoides o elevados detectados mediante endoscopios convencionales. Las lesiones tipo ACF fueron inicialmente identificadas por Ranjana Bird en 1987 durante el estudio microscópico de la mucosa colónica de roedores tratados con azoximetano, y posteriormente fueron reconocidas y caracterizadas en mucosas colónicas humanas. [1]

Se define como criptas elevadas o planas (una a cien) que tienen teñido de azul de metileno grueso y oscuras aberturas de criptas con dilatación luminal de criptas en menos tres veces que las criptas normales adyacentes. [1]

Tradicionalmente, las lesiones similares a los focos de criptas aberrantes se clasifican según la histología como los no displásicos-no hiperplásicos, tipos no displásicos-hiperplásicos y displásicos, y entre estos, se planteó la hipótesis de que el foco de criptas aberrantes displásico es la contraparte microscópica premaligna de los adenomas convencionales y llamados "microadenomas".

Microscópicamente, estas lesiones muestran dilatación del lumen de la cripta hasta la base de la cripta. Las criptas dilatadas muestran lateral y longitudinal variable ramificación de la cripta, y la punta de la cripta se acerca a la muscular de la mucosa, pero no invaden. El epitelio de revestimiento puede ser formado por una sola capa de células columnares mononucleares o revestimiento hiperplásico que muestra estratificación nuclear, o displasia de bajo y alto grado. [19]

Carcinoma colorrectal

El adenocarcinoma colorrectal es un tipo de cáncer que se origina en el intestino grueso y exhibe una diferenciación glandular o mucinosa. La mayoría de los casos de carcinomas colorrectales siguen la vía convencional de desarrollo, conocida como la secuencia clásica de adenoma-carcinoma, mientras que otros evolucionan a través de la vía hipermutante o ultramutante. Este proceso implica la transformación gradual de las células madre epiteliales normales de la mucosa a través de adenomas hacia carcinomas, con una acumulación progresiva de anomalías genéticas y epigenéticas en patrones muy variables en las células tumorales en evolución. Los cánceres colorrectales exhiben cambios moleculares subyacentes asociados con tres mecanismos principales de inestabilidad genética:

inestabilidad cromosómica, inestabilidad de microsatélites (MSI) y proliferación de polimerasa defectuosa. [21]

Los cambios genéticos más frecuentes y característicos en la vía convencional del adenoma-carcinoma colorrectal involucran alteraciones en genes como APC, KRAS, TP53, SMAD4 o PIK3CA. Por ejemplo, las mutaciones en APC, predominantemente inactivadoras, se encuentran en aproximadamente el 80% de los adenomas y carcinomas, sugiriendo un papel inicial en la formación del adenoma. Estas mutaciones generalmente conducen a la degradación de la proteína APC, lo que resulta en la acumulación de β -catenina y activación anormal de la vía WNT. Las mutaciones en KRAS, presentes en alrededor del 40% de los casos, activan la proteína KRAS y estimulan la vía de señalización proliferativa RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK). Otros genes como SMAD4, TP53 y PIK3CA también están implicados en la patogénesis del carcinoma colorrectal a través de diferentes mecanismos de acción. [1],[21]

Los adenocarcinomas serrados y otros asociados con errores de reparación representan aproximadamente el 13% de todos los carcinomas colorrectales y siguen una vía alternativa en la que las lesiones precursoras son pólipos. Estos pólipos a menudo tienen mutaciones activadoras de BRAF y, en menor medida, de KRAS, junto con un fenotipo hipermetilador de isla CpG, que silencia la expresión de varios genes susceptibles, incluyendo MLH1, llevando a errores de reparación y MSI. Un pequeño porcentaje de adenocarcinomas tiene mutaciones en el dominio de corrección de pruebas de POLE, confiriendo tasas de mutación muy altas (ultramutantes). [21]

Clasificaciones de los adenocarcinomas colorrectales

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se orienta principalmente hacia aspectos moleculares, abordando los distintos tipos de adenocarcinomas colorrectales en función de sus mutaciones y alteraciones genéticas, con el propósito de guiar el tratamiento y prever el pronóstico. En términos de diferenciación, los carcinomas colorrectales se clasifican principalmente como mucinosos o glandulares. [2]

(Cuadro 6) Clasificación de la OMS de los tumores epiteliales malignos

Adenocarcinoma NOS

Adenocarcinoma serrado

Adenoma semejante a adenocarcinoma

Adenocarcinoma micropapilar

Adenocarcinoma mucinoso

Carcinoma poco cohesivo

Adenocarcinoma de células en anillo de sello

Adenocarcinoma medular

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma indiferenciado

Carcinoma con componente sarcomatoide

International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, & International Academy of Pathology. (2019). WHO classification of tumours. Digestive system tumours (D. E. Elder, Ed.; 5a ed.). IARC.

Histopatología del adenocarcinoma colorrectal

El 90% de los carcinomas colorrectales son adenocarcinomas, que se caracterizan por la invasión hacia la submucosa a través de la muscular de la mucosa. Aunque muchos casos se diagnostican como adenocarcinoma NOS (No Especificado), existen varios subtipos histopatológicos distintos con características clínicas y moleculares específicas. [2]

Adenocarcinoma mucinoso

Un tumor se clasifica como adenocarcinoma mucinoso si más del 50% de la lesión está compuesta por piscinas de mucina extracelular que contienen islas de epitelio maligno, capas o células tumorales individuales, incluyendo aquellas en forma de anillo de sello. Los carcinomas que contienen áreas mucinosas de menos del 50% se clasifican como tumores que tienen un componente mucinoso. [2]

Carcinoma de células en anillo de sello

Un tumor se identifica como carcinoma de células en anillo de sello si más del 50% de las células tumorales presentan mucina intracitoplasmática, generalmente con desplazamiento y deformación del núcleo. Los carcinomas en anillo de sello que contienen menos del 50% de estas células en el tumor se clasifican como tumores con un componente de células en anillo de sello. [2]

Carcinoma medular

Este subtipo se caracteriza por la presencia de láminas de células malignas con núcleos vesiculares, nucléolos prominentes y abundante citoplasma eosinófilo. Además, se observa una infiltración prominente por linfocitos y granulocitos neutrófilos en el tejido circundante. [2]

Adenocarcinoma serrado

Este subtipo se caracteriza por presentar similitudes morfológicas con los pólipos serrados, con glándulas que tienen un epitelio serrado y que pueden estar acompañadas de áreas mucinosas. Las células tumorales muestran una relación núcleo:citoplasma baja. [2]

Adenocarcinoma micropapilar

Este subtipo se distingue por la presencia de pequeños cúmulos de estratos tumorales dentro de espacios estromales que simulan canales vasculares. Para el diagnóstico de este subtipo, al menos el 5% del tumor debe presentar esta característica morfológica. [2]

Adenocarcinoma tipo adenoma

Anteriormente conocido como "adenocarcinoma vellosa", se trata de un adenocarcinoma invasivo en el que al menos el 50% de las áreas invasoras muestran un aspecto de adenoma vellosa y presentan características de bajo grado. Se observa una reacción desmoplásica mínima y un patrón de crecimiento pujante. [2]

Carcinoma adenoescamoso

Este subtipo raro muestra características tanto de adenocarcinoma como de carcinoma escamoso. El componente escamoso debe representar al menos el 25% del tumor y presentar las características típicas del epitelio glandular. [2]

Carcinomas con componentes sarcomatoides.

Constituyen un pequeño subgrupo de carcinomas colorrectales que se caracterizan por su aspecto histológico sarcomatoide parcialmente indiferenciado, como células fusiformes o de aspecto rabdoide. Los pacientes con este tipo de tumor generalmente presentan un pronóstico desfavorable. Los tumores son grandes y muestran células rabdoideas con abundante citoplasma eosinofílico. Las células tumorales tienden a ser discohesivas, con un estroma que presenta cambios mixoides. También pueden observarse células fusiformes o gigantes multinucleadas con alto grado de pleomorfismo, así como áreas de diferenciación glandular. [2]

Carcinoma indiferenciado

Estos carcinomas carecen de características morfológicas, inmunohistoquímicas y evidencia molecular de diferenciación más allá de ser un tumor epitelial. Se diferencian de los carcinomas medulares por la ausencia de patrón pujante, formación de sincitios y la falta de infiltrados linfoplasmocitarios prominentes.[2]

Grado histológico

La clasificación de los carcinomas colorrectales se fundamenta en la formación de glándulas, distinguiéndolos en tumores de bajo grado (por ejemplo, bien a moderadamente diferenciados) y de alto grado (muy poco diferenciados). El grado histológico se determina según el componente menos diferenciado encontrado en los tumores analizados. [7]

Bajo grado	G1	Bien diferenciado	>95% de formaciones glandulares.
	G2	Moderadamente diferenciado	50-95% de formaciones glandulares
Alto grado	G3	Poco diferenciado	<50% de formaciones glandulares
	G4	indiferenciado	Sin formación de glándulas o mucina. No se debe de evaluar el componente con diferenciación escamosa o neuroendocrina.

Protocol for the Examination of Excisional Biopsy Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. (s/f).

Pólipos malignos (adenoma con carcinoma invasor) y sistemas de clasificación de la invasión.

Los pólipos adenomatosos pueden progresar desde displasia de alto grado hasta carcinomas in situ y carcinomas invasores. Los pólipos malignos son aquellos adenomas colorrectales que presentan carcinoma invasor, y esta invasión se caracteriza por penetrar la capa muscular de la mucosa, aunque está limitada a la submucosa.

Desde el punto de vista histológico, los pólipos se clasifican según varios factores, pero quizás el más importante sea la profundidad de la invasión. En 1985, Haggitt y colaboradores propusieron un sistema de clasificación para pólipos pedunculados y sésiles basado en la profundidad de la invasión del adenocarcinoma. Según este sistema de clasificación, los pólipos pedunculados pueden clasificarse en niveles del 0 al 3, como se ve en la (figura 1). El nivel 0 indica la presencia de células cancerosas en la mucosa, pero sin penetración a través de la muscular de la mucosa (carcinoma in situ o carcinoma intramucoso). Los niveles 1 a 3 se aplican únicamente a los pólipos pediculados. El nivel 1 indica que las células cancerosas invaden la muscular de la

mucosa hasta la submucosa, pero se limitan a la cabeza del pólipo. Cuando las células cancerosas invaden hasta el nivel del cuello (la unión de la cabeza y el tallo) del pólipo, se clasifica como nivel 2. El nivel 3 indica que las células cancerosas invaden cualquier parte del tallo del pólipo. El nivel 4 indica que las células cancerosas invaden la submucosa de la pared intestinal por debajo del tallo del pólipo, pero por encima de la muscular propia.[8]

Es cierto que los adenomas con carcinoma invasor son poco comunes, representando solo alrededor del 12% de las polipectomías. Esto representa un desafío para los patólogos, especialmente aquellos menos experimentados, cuando se enfrentan a estos casos de diagnóstico. Por esta razón, se han desarrollado estudios utilizando pruebas de inmunohistoquímica que se basan en las vías de mutaciones más comunes para ayudar a diferenciar entre la displasia y el adenocarcinoma. Además, se utilizan las características histológicas, citológicas y moleculares para determinar la invasión.

En el caso de los pólipos sésiles, la invasión comienza desde el nivel 3, donde se encuentra confinada en la mucosa, equivalente al adenocarcinoma in situ. El nivel 4 indica la presencia de células cancerosas que invaden la submucosa, atravesando la muscular de la mucosa y ubicándose por encima de la muscular propia. Esto indica que los pólipos malignos sésiles tienen un mayor riesgo de invasión y metástasis en comparación con otros tipos de pólipos.[8]

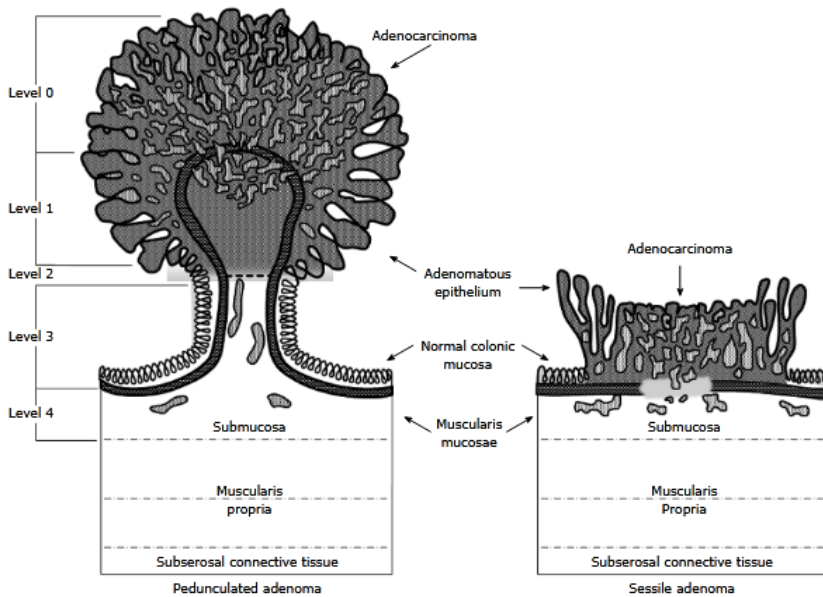


Figura 1. Sistema de clasificación de la invasión del adenocarcinoma en pólipos pediculados y pólipos sésiles de colon de HAGGIT. Aarons, C. B., Shanmugan, S., & Bleier, J. I. S. (2014). Management of malignant colon polyps: current status and controversies. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(43), 16178–16183. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16178>

A principios de la década de 1990, Kudo, Kikuchi y colaboradores propusieron una clasificación adicional para la invasión de adenocarcinomas a la submucosa en los pólipos sésiles, dividida en tres niveles (Figura 2):

- Sm1: invasión al tercio superior de la submucosa.
- Sm2: invasión al tercio medio de la submucosa.
- Sm3: invasión del tercio inferior de la submucosa.

Aunque esta distinción puede parecer sutil, ha demostrado ser de suma importancia. Estudios posteriores han revelado que la invasión de células cancerosas en el tercio inferior de la submucosa (Sm3) de las lesiones sésiles se asocia con un mayor riesgo de diseminación linfática, alcanzando hasta un 23%. Sin embargo, el uso de este sistema de clasificación puede plantear desafíos para los patólogos si el espécimen resecado endoscópicamente no contiene una porción significativa de la submucosa o parte de la muscular propia, lo que definiría el borde más profundo de la submucosa. [8]

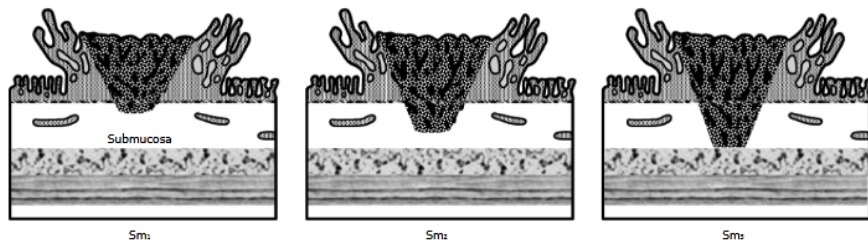


Figura 2. Sistema de clasificación de la invasión del adenocarcinoma en pólipos sésiles de Kudo y Kikuchi. Aarons, C. B., Shanmugan, S., & Bleier, J. I. S. (2014). Management of malignant colon polyps: current status and controversies. *World Journal of Gastroenterology*; WJG, 20(43), 16178–16183. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16178>

Los adenomas colorrectales son lesiones preneoplásicas que tienen el potencial de progresar a adenocarcinomas colorrectales invasivos. Sin embargo, no todos los adenomas evolucionan hacia el cáncer, y existen diferencias características entre los adenomas que se asocian con adenocarcinoma invasor y aquellos que no lo hacen.

Desde el punto de vista morfológico, los adenomas que se asocian con adenocarcinoma invasor suelen ser más grandes y presentar características de displasia más avanzada, como criptas tortuosas, hiperplasia de la mucosa y núcleos atípicos. Además, estas lesiones pueden contener áreas de carcinoma intraepitelial, que son regiones de carcinoma invasor confinadas dentro de la mucosa del adenoma.

El mal posicionamiento epitelial (pseudoinvasión), en el verdadero sentido, no es una característica histomorfológica distintiva de un

adenoma, sino más bien de un adenoma con una malignidad invasiva. Esta característica, comúnmente asociada con un tallo largo, ocurre debido a la torsión repetida del tallo, lo que conduce a la isquemia y la herniación del epitelio superficial a través de la capa muscular de la mucosa hacia la submucosa subyacente. La ruptura de la cripta y la extravasación de mucina también pueden observarse junto con el mal posicionamiento del epitelio, lo que complica aún más el diagnóstico. Es crucial distinguir entre el mal posicionamiento epitelial y la malignidad invasiva en la histopatología de rutina, ya que el manejo del carcinoma invasor (pólipo maligno) difiere del manejo de un pólipo adenomatoso.[6]

(Cuadro 8) Diferencias entre la Pseudoinvasión vs Adenocarcinoma invasor		
Parámetros	Pseudoinvasión	Adenocarcinoma invasor
Arquitectura de las criptas de la submucosa	Liso y tubular	Irregular, tortuoso con bordes irregulares, sin arreglo lobular
Complejidad de la arquitectura (ramificación, en ciernes, espalda con espalda, y cribiforme) de las criptas submucosa	Ausente	Presente
Presencia de un borde de lámina propia alrededor las glándulas	Presente	Ausente
Presencia de estroma desmoplásico	Ausente	Presente
Presencia de hemosiderofagos	Puede estar presente (debido a recurrente hemorragia debida a la torsión y isquemia)	Usualmente ausente
La disparidad del grado de displasia entre la superficie mucosa y submucosa cripta	Ausente	Puede estar presente; un mayor grado de displasia en el foco invasor.
Presencia de células individuales/glándulas más pequeñas en el submucosa	Raramente presente	Puede ser encontrado

Das, P., Majumdar, K., & Gupta, S. D. (Eds.). (2023). Surgical pathology of the gastrointestinal system: Volume I - gastrointestinal tract (1a ed.). Springer.

Histogénesis de las lesiones adenomatosas del colon

Se ha observado que los adenomas asociados con adenocarcinoma invasor suelen presentar alteraciones en el gen supresor de tumores TP53, que desempeña un papel importante en el desarrollo del carcinoma colorrectal y es uno de los genes más comúnmente mutados en este contexto. Estas mutaciones no solo contribuyen a la oncogénesis, sino que también pueden afectar significativamente la respuesta al tratamiento con fármacos sistémicos.

Las terapias estándar, en su mayoría, dependen del tipo salvaje de la proteína p53 para inducir la apoptosis y detener el ciclo celular en las células tumorales. Por lo tanto, se cree que las mutaciones en TP53 confieren resistencia a la quimioterapia y reducen la sensibilidad a los tratamientos en la mayoría de los casos.

Un estudio titulado "The roles of p53 and XPO1 on colorectal cancer progression in Yemeni patients" evaluó la expresión nuclear de la proteína p53 en muestras de pacientes. Esta expresión se clasificó como negativa (menos del 10% de células tumorales) o positiva (al menos el 10% de células tumorales) según el porcentaje de células tumorales positivas de un total de 500 células tumorales contadas.

Los resultados revelaron que la expresión positiva de p53 se observó significativamente más en los tumores de colon del lado izquierdo (72,4%) en comparación con los del lado derecho (27,3%), lo que sugiere una asociación entre la expresión de p53 y la ubicación del tumor ($P = 0,014$). Además, se encontró una correlación significativa entre la expresión de p53 y la diferenciación tumoral, específicamente con tumores bien diferenciados, pero no con los moderadamente o mal diferenciados ($P = 0,023$). La mayoría de la expresión positiva de p53 (66,7%) se correlacionó con tumores bien diferenciados, lo que sugiere una posible asociación entre la expresión de p53 y el grado de diferenciación tumoral en esta población de pacientes. [9]

Por otro lado, la activación de la vía de señalización WNT que desempeña un papel fundamental en la carcinogénesis colorrectal. Los ligandos WNT son una familia de proteínas que son importantes para el desarrollo celular normal. La β -catenina (CTNNB1) es un mediador importante de la vía WNT, que tradicionalmente se clasifica en canónica (dependiente de β -catenina) y no canónica (independiente de β -catenina). La vía canónica de WNT utiliza un grupo de receptores de

superficie celular llamados frizzled para activar varias vías, la más importante involucra a β -catenina y APC. En ausencia de señalización WNT, APC provoca la degradación de la β -catenina, evitando su acumulación en el citoplasma al formar un complejo con la β -catenina, lo que conduce a la fosforilación y, finalmente, a la destrucción de la β -catenina por parte de la proteasoma. La señalización por WNT bloquea este proceso, permitiendo que la β -catenina migre del citoplasma al núcleo. Una vez en el núcleo, la β -catenina aumenta la regulación de c-MYC, ciclina D1 y otros genes que aumentan la proliferación celular. Por lo tanto, la señalización continua de WNT se puede ver en células con pérdida de APC.[10]

En el estudio "Association Between the Immunohistochemistry Expression of E-cadherin, Beta-Catenin, and CD44 in Colorectal Adenocarcinoma", se incluyeron todos los carcinomas colorrectales que fueron resecaados quirúrgicamente en el período comprendido entre 2016 y 2021. Los bloques de parafina y las láminas de histología fueron obtenidos del departamento de patología, mientras que la información clínica necesaria para el diagnóstico histopatológico se recopiló de las historias clínicas y los informes de patología disponibles.

Se llevó a cabo un examen de todas las láminas teñidas con hematoxilina y eosina para evaluar parámetros histológicos como el grado del tumor, el estadio de la enfermedad, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos y la invasión linfovascular. Además, se realizó inmunohistoquímica (IHC) en todos los casos utilizando marcadores específicos para la transición epitelial-mesenquimal (EMT), como E-cadherina y beta-catenina, así como para las células madre cancerosas, utilizando el marcador CD44. Este análisis permitió investigar la expresión de estas proteínas en los tumores colorrectales y su posible asociación con la progresión tumoral y el comportamiento clínico de la enfermedad.[11]

En el estudio, se llevó a cabo la inmunohistoquímica (IHC) en todas las secciones del tumor utilizando métodos de peroxidasa y antiperoxidasa. Se emplearon anticuerpos monoclonales de conejo pre-diluidos primarios para E-cadherina (EP6), beta-catenina (EP35) y CD44 (SP37).

Para la gradación de la inmunohistoquímica, se seleccionaron cinco campos representativos del tumor para evaluar la intensidad y el

porcentaje de la fracción de células positivas por dos patólogos independientes. La tinción de E-cadherina y beta-catenina se puntuó según las categorías de proporción e intensidad propuestas por Allred y colaboradores. La intensidad de la tinción se estimó en una escala de cuatro pasos (0 = ninguna, 1 = débil, 2 = moderada y 3 = fuerte), mientras que la fracción de células teñidas se calificó de acuerdo con los siguientes criterios: puntuación 0 = <10 %, puntuación 1 = 11-33 %, puntuación 2 = 33-66 % y puntuación 3 = ≥67 % de células cancerosas positivas.

La puntuación final de la tinción se asignó en función de la multiplicación de la intensidad de la tinción y el porcentaje de células positivas, y se calificó de la siguiente manera: 0 = 0, 1 = 1-3, 2 = 4-6 y 3 = 7-9; donde una puntuación baja era igual a 0 o 1 y una puntuación alta era igual a 2 o 3. La tinción se consideraría negativa si hubiera expresión nuclear débil o nula, y positiva si hubo expresión nuclear moderada o fuerte.[12]

Marco empírico

Este estudio busca establecer cuáles son las características más representativas, frecuentes y específicas de los adenomas con carcinoma in situ y adenomas con carcinoma invasor para servir como guía para los patólogos en práctica constante, además de demostrar sí o no las pruebas de inmunohistoquímica como son la β -catenina y el P53 son de utilidad para la orientación diagnóstica basado en las vías de señalización y mutación de genes, donde en los estudio "The roles of p53 and XPO1 on colorectal cancer progression in Yemeni patients" y el estudio "Association Between the Immunohistochemistry Expression of E-cadherin, Beta-Catenin and CD44 in Colorectal Adenocarcinoma, se realizaron pruebas por inmunohistoquímica en adenomas y carcinomas bien, moderados y pocos diferenciados, encontrando una marcación del 60% (21/29) y 58% (29/50) respectivamente.

Pregunta de investigación

¿Serán de ayuda las características morfológicas e inmunohistoquímicas para la identificación de adenoma con adenocarcinoma in situ e invasor?

Objetivo de investigación

Objetivo general

Determinar cuáles son las características morfológicas, citológicas e inmunohistoquímicas utilizando el p53 y la β -catenina en los adenomas con carcinoma in situ y los carcinomas invasores, con la finalidad de contribuir con el diagnóstico histopatológico y citogenético.

Objetivos específicos

- 1.- Determinar las características morfológicas y citológicas más frecuentes en los adenomas con carcinoma in situ y los adenocarcinomas invasores y si son de utilidad para su diferenciación.
- 2.- Si son de utilidad el uso de inmunomarcadores como P53 y β -catenina para el diagnóstico del adenoma con carcinoma in situ y el carcinoma invasor
- 3.- Actualizar los diagnósticos utilizando las clasificaciones de la quinta edición de la organización mundial de la salud.

Hipótesis

Hipótesis Alternativa (Ha):

Con lo ya citado en el marco teórico se esperan características morfológicas e inmunohistoquímicas diferenciales útiles para el diagnóstico entre los adenomas con carcinoma in situ y el adenocarcinoma invasor y en promedio del 60- 73% de los casos sean positivos a p53 y/o β -catenina dependiendo de la vía de señalización sobreexpresada y afección genética.

Hipótesis Nula (H0):

Las características morfológicas no son diferenciales entre el adenoma con carcinoma in situ y el adenoma con carcinoma invasor, además las pruebas de inmunohistoquímica no contribuyen para el diagnóstico diferencial.

Material y Métodos

Clasificación de la investigación:

Se trata de un estudio observacional, transversal, descriptivo y comparativo de una serie de casos comprendida desde el 2013 hasta el 2020.

Población

Se seleccionaron los casos con el diagnóstico de adenoma con displasia de alto grado, adenocarcinoma intramucosal, in situ, no invasor y adenomas con carcinoma invasor en un periodo de tiempo comprendido desde el 01 de enero del 2013 hasta el 31 de diciembre del 2020.

Ubicación del estudio

Se utilizó la base de datos del servicio de Anatomía Patológica del hospital regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, ubicado en Av. Universidad 1321, Axotla, Álvaro Obregón, 01030 Ciudad de México, la cual cuenta con los rubros de información capturada: número quirúrgico, fecha, nombre del paciente, expediente, sexo, edad, pieza remitida, órgano 1, órgano 2, órgano 3, medico solicitante, departamento, diagnóstico clínico, quirúrgico patólogo, residente, diagnostico 1, diagnostico 2, clave 1, clave 2, quirúrgico, residente dictado, patólogo, reporte, transcripción, archivo, entrega y quirúrgico. De los cuales se realizó búsqueda de la palabra adenoma en el campo de pieza remitida. Posteriormente se utiliza la palabra adenocarcinoma en el campo diagnostico 1 y diagnostico 2.

Criterios de inclusión

Contar con el diagnóstico de adenoma con displasia de alto grado, adenoma con carcinoma in situ, intramucosal, no invasor, adenoma con carcinoma invasor o infiltrante.

Haber sido diagnosticados en el periodo de tiempo del 1 de enero desde el 2013 hasta el 31 de diciembre del 2020.

Pieza remitida como, laminillas para revisión, polipectomía, pólipo, adenoma y probable adenocarcinoma.

Criterios de exclusión

Pieza remitida como hemicolectomía, resección de segmentos de colon ascendente, sigmoides, descendente y recto. El diagnostico de adenocarcinoma invasor hasta muscular y/o serosa. No encontrar laminillas o bloques del caso.

Diseño de investigación, los materiales, el procedimiento

Se ha llevado a cabo un estudio transversal y descriptivo utilizando la base de datos del servicio de Anatomía Patológica del hospital regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, la cual cuenta con los rubros de información capturada: número quirúrgico, fecha, nombre del paciente, expediente, sexo, edad, pieza remitida, órgano 1, órgano 2, órgano 3, medico solicitante, departamento, diagnóstico clínico, quirúrgico patólogo, residente, diagnostico 1, diagnostico 2, clave 1, clave 2, quirúrgico, residente dictado, patólogo, reporte, transcripción, archivo, entrega y quirúrgico. De los cuales se realizó búsqueda en el rubro diagnostico 1, 2 y 3, con las palabras adenoma con displasia de alto grado, adenocarcinoma in situ, intramucosal, no invasor y adenocarcinoma invasor. En el rubro de pieza remitida se buscaron las laminillas para revisión, polipectomía, pólipo, adenoma y probable adenocarcinoma.

De los casos obtenidos se realizó análisis con microscopia de luz de cada uno de los casos seleccionados en los cuales se actualizo diagnostico acorde a la quinta edición de la OMS, se otorgó ya siendo el caso nivel de invasión acorde a la clasificación de Haggit, grado histológico y tipo de adenocarcinoma por tipo histológico según clasificación de la OMS y la clasificación de LAUREN. Se realizaron pruebas de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales de conejo primarios contra p53 (clona SP5) de la marca Vitro y con anticuerpos monoclonales de conejo primarios contra β -catenina (clona EP35) de la marca Vitro, con un sistema de tinción automático Ventana **BenchMark XT** y elaboradas por la **Técnico Itzel Violeta Suarez Rodríguez** del Servicio de Anatomía Patológica, laboratorio de pruebas por inmunohistoquímica.

Los criterios éticos

Este estudio no se involucró a ningún paciente de forma directa, solamente con sus especímenes incluidos en parafina y laminillas teñidas con hematoxilina y eosina. Fue sometido con el comité de ética el cual lo autorizo y determino que en dicho estudio no se inflige a alguna norma de ética y bioética médica. El proceder de este estudio está sujeto las normas éticas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la declaración de Helsinki y sus enmiendas con el código de Núremberg y el informe de Belmont.

Recursos y financiamiento

Este estudio y su realización será posible con la utilización de la infraestructura del laboratorio de anatomía patológica, el laboratorio de inmunohistoquímica y con el apoyo del departamento de investigación del hospital regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE.

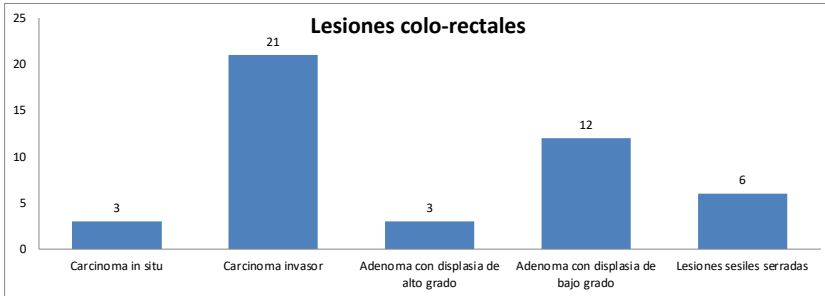
El análisis estadístico

Se realizarán medidas de tendencia central como media, mediana y moda, además estas estarán esquematizadas con gráficos y tablas para simplificar su lectura. En base a estas medidas de tendencia central se compararán las características morfológicas, citológicas e inmunohistoquímicas entre adenomas con carcinoma no invasor y adenomas con carcinoma invasor.

Resultados

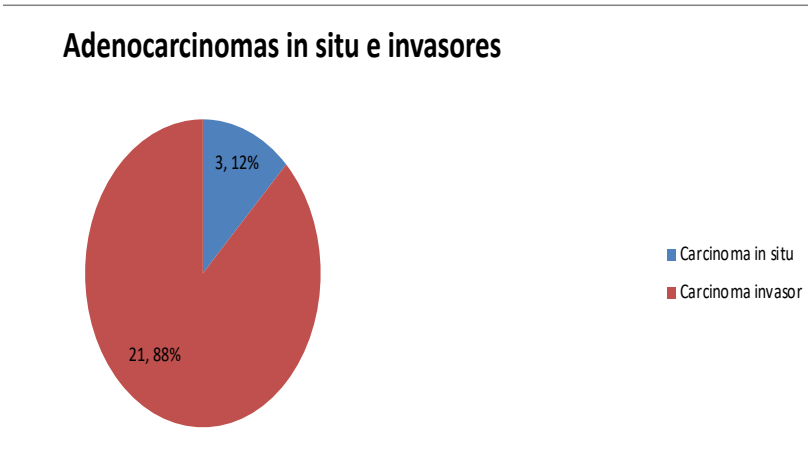
Se obtuvieron 45 casos provenientes de la base de datos del servicio de Anatomía Patológica del hospital Lic. Adolfo López Mateos de los cuales: 20 contaban con el diagnóstico de adenomas tradicionales, 24 con diagnóstico de adenocarcinoma y 1 caso de pólipo hiperplásico. El periodo de tiempo de selección de casos comprende desde el 01 de enero del 2013 hasta el 31 de diciembre del 2020.

Uno de nuestros objetivos fue reclasificar las lesiones de colon a la 5ta edición de la organización mundial de la salud. Se revisaron las laminillas de los casos ya mencionados, reevaluando con sus características morfológicas, áreas de tumor, invasión, infiltrado inflamatorio y características del estroma obteniendo como resultado: 37 adenomas convencionales colorrectales de los cuales 22 tienen adenocarcinoma, 8 lesiones serradas colorrectales y de estas 2 cuentan con adenocarcinoma invasor. Esto nos da un total de 24 adenomas con adenocarcinoma, de estos 3 cuentan con adenocarcinoma in situ o no invasor y 21 cuentan con adenocarcinoma invasor.



De un total de 45 casos de adenomas, 3 tenían adenocarcinoma in situ, 21 con adenocarcinoma invasor, 3 adenomas con displasia de alto grado, 12 adenomas con displasia de bajo grado y 6 lesiones sésiles serradas.

De los 36 adenomas convencionales se identificaron 19 adenomas tubulares, 4 adenomas vellosos y 14 tubulovelloso. De los cuales 8 fueron lesiones colorrectales sésiles serradas y de estos 1 es fue un pólipo hiperplásico, 1 adenoma convencional serrado, 3 adenomas tradicionales sésiles serrados y una lesión sésil serrada con displasia.

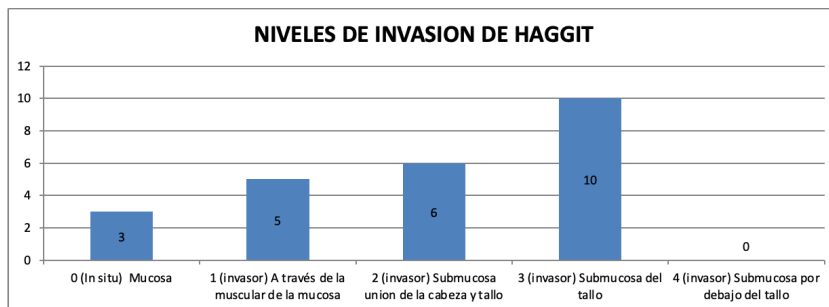


Esta grafica representa el porcentaje y número de casos de adenocarcinoma in situ y adenocarcinoma invasor.

Según a los datos recabados revisando los 37 casos de adenomas, se determinó que el 51.35% de los adenomas fueron tubulares, el 37% fueron adenomas tubulovelloso y el 10.81% fueron adenomas vellosos.

(Cuadro 9) Tipos de adenomas convencionales en el estudio	
Adenomas convencionales	No
Adenomas tubulares	19
Adenomas vellosos	4
Adenomas tubulovelloso	14
Total	37

Se realizó un análisis de los 24 adenomas que presentaban adenocarcinoma, ya sea in situ o invasor, con el objetivo de determinar los niveles de invasión propuestos por Haggitt y colaboradores. Este análisis tenía como objetivo principal identificar en qué nivel de invasión era más frecuente encontrar adenocarcinomas en adenomas. Esta evaluación no solo tenía implicaciones pronósticas, sino que también ayudaba a guiar la decisión sobre el abordaje quirúrgico posterior a la polipectomía realizada.



Analizando la cantidad de casos con invasión en niveles 2 y 3, se puede determinar que encontrar adenocarcinomas en adenomas en niveles de invasión 0 y 1 son menos frecuentes que los niveles 2 y 3, pero en es más raro encontrarlos en nivel.

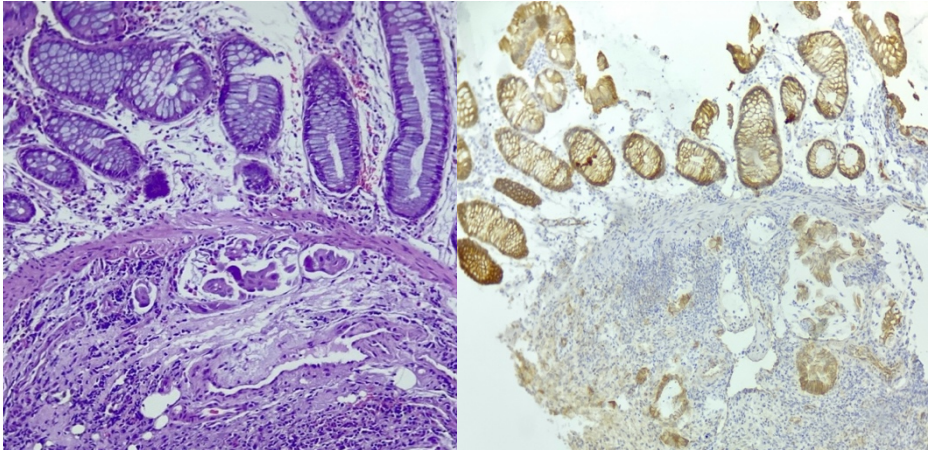


Imagen 1. A. Laminilla con HyE donde se observa la permeación linfovascular por debajo de la muscular de la mucosa. B. Prueba de inmunohistoquímica para Beta-Catenina la cual demuestra marcación de membrana en células epiteliales por debajo de la muscular de la mucosa.

Características morfológicas de los adenomas con displasia de alto grado.

Se examinaron tres casos de adenomas con displasia de alto grado para evaluar sus características morfológicas. En ninguno de los casos se detectó ulceración de la mucosa. Respecto a la arquitectura glandular, se observó un patrón de disposición espalda con espalda, siendo leve en un caso, moderada en otro y severa en el tercero. La presencia de luces complejas y ramificadas se identificó de forma leve en dos casos y de forma severa en uno. Se constató la ausencia de estroma desmoplásico en todos los casos. Las células multinucleadas estuvieron ausentes en dos casos y fueron escasas en uno. La irregularidad de la membrana nuclear se observó de forma leve en dos casos y moderada en uno. No se detectaron células sueltas en ninguno de los tres casos. Se identificó un infiltrado inflamatorio de tipo crónico mixto. La relación núcleo-citoplasma fue de 1:1 en un caso y de 2:1 en los otros dos casos. Respecto a los nucleolos, uno de los casos presentó nucleolos inconspicuos, mientras que en los otros dos casos

fueron visibles. Se observó aumento en el tamaño nuclear en los tres casos. En cuanto a la cromatina, un caso mostró cromatina hiper cromática y vesiculosa, mientras que en los otros dos casos fue hiper cromática, vesiculosa y granular. El citoplasma se presentó basófilo en los tres casos. En relación con la cantidad de mitosis, se observaron entre 1 y 10 mitosis por 2 mm² en todos los casos.

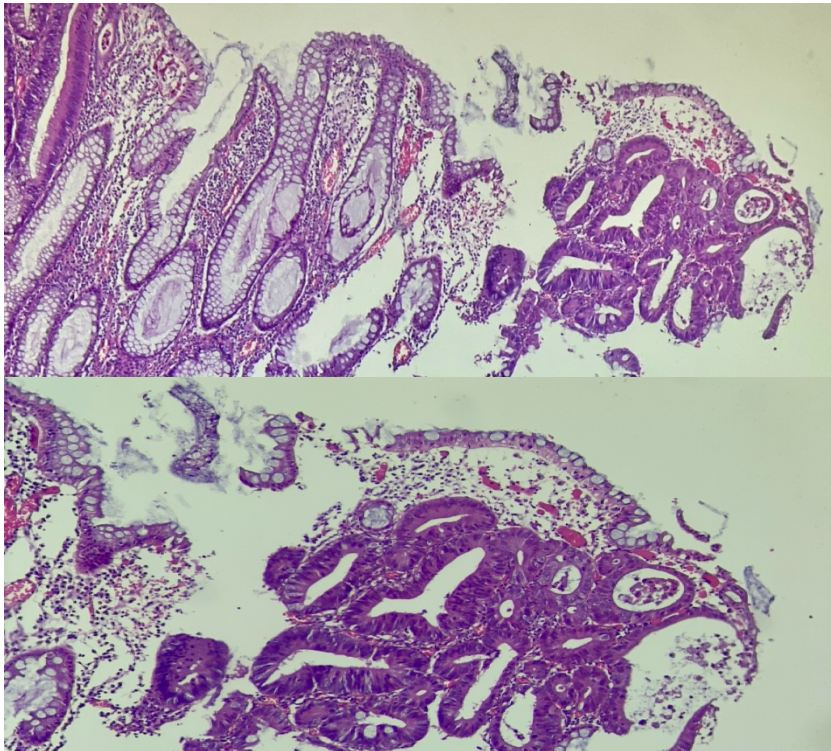


Imagen 2. A. Adenoma tubular con displasia de alto grado en un pequeño foco. B. Acercamiento donde se observan el patrón de glándulas espalda con espalda, pseudoestratificación, ausencia de células caliciformes y algunos núcleos con cromatina granular fino.

Características morfológicas de los adenomas con carcinoma no invasor.

El estudio arrojó que la ulceración de la mucosa estuvo ausente en los 3 casos. Las glándulas espaldas con espaldas estuvieron presente de forma leve en 2 casos y en 1 caso ausente. La irregularidad y ramificación de las luces glandulares estuvo presente de forma leve en 1 caso y moderada en 2 casos. La desmoplasia estromal estuvo ausente en 1 caso a fue leve en 2 casos. La multinucleación estuvo presente de forma intensa en 1 caso, de forma escasa en 1 caso y fue ausente en 1 caso. La irregularidad de la membrana nuclear estuvo presente en 2 casos de forma leve y en 1 caso de forma severa, y no se encontraron células sueltas en el estroma en ninguno de los 3 casos de adenocarcinoma in situ. El infiltrado inflamatorio fue de tipo crónico mixto. La relación núcleo citoplasma era de 1:1 en 1 caso y en 2 casos 2:1. Los nucleolos de las células neoplásicas fueron en 1 caso con núcleos inconspicuos, 1 caso con nucleolos visibles y 1 caso con nucleolos prominentes. Todos mostraron incremento en el tamaño nuclear. La cromatina se mostró hipercromática en 2 casos, y en uno fue hipercromática y vesiculosa. El citoplasma de las células neoplásicas fue basófilo en los 3 casos. Y finalmente se contabilizaron las mitosis, 1 caso conto con un área de adenocarcinoma menor de 2mm² por lo cual no fue posible contabilizarlos y 2 casos estuvieron en el rango de 1 a 10 mitosis por 2mm².

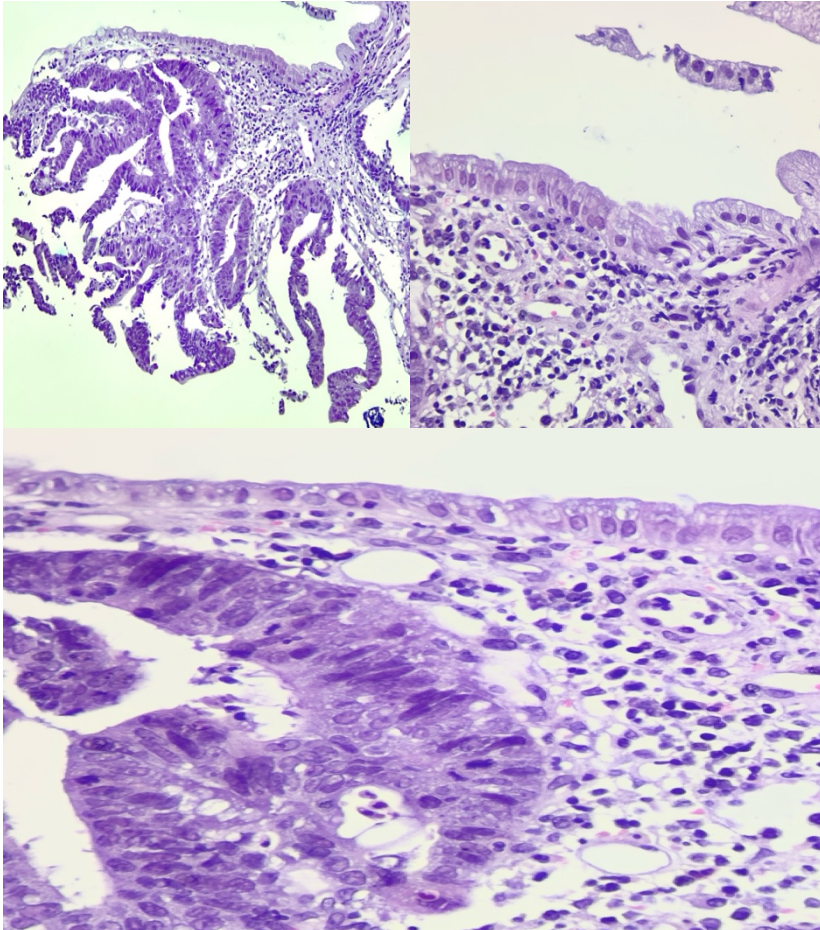


Imagen 3 A. Vista panorámica de un adenoma con adenocarcinoma in situ. B. Se destaca la transición entre en adenocarcinoma y el adenoma, nótese como las características nucleares avanzan de la displasia de bajo grado hacia al alto grado. C. Adenocarcinoma in situ, se destacan la pseudoestratificación, hiperchromasia nuclear, cromatina vacuolada, nucleolos visibles y mitosis presentes.

Características morfológicas de los adenomas con carcinoma invasor.

Se identificaron 12 casos con ulceración de la mucosa, distribuidos en 5 casos con una presencia leve, 4 casos con moderada y 3 casos con severa. Respecto a la disposición de las glándulas espalda con espalda, se encontró ausente en 2 casos, leve en 4, moderada en 6 y intensa o severa en 9 casos, siendo este último patrón correspondiente a un patrón cribiforme y sólido. La irregularidad de las luces glandulares estuvo ausente en 2 casos, leve en 1, moderada en 12 y severa en 6 casos. La desmoplasia se observó ausente en 2 casos, leve en 4, moderada en 10 y severa en 5 casos. En cuanto a la multinucleación, estuvo ausente en 9 casos, leve en 7, moderada en 3 y severa en 2 casos. La presencia de células sueltas fue ausente en 1 caso, leve en 13, moderada en 6 y severa en 1 caso. El infiltrado inflamatorio fue de celularidad mixta, con histiocitos moderados en un caso. Se identificaron 11 casos con una relación núcleo/citoplasma de 1:1 y 10 casos con relación de 1:2. Respecto a los nucleolos, estuvieron ausentes en 2 casos, inconspicuos en 4, visibles en 10 y prominentes en 5 casos. La cromatina fue hipercromática en 10 casos, hipercromática y vesiculosa en 6, e hipercromática, vesiculosa y granular en 5 casos. En cuanto al citoplasma, fue basófilo en 13 casos, eosinófilo en 3 y basófilo y eosinófilo en 1 caso. En el conteo de mitosis, se observaron 13 casos con 1 a 10 mitosis por 2mm^2 y 8 casos con 11 a 20 mitosis por 2mm^2 .

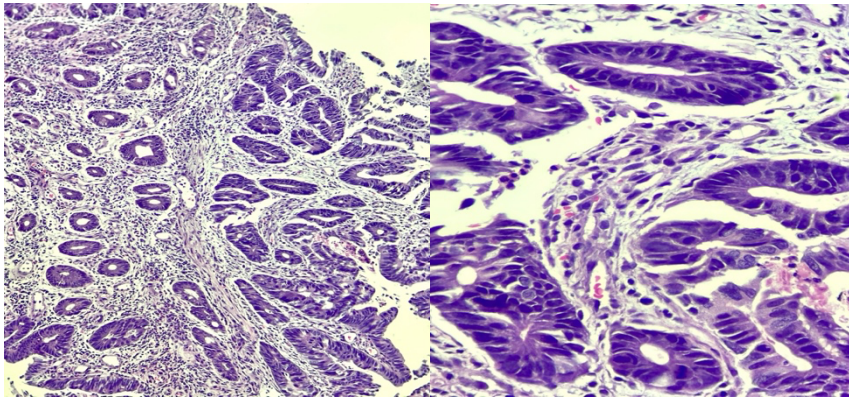


Imagen 4. A. Adenocarcinoma de tipo intestinal invasor, se aprecia como las glándulas neoplásicas invaden mas allá de la muscular de la mucosa. B. Acercamiento donde se identifican las glándulas mal formadas, con luces ramificadas, pseudoestratificación nuclear, núcleos hiper cromáticos y algunas tiene cromatina granular fina.

Características inmunohistoquímicas de los adenomas con adenocarcinoma no invasor y de los adenomas con adenocarcinoma invasor.

Se llevaron a cabo pruebas de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos para p53 y β -catenina en los casos estudiados. Para p53, se evaluó la intensidad de tinción, categorizada como ninguna (-), débil (+), moderada (++) y fuerte (+++), considerando positividad la tinción nuclear en $\geq 10\%$ de las células neoplásicas. Se debe mencionar que en el caso Q-19-6375, un adenoma con carcinoma in situ, no se contó con el bloque de parafina para realizar estas pruebas. Se encontró que ambos casos totales fueron positivos, con una intensidad de marcación intensa. En cuanto a β -catenina, se evaluó su intensidad de tinción, considerándose positivos los casos con marcación de citoplasma, membrana y núcleo en $\geq 10\%$ de las células neoplásicas. Se obtuvieron 2 casos positivos en los adenomas con carcinoma in situ, con una marcación citoplasmática, nuclear y membrana de intensidad moderada a fuerte.

Por otro lado, se realizaron pruebas de inmunohistoquímica para β -catenina y p53 en adenomas con adenocarcinoma invasor. Sin embargo, algunos casos no contaron con bloque de parafina para estas pruebas. Con β -catenina, 12 casos presentaron marcación

citoplasmática, y en 5 de ellos se observó marcación citoplasmática, nuclear y membrana, todos considerados positivos con intensidad moderada a fuerte. Con p53, se realizaron pruebas en un total de 17 casos, resultando 9 positivos (52.9%) y 8 negativos (47.1%).

El análisis de los datos se dividió en tres grupos de estudio: adenomas colorrectales con displasia de alto grado, adenomas colorrectales con adenocarcinoma no invasor o in situ, y adenomas con adenocarcinoma invasor. Se evaluaron 14 características morfológicas en cuatro niveles de intensidad: ausente, leve o escaso, moderado, y severo o intenso. Se observó que los adenomas con displasia de alto grado presentaban características distintivas como ausencia de necrosis, células sueltas y desmoplasia, con ramificación leve de las luces glandulares y escasa formación de células multinucleadas. Por otro lado, los adenomas con adenocarcinoma no invasor mostraron características como ausencia de ulceración de la mucosa, ramificación leve a moderada de las luces glandulares, y presencia de células multinucleadas y nucleolos visibles. Las mitosis fueron similares en ambos grupos, con un rango de 1-10 mitosis por 2mm².

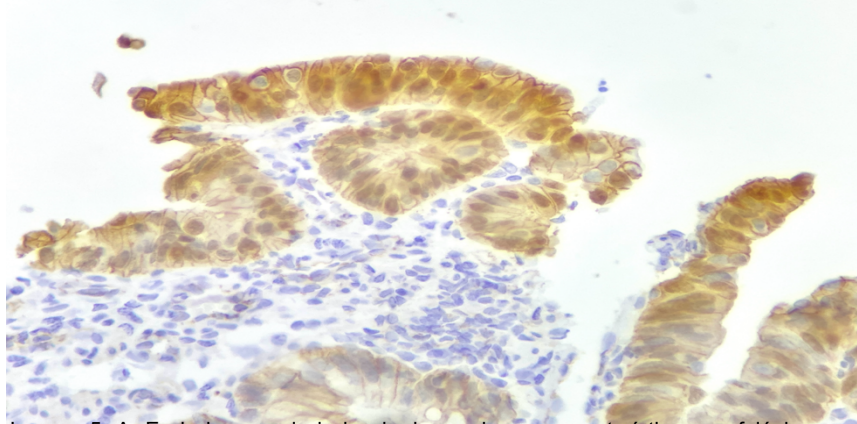
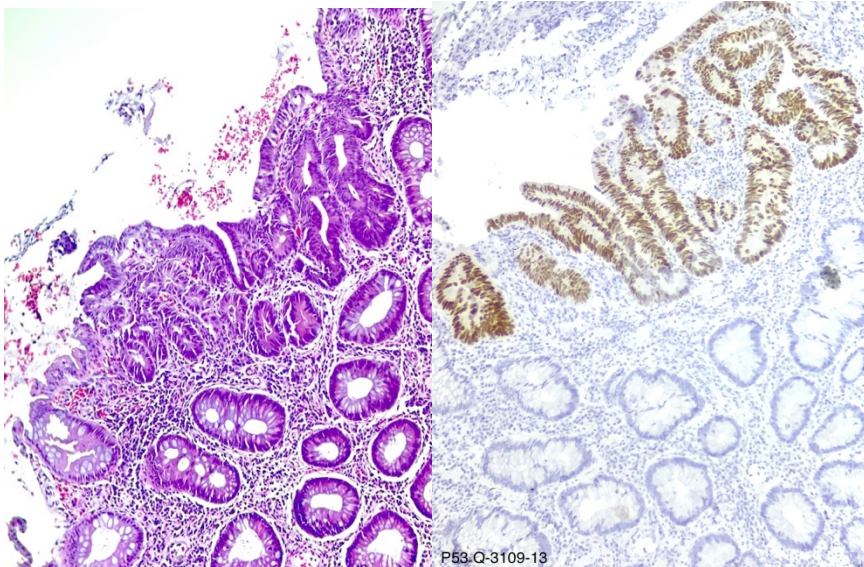


Imagen 5. A. En la imagen de la izquierda se observa características morfológicas y citológicas de un adenocarcinoma in situ. B. Se observa prueba de inmunohistoquímica para p53 inmunorreactivo intenso nuclear. C. Prueba para Beta catenina con patrón de tinción nuclear intenso indicando sobreexpresión de la vía Wnt-Beta catenina.

Las características morfológicas más distintivas y diferenciales de los adenomas con adenocarcinoma invasor se identificaron en este estudio. La ulceración de la mucosa fue una característica prominente, observada en el 57.14% de los casos analizados. La disposición glandular tendió a ser moderada a severa, adoptando un patrón cribiforme y sólido en el 71.42% de los casos. La formación de luces ramificadas e irregulares predominó de forma moderada a severa en el 85.71% de los casos. Se observó la presencia constante de estroma desmoplásico en el 90.47% de los casos. Las células multinucleadas estuvieron presentes en el 57.14% de los casos. Se encontró una membrana nuclear constante en el 90.47% de los casos. Las células sueltas se presentaron en mayor proporción, siendo observadas en el 95.23% de los casos. Los nucleolos fueron visibles a prominentes en el 90.47% de los casos. La cromatina mostró predominancia de hipercromatismo en la mayoría de los casos, aunque en algunos se observó vesiculosa y granulosa. El citoplasma fue predominantemente basófilo en el 80.95% de los casos. Respecto a las mitosis, el 61.90% se encontraba en el rango de 1-10 por 2mm^2 , mientras que el 38.09% estaba en el rango de 11-20 por 2mm^2 .

Reclasificación a la 5ta edición de tumores del sistema digestivo

Se utilizó la oportunidad de este estudio para reevaluar y reclasificar las lesiones según los criterios establecidos en la quinta edición de la OMS de tumores del sistema digestivo. Previo a esta edición, los adenomas solían clasificarse según la severidad de la displasia en bajo grado, intermedio o moderado, y alto grado. El Cuadro 10 presenta los casos que fueron reclasificados, mostrando el diagnóstico previo a la quinta edición de la OMS y el diagnóstico actual correspondiente.

(Cuadro 10) Casos reclasificados en este estudio a la 5ta edición de la OMS

Diagnostico antes de la 5ta edición de la OMS	Diagnostico actual 5ta edición de la OMS
Adenoma tubular	Adenoma tradicional serrado
Adenoma tubular	Adenoma tradicional serrado
Adenoma tubulovelloso con displasia moderada	Adenoma tradicional serrado
Adenocarcinoma de tipo intestinal infiltrante	Adenoma tradicional serrado con adenocarcinoma serrado invasor
Adenocarcinoma invasor de tipo intestinal moderadamente diferenciado	Adenoma convencional serrado con adenocarcinoma serrado in situ
Pólipo hiperplásico con infiltrado inflamatorio crónico y agudo	Lesión sésil serrado con displasia
Mucosa colónica con datos de adenoma tubulovelloso	Pólipo hiperplásico rico en células caliciformes
Adenoma tubulovelloso con displasia moderada	Adenoma tradicional sésil serrado

Discusión

Utilidad del P53 en Adenomas con adenocarcinoma invasor y no invasor

El empleo del inmunomarcador anti P53 reveló que en los adenomas con adenocarcinoma in situ o no invasor, de un total de 2 casos evaluados, ambos exhibieron positividad según los criterios establecidos. Por otro lado, en los adenomas con adenocarcinoma invasor, de un total de 17 casos analizados, 9 casos (52.9%) mostraron positividad, mientras que 8 casos (47.1%) resultaron negativos. Estos hallazgos indican que la expresión de p53 no alcanzó el umbral mínimo del 60% reportado en la literatura [14]. Es importante destacar que la expresión de P53 puede disminuir o perderse a medida que los tumores se vuelven moderadamente y poco diferenciados. En el caso de los adenomas con adenocarcinoma in situ, aunque se observó una marcación del 100%, la muestra fue pequeña, por lo que no se puede considerar como un dato con significancia estadística.

Utilidad de la β -Catenina en Adenomas con adenocarcinoma invasor y no invasor

En el mismo caso, pero con el inmunomarcador β -Catenina en los adenomas con adenocarcinoma no invasores o in situ, utilizando los criterios de positividad según Allred y colaboradores se encontraron 2 casos totales y de los cuales la marcación fue positiva en el 100% de los casos, pero sigue siendo pocos casos para considerarse un dato de significancia estadística. Del otro lado hablando de los adenomas con adenocarcinoma invasor fueron 5 positivos (30.5%) y 12 negativos (70.5%). Esto indica una expresión por debajo a lo descrito en la literatura [15].

Conclusiones

Los adenomas colorrectales convencionales y las lesiones sésiles serradas han sido objeto de numerosas descripciones a lo largo del tiempo, lo que ha llevado a cambios en su clasificación y comprensión de sus características. Este estudio proporciona una actualización de la clasificación y describe las características morfológicas esenciales para distinguir entre lesiones limítrofes con displasia, adenomas con carcinoma invasor y adenomas con carcinoma in situ. Entre estas características destacan la presencia de ulceración de la mucosa, el patrón glandular, la ramificación de las luces, la presencia de desmoplasia, el tipo de infiltrado inflamatorio, el tamaño nuclear, la configuración de la cromatina, el color del citoplasma y la cantidad de mitosis por unidad de área (2mm^2). Además, se evaluaron las características inmunohistoquímicas de estas lesiones, centrándose en las mutaciones y vías de mutación descritas en estudios previos, siendo las más destacadas las relacionadas con β -Catenina y p53. En conjunto, estos hallazgos contribuyen al diagnóstico en situaciones clínicas difíciles y a la comprensión de la biología molecular subyacente a estas lesiones.

Referencias bibliográficas

1. Das, P., Majumdar, K., & Gupta, S. D. (Eds.). (2023). *Surgical pathology of the gastrointestinal system: Volume I - gastrointestinal tract* (1a ed.). Springer.
2. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, & International Academy of Pathology. (2019). *WHO classification of tumours. Digestive system tumours* (D. E. Elder, Ed.; 5a ed.). IARC.
3. Nguyen, L. H., Goel, A., & Chung, D. C. (2020). Pathways of colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology*, 158(2), 291–302. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.059>
4. Rubio, C. A. (2017). Updated histologic classification of adenomas and carcinomas in the colon of carcinogen-treated Sprague-Dawley rats. *Anticancer Research*, 37(12), 6667–6670. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12124>
5. Saito, T., Chambers, J. K., Nakashima, K., Uchida, E., Ohno, K., Tsujimoto, H., Uchida, K., & Nakayama, H. (2018). Histopathologic features of colorectal adenoma and adenocarcinoma developing within inflammatory polyps in Miniature Dachshunds. *Veterinary Pathology*, 55(5), 654–662. <https://doi.org/10.1177/0300985818777798>
6. Aarons, C. B., Shanmugan, S., & Bleier, J. I. S. (2014). Management of malignant colon polyps: current status and controversies. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(43), 16178–16183. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16178>
7. Protocol for the Examination of Excisional Biopsy Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. (s/f).
8. Nusko, G., Mansmann, U., Partzsch, U., Altendorf-Hofmann, A., Groitl, H., Wittekind, C., Ell, C., & Hahn, E. G. (1997). Invasive carcinoma in colorectal adenomas: multivariate analysis of patient and adenoma characteristics. *Endoscopy*, 29(7), 626–631. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1004268>.
9. Aladhraei, M., Al-Salami, E., Pongvarin, N., & Suwannalert, P. (2019). The roles of p53 and XPO1 on colorectal cancer progression in Yemeni patients. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 10(3), 437–444. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.01.17>

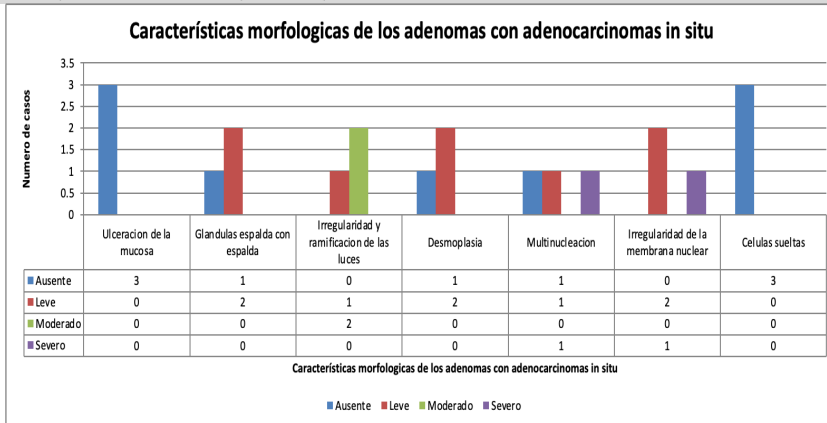
10. Sousa, W. A. T. de, Rodrigues, L. V., Silva, R. G. da, Jr, & Vieira, F. L. (2012). Immunohistochemical evaluation of p53 and Ki-67 proteins in colorectal adenomas. *Arquivos de Gastroenterologia*, 49(1), 35–40. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032012000100007>
11. Shokrani, B., Brim, H., Hydari, T., Afsari, A., Lee, E., Nouraie, M., Sherif, Z., & Ashktorab, H. (2020). Analysis of β -catenin association with obesity in African Americans with premalignant and malignant colorectal lesions. *BMC Gastroenterology*, 20(1), 274. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01412-x>
12. Tunuguntla, A., Suresh, T. N., & Pn, S. (2023). Association between the immunohistochemistry expression of E-cadherin, beta-catenin, and CD44 in colorectal adenocarcinoma. *Cureus*, 15(3), e35686. <https://doi.org/10.7759/cureus.35686>
13. Saitoh Y, Waxman I, West AB, Popnikolov NK, Gatalica Z, Watari J, et al. Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population. *Gastroenterology*. 2001;120(7):1657–65.
14. Almadi MA, Alharbi O, Azzam N, Wadera J, Sadaf N, Aljebreen AM. Prevalence and characteristics of colonic polyps and adenomas in 2654 colonoscopies in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;20(3):154–61.}
15. Galuppini, F., Fassan, M., Mastracci, L., Gafà, R., Lo Mele, M., Lazzi, S., Remo, A., Parente, P., D'Amuri, A., Mescoli, C., Tatangelo, F., & Lanza, G. (2021). The histomorphological and molecular landscape of colorectal adenomas and serrated lesions. *Pathologica*, 113(3), 218–229. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-270>
16. Cansiz Ersöz, C., Kiremitci, S., Savas, B., & Ensari, A. (2020). Differential diagnosis of traditional serrated adenomas and tubulovillous adenomas: a compartmental morphologic and immunohistochemical analysis. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 83(4), 549–556.
17. Cappellesso, R., Lo Mele, M., Munari, G., Rosa-Rizzotto, E., Guido, E., De Lazzari, F., Pilati, P., Tonello, M., Farinati, F., Realdon, S., Fassan, M., & Rugge, M. (2019). Molecular characterization of “sessile serrated” adenoma to carcinoma

- transition in six early colorectal cancers. *Pathology, Research and Practice*, 215(5), 957–962. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.02.001>
18. Cappello, F., Angerilli, V., Dal Santo, L., Munari, G., Sabbadin, M., Lo Mele, M., Pennelli, G., Luchini, C., Parente, P., Lazzi, S., & Fassan, M. (2022). Morphological and molecular characterization of colorectal sessile serrated lesions with dysplasia. *Pathology, Research and Practice*, 240(154214), 154214. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154214>
 19. Kamarádová, K., Vošmiková, H., Rozkošová, K., Ryška, A., Tachecí, I., & Laco, J. (2019). Morphological, immunohistochemical and molecular features of inflammatory bowel disease associated colorectal carcinoma and associated mucosal lesions - Single institution experience. *Pathology, Research and Practice*, 215(4), 730–737. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.01.010>
 20. Sohier, P., Sanson, R., Leduc, M., Audebourg, A., Broussard, C., Salnot, V., Just, P.-A., Pasmant, E., Mayeux, P., Guillonneau, F., Romagnolo, B., Perret, C., & Terris, B. (2020). Proteome analysis of formalin-fixed paraffin-embedded colorectal adenomas reveals the heterogeneous nature of traditional serrated adenomas compared to other colorectal adenomas. *The Journal of Pathology*, 250(3), 251–261. <https://doi.org/10.1002/path.5366>
 21. Tornillo, L., Lehmann, F. S., Garofoli, A., Paradiso, V., Ng, C. K. Y., & Piscuoglio, S. (2021). The genomic landscape of serrated lesion of the colorectum: Similarities and differences with tubular and tubulovillous adenomas. *Frontiers in Oncology*, 11, 668466. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.668466>

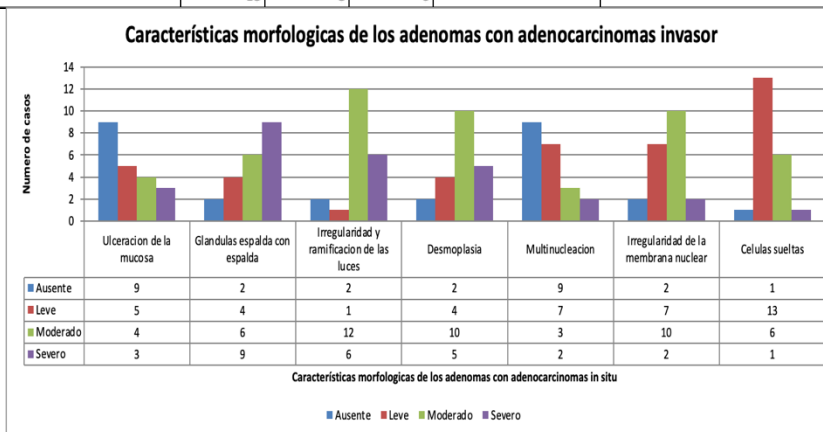
Anexo 1

Características morfológicas de los adenomas con adenocarcinomas in situ					
	Ausente	Leve	Moderado	Severo	Total
Ulceracion de la mucosa		3	0	0	3
Glandulas espalda con espalda		1	2	0	3
Irregularidad y ramificacion de las luces		0	1	2	3
Desmoplasia		1	2	0	3
Multinucleacion		1	1	0	2
Irregularidad de la membrana nuclear		0	2	0	2
Celulas sueltas		3	0	0	3
Infiltrado inflamatorio	Linfocitos y plasmaticas	Linfocitos, plasmaticos	Linfocitos, plasmaticos y neutrofilos	Linfocitos, plasmaticos	Linfocitos, plasmaticos
Numero de casos		1	0	1	2
Relacion nucleo/citoplasma		1:01	2:01		
Numero de casos		1	2		
Nucleolo	No visible	Inconspicuo	visible	prominente	
Numero de casos		0	1	1	2
Tamaño nuclear	Aumentado	Normal			
Numero de casos		3	0		3
Cromatina	Hiper cromatica	Hiper cromatica y vacuolada	Hiper cromatica, vacuolada y granular		
Numero de casos		2	1	0	3
Color de citoplasma	Basofilo	Eosinofilo			
Numero de casos		3	0		3
Mitosis/2mm ²	1 a 10	11 a 20	>20		
Numero de casos		2	0	0	2

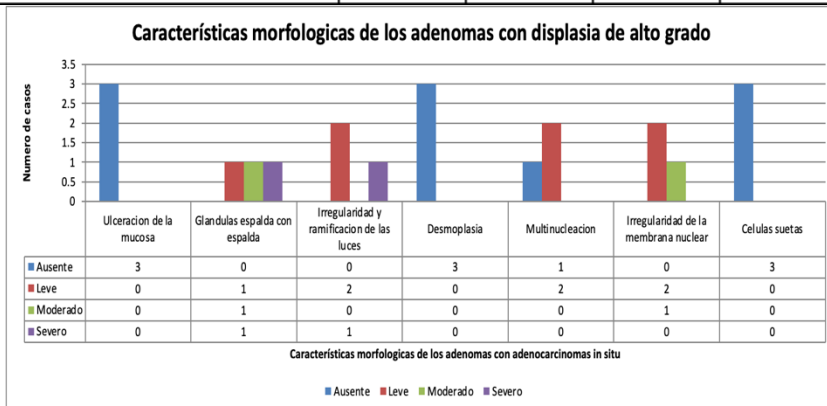
El caso Q-15-4832 contaba con una superficie del carcinoma menor a 2 mm² por lo cual no fue posible cuantificar su numero de mitosis.



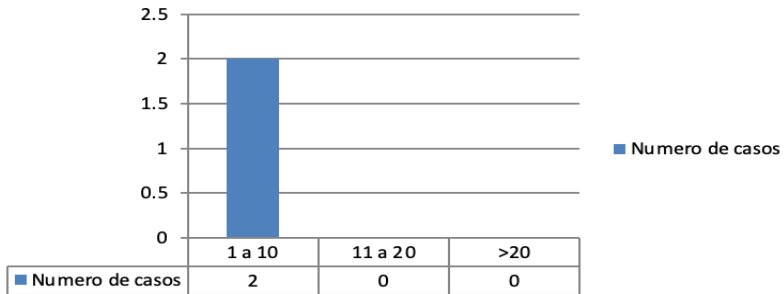
Características morfológicas de los adenomas con adenocarcinomas invasor					
	Ausente	Leve	Moderado	Severo	Total
Ulceracion de la mucosa	9	5	4		21
Glandulas espalda con espalda	2	4	6		21
Irregularidad y ramificacion de las luces	2	1	12		21
Desmoplasia	2	4	10		21
Multinucleacion	9	7	3		21
Irregularidad de la membrana nuclear	2	7	10		21
Celulas sueltas	1	13	6		21
Infiltrado inflamatorio	Linfocitos y pl	Linfocitos, pla	Linfocitos, pla	Linfocitos, plasmaticas e his	Linfocitos, plasmaticas, eosinofilos y neutrofilos
Numero de casos	0	13	5	1	21
Relacion nucleo/citoplasma	1:01	2:01			
Numero de casos	11	10			
Nucleolo	No visible	insconspicuo	visible	prominente	
Numero de casos	2	4	10	5	
Tamaño nuclear	Aumentado	Normal			
Numero de casos	21	0			
Cromatina	Hipercromati	Hipercromati	Hipercromatica, vaesiculosa y granular		
Numero de casos	10	6	5		
Color de citoplasma	Basofilo	Eosinofilo	Basofilo y eosinofilo		
Numero de casos	17	3	1		
Mitosis/2mm2	1 a 10	11 a 20	>20		
Numero de casos	13	8	0		



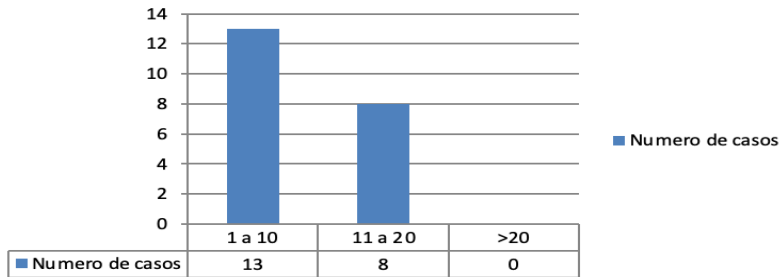
Características morfológicas de los adenomas con displasia de alto grado					
	Ausente	Leve	Moderado	Severo	Total
Ulceracion de la mucosa	3	0	0	0	3
Glandulas espalda con espalda	0	1	1	1	3
Irregularidad y ramificacion de las luces	0	2	0	1	3
Desmoplasia	3	0	0	0	3
Multinucleacion	1	2	0	0	3
Irregularidad de la membrana nuclear	0	2	1	0	3
Celulas suetas	3	0	0	0	3
Infiltrado inflamatorio	Linfocitos y pl	Linfocitos, pla	Linfocitos, pla	Linfocitos, pla	Linfocitos, pla
Numero de casos	0	1	1	0	
Relacion nucleo/citoplasma	1:01	2:01			
Numero de casos	1	2			
Nucleolo	No visible	inconspicuo	visible	prominente	
Numero de casos	0	1	2	0	
Tamaño nuclear	Aumentado	Normal			
Numero de casos	3	0			
Cromatina	Hipercromati	Hipercromati	Hipercromatica, vesiculosa y granular		
Numero de casos	0	1	2	0	
Color de citoplasma	Basofilo	Eosinofilo	Basofilo y eosinofilo		
Numero de casos	0	3	0		
Mitosis/2mm2	1 a 10	11 a 20	>20		
Numero de casos	3	0	0		



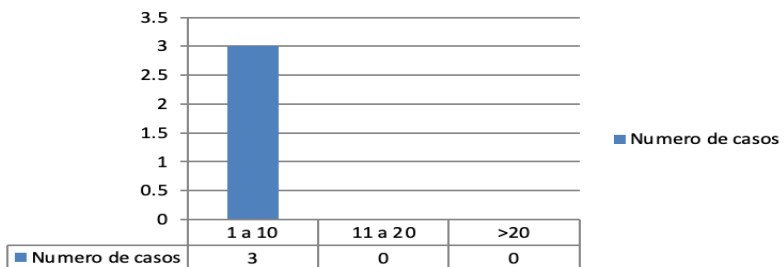
MITOSIS/2mm² DE LOS ADENOMAS CON ADENOCARCINOMA IN SITU



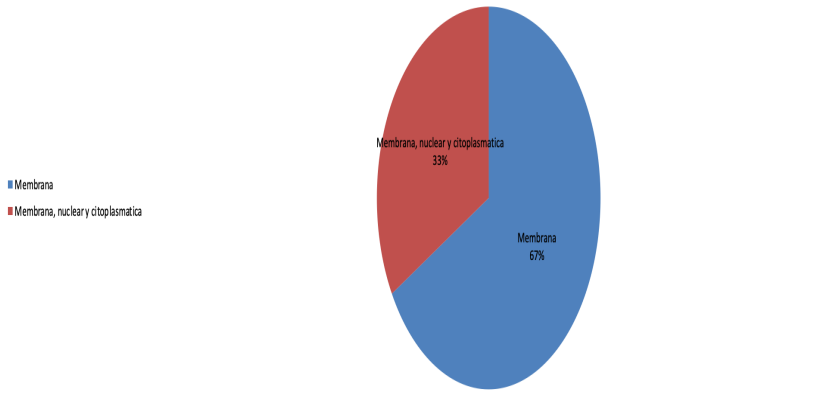
MITOSIS/2mm² DE LOS ADENOMAS CON ADENOCARCINOMA INVASOR



MITOSIS/2mm² DE LOS ADENOMAS CON DISPLASIA DE ALTO GRADO

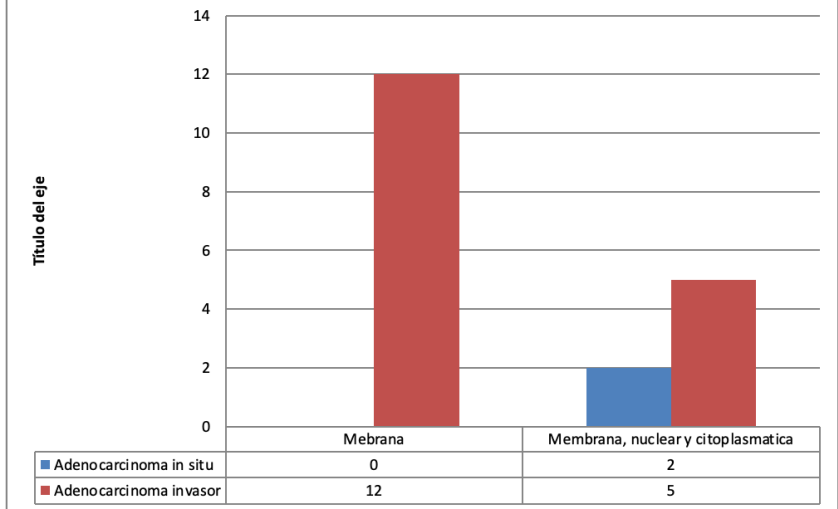


SITIO DE MARCACION DEL LA β -CATENINA EN LOS ADENOCARCINOMAS NO INVASORES E INVASORES

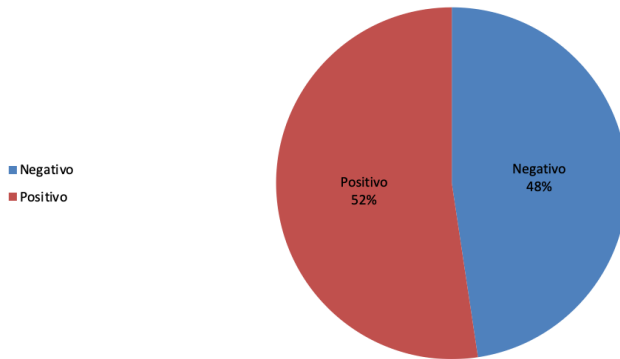


Lesion/Beta-Catenina	Membrana	Membrana, nuclear	+	++	+++	Total
Adenocarcinoma in situ	0	2	0	0	2	2
Adenocarcinoma invasor	12	5	0	1	14	17

SITIO DE MARCACION DEL LA β -CATENINA EN LOS ADENOCARCINOMAS NO INVASORES E INVASORES



POSITIVIDAD DEL P53 EN LOS ADENOCARCINOMAS NO INVASORES E INVASORES



Lesion/ P53	Positivo	Negativo	-	+	++	+++	Total
Adenocarcinoma in situ	2	0	0	0	0	0	2
Adenocarcinoma invasor	9	8	8	0	2	7	17

POSITIVIDAD DEL P53 EN LOS ADENOCARCINOMAS NO INVASORES E INVASORES

