



SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



SECRETARÍA DE SALUD MICHOACÁN
HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”

TESIS:

**ASOCIACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DEL CARCINOMA
MICROPAPILAR DE COLON EN PACIENTES CON CÁNCER
COLORRECTAL ATENDIDOS EN EL CENTRO ESTATAL DE ATENCIÓN
ONCOLÓGICA EN EL PERÍODO DEL 1RO. ENERO DEL AÑO 2015 AL
31 DE JULIO DEL 2020.**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. LIZBETH CALDERÓN ALCARAZ

ASESORES:

DR. JESÚS A. VILLAGRÁN URIBE

M.F.B. ÁLVARO RODRÍGUEZ BARRÓN

MORELIA, MICHOACÁN, JULIO DEL 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

ÍNDICE.

I.RESUMEN.....	5
II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES:	6
III.JUSTIFICACIÓN.....	29
IV.OBJETIVO.....	30
OBJETIVO GENERAL.....	30
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
V. HIPÓTESIS.....	30
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	31
VII. ASPECTOS ÉTICOS.	37
VIII. RESULTADOS.....	38
IX.DISCUSIÓN.....	64
X. CONCLUSIONES.....	66
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
XII. ANEXO.....	70



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

AUTORIZACION DE TESIS

DR. RAÚL LEAL CANTÚ
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

DRA. MARÍA PATRICIA MARTÍNEZ MEDINA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. LINA URANIA HERNÁNDEZ ROMÁN
JEFA DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA

DR. JESUS A. VILLAGRÁN URIBE
PROFESOR TITULAR DE CURSO DE ESPECIALIDAD

DR. JESUS A. VILLAGRÁN URIBE
ASESOR CLÍNICO DE TESIS

M.F.B. ÁLVARO RODRÍGUEZ BARRÓN
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS

DRA. LIZBETH CALDERÓN ALCARAZ
SUSTENTANTE



AGRADECIMIENTOS

Dedico principalmente la culminación de esta investigación a mi familia y a mi esposo, ya que sin duda fueron un pilar fuerte en mis momentos más difíciles dentro de la residencia médica, gracias por todo el apoyo incondicional en todo momento. También quiero agradecer de manera especial a mi mamá, quien ha sido el mejor ejemplo de ser humano que tengo a seguir, tu constancia, tu amor y tu fuerza inquebrantable para superar cualquier adversidad son el mejor legado que tengo en mi vida.

Quiero agradecer a mis asesores que contribuyeron con sus conocimientos, asesoría y paciencia a este trabajo, elementos sin los cuales no hubiera sido posible la realización de esta tesis. Al Dr. Jesús. A. Villagrán Uribe, gracias por su confianza y gran sabiduría cuya devoción hacia la patología es siempre contagiosa, sin duda una de las más grandes figuras de la enseñanza en Anatomía Patológica de esta institución; gracias a la Q.F.B. Verónica Gómez Ruiz quien ha sido una fuente refrescante de conocimiento y motivante en el laboratorio de Patología, siempre dispuesta a enseñar y ayudar a los demás; gracias al Q.F.B. Álvaro Rodríguez Barrón, quien dedicó gran parte de su tiempo a esculpir este trabajo, quien siempre tuvo la forma más clara y gentil de responder a mis dudas.

Y, por último, pero no menos importantes, quiero expresar mi gratitud y cariño hacia todos mis maestros, adscritos, personal técnico, compañeros y el resto del equipo (por si me faltara alguno) en el Servicio de Anatomía Patológica que me enseñaron más allá del apasionante arte de la patología, sus más grandes valores y virtudes con los que se desenvuelven en la vida. Gracias por compartir un poco de su vida conmigo y por tanta paciencia.



I.RESUMEN

El carcinoma micropapilar de colon (CMP) es una variante rara del adenocarcinoma de colon que se ha asociado a un comportamiento clínico más agresivo debido a su relación con un estadiaje clínico avanzado, tendencia a invasión linfovascular, metástasis a ganglios linfáticos y a distancia en diversos estudios.

En el Hospital General "Dr. Miguel Silva", no se cuenta con reportes o estudios histopatológicos de esta variante en colon, ya que pueden existir diversas dificultades diagnósticas que repercutan en su identificación.

Objetivo. Determinar si existe asociación entre las características clínico-patológicas adversas y el carcinoma micropapilar de colon en pacientes atendidos en el Centro Estatal de Atención Oncológica, en el periodo comprendido del 1ro. de enero del 2015 al 31 de julio del 2020.

Material y métodos. Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal. Primero se llevó a cabo la recopilación de los datos clínicos en sus respectivos expedientes clínicos, posteriormente se revisaron las laminillas del tejido evaluado en el Servicio de Anatomía Patológica bajo supervisión del asesor clínico en donde se identificaron los casos con patrón micropapilar.

Para confirmar el diagnóstico se realizó estudio de inmunoperoxidasa con el antígeno de membrana epitelial, mucina 1 y CD10. A continuación se realizó la asociación de las variables clínico-patológicas entre el CMP y el adenocarcinoma colorrectal mediante el test de chi cuadrada X^2 cuadrada o test de Fisher y la sobrevida entre ambos grupos se evaluó mediante la curva Kaplan Meier.

Resultados. En total se evaluaron 56 colectomías, de las cuales fueron seleccionados 10 casos por presentar un patrón micropapilar, a éstos se les realizó análisis de inmunohistoquímica el cual resultó positivo en 7 casos (12.5%), mostrando la "polaridad inversa" característica de esta variante. La proporción tumoral evaluada obtuvo un promedio del 11.4%.

Se demostró asociación estadísticamente significativa entre el CMP y la gemación tumoral ($p=0.005$), éste último considerado un factor pronóstico independiente con disminución en la sobrevida de los pacientes a mayor grado.

Conclusiones. Se rechazó la hipótesis nula al comprobar asociación estadísticamente significativa del CMP con un factor pronóstico desfavorable para



el paciente. Se requieren más estudios prospectivos a largo plazo y en diversos escenarios clínicos que permitan conocer mejor su papel pronóstico.

II. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES.

ANTECEDENTES

Históricamente el patrón micropapilar en tumores malignos fue descrito en primer lugar por Siriaungkul y Tavassoli en 1993, como una variante del cáncer de mama caracterizado por la formación de micropapilas rodeados por espacios claros y separados por un estroma fibrovascular delicado (1, 2). Posteriormente, este mismo patrón fue descrito en otros órganos como en la vejiga urinaria, ovario, pulmón, glándula salival, estómago y en colon compartiendo todos éstos un pronóstico desfavorable en los pacientes afectados (1,3,4).

Desde el primer caso reportado de carcinoma micropapilar de colon (CMP) en el 2005 por Sakamoto, se han realizado reportes de casos únicos o series de casos en la literatura, los cuales han concordado en un comportamiento y pronóstico clínico desfavorable y agresivo para el paciente (2, 5, 6, 7). En general se reportó enfermedad localmente avanzada al momento del diagnóstico, con tendencia a invasión linfovascular y metástasis a ganglios linfáticos en comparación con el adenocarcinoma convencional (1, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Debido a esto, diversos autores han concordado que ante la identificación del carcinoma micropapilar de colon, ya sea en piezas quirúrgicas o biopsias, se debe sugerir una cirugía amplia debido a su alto potencial metastásico (13), inclusive en estadios tempranos ya que igualmente se ha asociado a un pronóstico adverso (3, 13) lo que convierte a esta variante en un útil predictor pronóstico (15).

Pese a estos conocimientos, nos enfrentamos aún a diversos escenarios clínicos donde puede desarrollarse el carcinoma micropapilar, desde su localización amplia a lo largo del tracto gastrointestinal ya sea en la unión gastroesofágica, estómago, colon y recto (16), y ante la necesidad de la realización de estudios más amplios con un mayor número de casos para conocer el pronóstico clínico a largo plazo en diferentes estadios ya que existe poca información al respecto (3, 17).

DEFINICION Y CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER COLORRECTAL

Por definición, según la Organización Mundial de la Salud (8), el **adenocarcinoma de colon** se define como "un tumor epitelial maligno originado



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

del intestino grueso, mostrando diferenciación mucinosa o glandular” con la característica histopatológica distintiva de presentar invasión a través de la muscular de la mucosa hacia la submucosa (8). Estos tumores a su vez pueden dividirse en tres grandes grupos de acuerdo con su localización: *carcinomas del colon derecho o proximales* (incluye la porción del ciego, colon ascendente y colon transversal), *carcinomas del colon izquierdo* (localizados en cualquier lugar desde la flexura esplénica hasta el sigmoides) y los *carcinomas rectales* (8). La localización tumoral se ha relacionado con el desarrollo de metástasis y se ha relacionado con el pronóstico de acuerdo al tratamiento empleado (8).

Las estrategias para la detección del adenocarcinoma colorrectal incluyen la prueba de sangre oculta en heces, con una sensibilidad alta en carcinomas de colon del lado izquierdo. El tratamiento es diferente de acuerdo con su localización, con un rol prominente para la radioterapia o radioquimioterapia neoadyuvante en carcinomas rectales (8).

El adenocarcinoma colorrectal representa el 90% de los casos de carcinomas colorrectales, aunque la mayoría de los casos son diagnosticados como “adenocarcinoma NOS (de tipo no específico) existen varios subtipos histopatológicos que pueden ser detectados con una caracterización clínica y molecular específica (véase **tabla 1**) (8).

Tabla 1. Clasificación del carcinoma de colon de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (8).

Adenocarcinoma
Adenocarcinoma mucinoso (o coloide, más del 50% de mucina)
Carcinoma en células en anillo de sello (más del 50% de células en anillo de sello)
Carcinoma medular
Adenocarcinoma micropapilar
Adenocarcinoma serrado
Carcinoma escamoso
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma con componentes sarcomatoides
Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado
Carcinoma neuroendocrino de células grandes
Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas
Carcinoma adenoneuroendocrino mixto
Carcinoma indiferenciado

Fuente: WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. 5th edition, June 2019.



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Particularmente el subtipo micropapilar del adenocarcinoma es considerado una variante agresiva en cualquier localización descrita, llámese vejiga, pulmón, páncreas, mama, glándula salival, estómago y colon (13, 18, 19).

A pesar de la rareza de esta variante, el reconocimiento del carcinoma micropapilar de colon puede tener un impacto clínico relevante, ya que tiene una probabilidad muy alta de presentar metástasis, con estadios clínicos más altos a comparación del adenocarcinoma colorrectal convencional, aunque frecuentemente el CMP de colon se acompaña del componente convencional del cáncer de colon. (1, 8, 11, 13, 17, 18).

EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA MICROPAPILAR DE COLON

A nivel mundial, se ha estimado que el número de casos nuevos del carcinoma colorrectal en el año 2018 es de 1,849,518 casos, representando de esta manera el segundo lugar de cáncer en la mujer y el tercer lugar de cáncer en hombres (8). La incidencia varía ampliamente, las incidencias más altas se han visto en países con los ingresos más altos, sin embargo, en países de mediano y bajo ingresos la incidencia ha incrementado rápidamente en los últimos años (8). También se han visto otros factores de riesgo asociados como la edad, ya que el riesgo es mayor conforme más aumenta la edad, la mayoría de los carcinomas colorrectales (CCR) se presentan a una edad mayor de 50 años (5); en el caso específico del carcinoma micropapilar de colon (CMP) la edad más frecuentemente afectada en esta variante es entre los 53 y 72 años de edad, aunque también existen casos en gente joven, pero es muy raro (5, 20).

El primer caso de carcinoma micropapilar de colon fue descrito en 2005, desde entonces se han reportado en la literatura médica aproximadamente 230 casos de carcinomas micropapilares de colon (1) así como diversas series de casos (9).

En algunos reportes el adenocarcinoma con patrón micropapilar de colon fue encontrado en 9.4% al 19.1% de los carcinomas colorrectales (CCR) (véase la **figura 1**), siendo menos frecuente los casos de carcinoma micropapilar puro (10, 13, 15, 18, 19, 21).



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

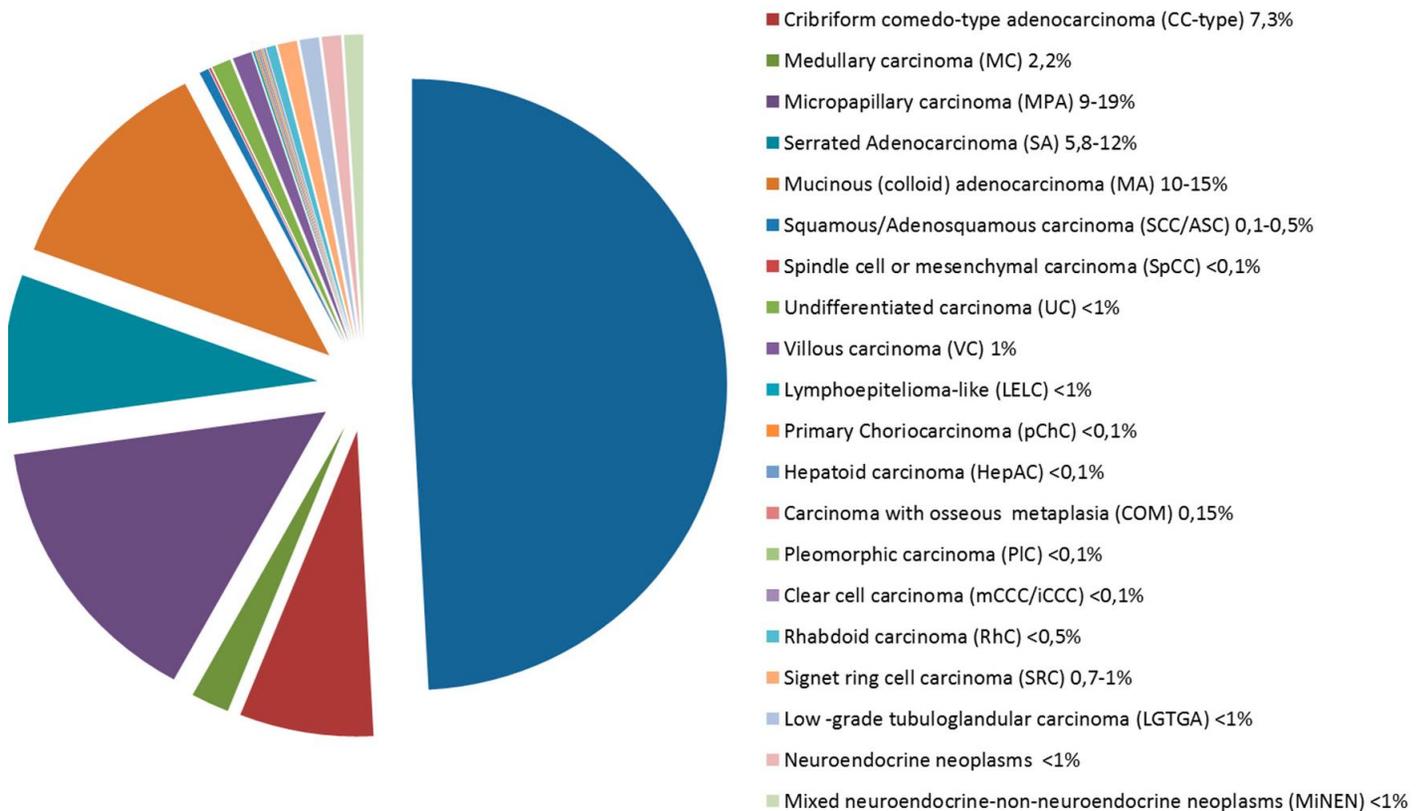


Figura 1. Gráfico circular que muestra la frecuencia de carcinoma colorrectal por tipo histológico.

Fuente: Remo et al. Review: Morphology and molecular features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes. Cancers 2019, 11, 1036.

Jung-Soo y colaboradores evaluaron la presencia del carcinoma micropapilar de colon (CMP) en 266 casos, donde reportaron un rango del 27.8% de CMP independientemente de su proporción. A su vez, realizaron la distinción del adenocarcinoma con componente CMP en <5% y >5%, en donde se encontró un rango de 66.2% y 33.8% respectivamente en 74 casos. Un dato interesante es que realizó la búsqueda de CMP en lagos de mucina (exceptuando los adenocarcinomas mucinosos que por definición presentan más del 50% de mucina en el tumor), encontrando un rango del 33.8% (25 casos) de 74 casos evaluados, en su estudio este componente demostró tasas bajas clínicamente significativas de invasión perineural, linfática y de metástasis a ganglios linfáticos en comparación con las tasas altas del CMP puro. En su estudio el componente MP de <5% o >5% no mostraron diferencias significativas clínico-patológicamente (15).



Kuroda y colaboradores encontraron 9 casos (1.5%) de CMP en 617 resecciones quirúrgicas por cáncer de colon. El porcentaje del componente del CMP varió del 3 al 40%, con una media de 19.2%, todos estos casos fueron asociados con adenocarcinoma moderadamente diferenciado con solo un caso asociado a carcinoma papilar y mucinoso. En este estudio en particular, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos de cáncer colorrectal con y sin componente micropapilar de colon en relación con características clínico-patológicas analizadas (género, sitio tumoral, profundidad tumoral, invasión linfovascular, metástasis a ganglios linfáticos y estadiaje patológico) (3) , hallazgos opuestos a lo encontrado en otras series de casos realizadas, lo cual pudo ser debido a diferentes criterios en la selección y al número bajo de casos seleccionados con CMP de colon (13, 15, 22).

CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS Y MOLECULARES DEL CARCINOMA MICROPAPILAR DE COLON

Microambiente hipóxico

Se ha observado que las células neoplásicas presentan un consumo elevado de glucosa utilizando glucólisis vía anaeróbica para mantener su proliferación celular y supervivencia, al contrario de las células normales que utilizan glucólisis aeróbica (10).

Los mecanismos por los cuales el carcinoma micropapilar de colon (CMP) obtiene nutrientes pese a carecer de un tallo fibrovascular verdadero, a la formación de grupos celulares rodeados de espacios claros y aun así presentar un comportamiento clínico agresivo, no se conocen en su totalidad (10).

En los últimos años se ha puesto atención al estudio del microambiente tumoral, principalmente en la hipoxia ya que es el mayor cambio observado en los tumores, y dentro de éstos se encuentra el carcinoma colorrectal (10). Una de las moléculas involucradas en los mecanismos intracelulares de hipoxia, es el factor inducido de hipoxia 1a (HIF 1a, del inglés *hypoxia-induced factor*), que se ha observado en cultivos de células de carcinoma de colon, así como en células de gemación tumoral. Cabe señalar que el microambiente hipóxico en el carcinoma colorrectal se presenta en el borde invasivo (10).

El factor inducido de hipoxia 1a regula positivamente al transportador de glucosa 1 (GLUT1, del inglés *glucosa transporter 1*), una de las proteínas principales transportadoras de glucosa en tumores, la cual cuenta con gran afinidad para la glucosa lo que facilita el crecimiento y supervivencia de las células neoplásicas. El GLUT1 a su vez induce la síntesis de glucógeno por medio de otras enzimas, la sintasa glucógeno (glycogen synthasa, GYS 1) y la fosforilasa glucógeno



(glycogen phosphorylase, PYGL) (10). La acumulación y degradación del glucógeno bajo condiciones hipóxicas se ha observado en otras líneas tumorales, lo cual ha sugerido que esto ejerza un punto crítico para la supervivencia de las células neoplásicas. A pesar de estos hallazgos, los mecanismos por los cuales sucede esta reprogramación en la vía glucogénica del tumor se mantienen poco esclarecidos, ya que involucra a múltiples enzimas y proteínas reguladoras (10).

Metabolismo de glucosa

Vyas y colaboradores en el año 2019 realizaron un estudio en 10 casos de cáncer de colon con un componente variable de carcinoma micropapilar, en donde encontró en todos estos casos por medio de inmunohistoquímica un aumento en la expresión de GLUT1 en las células de carcinoma micropapilar de colon a comparación de las células adyacentes con adenocarcinoma convencional (10). También encontraron un aumento significativo de la expresión de GLUT1 en cultivos de células neoplásicas esféricas (ya que semejan las micropapilas del CMP) versus láminas celulares del carcinoma colorrectal convencional. Con lo cual comprobaron una regulación positiva del GLUT1 en el CMP de colon tanto en la forma *in vivo* como *in vitro*, en este último caso en células neoplásicas cultivadas (10). En este mismo estudio se demostró la expresión inmunohistoquímica aumentada de las enzimas GYS 1 y PYGL en las células neoplásicas esféricas, ambas relacionadas en la síntesis y degradación de glucógeno. Todas estas enzimas o proteínas reguladoras activadas en el CMP podrían servir como terapias blanco conforme avanzan las investigaciones (10).

Otro aspecto que destacar en el estudio de Vyas y colaboradores (10) sobre el microambiente tumoral del CMP, fue el hecho de que se encontró una disminución en la proliferación celular, con tasas bajas de Ki67 en células neoplásicas esféricas *in vitro*. Los resultados en este estudio sugieren que la baja proliferación celular del CMP conllevaría a un bajo consumo de glucosa, a la vez la estimulación de la síntesis y degradación de glucógeno en las células neoplásicas, ayudarían a su supervivencia en un ambiente hipóxico.

Pese a esto, esta variante del adenocarcinoma colorrectal no ha sido estudiada extensamente a nivel genético, se ha descrito frecuentemente mutaciones en TP53 y KRAS (9, 10), y con infrecuencia la inestabilidad microsátelite afecta esta variante (9).



Propiedades moleculares

Tres alteraciones han sido asociadas al desarrollo del adenocarcinoma colorrectal: 1) inestabilidad cromosómica (*CIN*, del inglés *chromosomal instability*), 2) inestabilidad microsatélite (*MSI*, del inglés *microsatellite instability*), 3) fenotipo metilador de islas CpG (*CIMP*, del inglés *CpG island methylator phenotype*) (5). Una asociación diferente entre estas alteraciones patogénicas determina distintos mecanismos moleculares: a) tradicional, b) alternativo, c) serrado; las cuales serán explicadas brevemente a continuación (5),

- **Tradicional.** Se basa en las mutaciones APC y KRAS (por alteraciones CIN). Estas neoplasias generalmente se desarrollan en el colon izquierdo.
- **Alternativo.** Caracterizado por el fenotipo bajo CIMP, con predominio de KRAS y ocasionalmente mutaciones BRAF, con ausencia de CIN.
- **Serrado.** Se caracteriza por mutaciones BRAF e inestabilidad epigenómica (alto CIMP). Estas alteraciones generalmente se desarrollan en colon derecho con morfología MSI (mucinoso, medular y tumores con linfocitos intraepiteliales) o MSS con morfología aserrada (citoplasma eosinofílico, serración epitelial, penachos y núcleos basales vesiculares).

A través de la vía **tradicional** el tumor se desarrolla de manera muy lenta, aproximadamente toman de 5 a 20 años, esto probablemente se deba a que las primeras alteraciones suceden en células bien diferenciadas de las criptas colónicas, aquí las mutaciones APC generalmente son detectadas en la parte superior de las criptas colónicas. A diferencia de la vía **serrada**, en la que las alteraciones se desarrollan en la parte inferior de la cripta donde se encuentran células menos diferenciadas y rápidamente progresivas; lo cual puede explicar a su vez, la heterogenicidad de los tumores que surgen del colon derecho en pacientes de edad avanzada quienes presentan usualmente mutaciones BRAF. Estos nuevos hallazgos en la patogénesis molecular han contribuido a la distinción entre tumores originados en colon derecho e izquierdo, identificándose como dos entidades diferentes tanto clínica, patológica y molecularmente (5).

Diversas variantes histopatológicas del adenocarcinoma de colon pueden ser distinguidas, las cuales pueden poseer un perfil molecular específico (5).

El único estudio molecular hasta el momento de mayor concentración de casos de CMP colon fue realizado por Raúl S. González y colaboradores en el año 2017, en este proyecto se estudiaron y compararon las características clínico-patológicas-moleculares de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma convencional de colon y de pacientes con la variante de CMP de colon. De 1003 resecciones quirúrgicas de adenocarcinoma de colon se identificaron 35 casos de CMP (3.5%), a los cuales se les realizó un análisis mutacional en un ensayo desarrollado en laboratorio para KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, AKT, PTEN y



SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

SMAD4. Este panel de mutaciones fue elegido en relación con las mutaciones más frecuentes y los que tienen un potencial terapéutico relevante en el carcinoma colorrectal (9). En los resultados obtenidos el 35% de los casos tuvieron mutación **KRAS**, 13% presentación **BRAFV600E** y ningún caso presentó inestabilidad microsatélite, lo cual según el autor concuerda con otros estudios similares anteriormente realizados (9). Estos hallazgos a su vez explicarían el comportamiento biológico agresivo de esta variante, ya que las mutaciones KRAS y BRAF se han relacionado con un peor pronóstico y la presencia de inestabilidad microsatélite confiere un mejor pronóstico, característica muy infrecuente o ausente en los estudios realizados en este subtipo (9).

Otra de las propiedades moleculares del carcinoma micropapilar que se ha estudiado es la **transición epitelio-mesenquimal (TEM)**, la cual se define como un fenómeno celular dinámico en la cual las células pierden la capacidad de adhesión celular con otras células y adquieren capacidad para migrar e invadir otros tejidos que son características típicas de las células mesenquimales. De esta manera, la TEM se caracteriza por la pérdida de la localización membranosa de marcadores epiteliales (por ejemplo, la molécula E-cadherina) y adquiere paulatinamente uno o más marcadores mesenquimales (por ejemplo vimentina, N-cadherina, actina de músculo liso α , fibronectina) conllevando finalmente a la pérdida de polaridad celular del epitelio afectando su integridad como barrera epitelial. A su vez este fenómeno se ha asociado con un incremento en la frecuencia de metástasis en varios tipos de carcinomas por lo cual se ha relacionado en la patogénesis del carcinoma colorrectal (9).

En cuanto a los resultados por inmunohistoquímica en la mayoría de sus casos encontraron pérdida de marcadores epiteliales (CKAE1/AE3) y ganancia de marcadores mesenquimales (vimentina), así como la presencia de SMAD4 el cual está relacionado con la señalización y activación del Factor de crecimiento transformante β el cual interviene en la promoción de la transición epitelio-mesenquimal (9).

Los hallazgos inmunohistoquímicos y mutacionales podrían explicar en este contexto, la mayor propensión del CMP de colon para presentar un estadiaje más avanzado y metástasis (9).



CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS RELEVANTES EN EL CÁNCER DE COLON

Las características histológicas importantes en la evaluación patológica del cáncer de colon según la Organización Mundial de la Salud son las siguientes (8):

Invasión linfática: Es la presencia de células tumorales individuales o grupales dentro de canales linfáticos (frecuentemente definidas como luces vasculares revestidos por células endoteliales con ausencia de eritrocitos). Es un marcador de riesgo morfológico para la presencia de metástasis en ganglios linfáticos en estadiaje pT1 del cáncer colorrectal. Los estudios de inmunohistoquímica pueden ser de utilidad (8).

Invasión vascular intra o extramural: La invasión vascular puede ser dividida de acuerdo con su localización en 1) Dentro de la pared colónica (invasión vascular intramural, IVIM); 2) Fuera de la pared colónica (invasión vascular extramural, IVEM) (8).

Se ha reportado que la IVIM tiene una incidencia que varía del 4 al 40% de los casos asociados con un pronóstico desfavorable. La incidencia de IVEM es mayor que la de IVIM, pero esta característica se considera subreportada, pese a esto, la IVEM tiene un pronóstico más negativo que la IVIM (8).

Invasión perineural: Es el crecimiento neoplásico a lo largo del nervio. Por definición, las células neoplásicas rodean al menos un tercio de la circunferencia del tracto nervioso, y pueden estar presentes en cualquiera de sus tres capas ya sea epineuro, perineuro o endoneuro. La incidencia reportada es de aproximadamente del 20%, con aumento en la incidencia en el recto, en estadios avanzados, y en la presencia de otros factores de riesgo (por ejemplo, invasión vascular o linfática). La invasión perineural está asociada a recurrencia local, distal y a un decremento en la sobrevida de los pacientes (8).

Gemación tumoral, grupos de células poco diferenciadas y patrón de crecimiento: La *gemación tumoral* es definida como células tumorales individuales o en pequeños grupos (compuestos de 4 células) situadas en el borde infiltrante del tumor. Los cuales se determinan con tinción de hematoxilina y eosina, y en el campo más hipercelular o activo del margen tumoral de acuerdo a las recomendaciones del sistema de gradificación del Consenso Internacional (**tabla 2**). La gemación tumoral es considerada una manifestación morfológica de la transición epitelial-mesenquimal, en el cual las células tumorales realizan una transición a un fenotipo invasivo (8).



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Tabla 2. Gradación de la gemación tumoral de acuerdo con la Conferencia Internacional del Consenso de Gemación Tumoral.

Gemación baja	0 a 4 yemas (Bd1)
Gemación intermedia	5 a 9 yemas (Bd2)
Gemación alta	10 o más yemas (Bd3)

Fuente: WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. 5th edition, June 2019.

La presencia de una gemación alta está asociada con un pronóstico desfavorable en la sobrevida de los pacientes (8, 23). En ocasiones puede resultar difícil distinguir esta característica de la variante de carcinoma micropapilar de colon, ante esto el siguiente punto puede resultar útil: por definición los brotes tumorales emergen de glándulas malignas mejor constituidas y, por lo tanto, deben estar muy cerca de ellas, mientras que los grupos micropapilares son más ampliamente infiltrativos y pueden extenderse mucho más allá de los componentes glandulares convencionales en un tumor, es decir, pueden encontrarse en el borde infiltrativo y en el centro del tumor (9, 23). Aunque la gemación tumoral puede en ocasiones confundirse también con fibroblastos, histiocitos o fragmentación de una glándula más grande (23).

Las *células tumorales poco diferenciadas* se componen por más de 5 células neoplásicas (a diferencia de la gemación tumoral) y con ausencia de formación glandular, éstos grupos celulares neoplásicos son considerados una característica pronóstica adversa (8).

Dos patrones de crecimiento tumoral pueden ser distinguidos, el *infiltrativo* y el de *bordes empujantes*, éste último asociado con un mejor pronóstico y estadijes clínicos bajos (8).

Respuesta inmune: Los linfocitos intratumorales o de reacción tipo Crohn están asociados a un mejor pronóstico. Ambas características se han asociado a la inestabilidad microsatélite (MSI), sin embargo, el pronóstico de cada una parece ser independiente del estatus de MSI. El uso de inmunohistoquímica para su detección ya sea por medio de CD3 y CD8, ha demostrado tener un pronóstico significativo (8).

Márgenes y resección quirúrgicos completos: El término “margen quirúrgico” hace referencia a aquellos bordes de resección o excisión quirúrgica del espécimen que han sido cortados por el cirujano o endoscopista. Por lo tanto, no son estructuras naturales como por ejemplo la superficie de la serosa (8).

Los bordes o márgenes quirúrgicos más fáciles de distinguir son longitudinales, es decir, los proximales y los distales, los cuales son frecuentemente negativos,



sin embargo, si un tumor se encuentra cerca de alguno de éstos el riesgo de recurrencia local aumenta particularmente en casos de cáncer rectal sin tratamiento radioterapéutico previo (8).

El margen circunferencial se considera positivo cuando la distancia entre el tumor y el borde de resección quirúrgica es <1 mm. Éste se considera más importante, ya que el riesgo de recurrencia local tiene un mayor impacto en los pacientes, así como en la sobrevida promedio (8).

La evaluación macroscópica de la resección completa del tumor, así como de los bordes y planos quirúrgicos resecaados son factores pronósticos e indicadores de calidad importantes. El plano quirúrgico óptimo resecaado para los tumores de recto es la fascia mesorrectal, y para los tumores colónicos es el plano mesocólico. Si se logran planos quirúrgicos subóptimos a éstos se relaciona con un pronóstico desfavorable (8).

Respuesta a la terapia: La respuesta tumoral histopatológica respecto al tratamiento neoadyuvante (por ejemplo, con radioterapia o radioquimioterapia) es amplio, desde una *respuesta patológica completa* hasta *efectos no detectables*. Se han propuesto varios sistemas para la clasificación de la respuesta tumoral, sin embargo, la reproducibilidad es baja en todos (8).

ASPECTO MACROSCÓPICO DEL CARCINOMA MICROPAPILAR DE COLON

El carcinoma micropapilar de colon es indistinguible macroscópicamente del adenocarcinoma convencional (3, 13). Por lo cual el aspecto macroscópico puede ser variable, desde los tumores de tipo exofítico o endofítico, con diversos grados de fibrosis. El tipo más comúnmente encontrado es el de una úlcera con bordes aplanados extendiéndose a través de la circunferencia del colon (8).

Así mismo, cabe mencionar que también se han reportado casos donde el componente micropapilar se presenta en un pólipo semipedunculado o pedunculado, asociados a invasión a submucosa, aunque son muy pocos estos casos (6, 21), aún no existe una pauta establecida para el manejo quirúrgico de estos pólipos, sin embargo, algunos autores sugieren colectomía en lugar de resección endoscópica dado el pronóstico adverso que se ha encontrado en estos casos acompañado de seguimientos clínicos a corto tiempo (6, 21).



DIAGNÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL CARCINOMA MICROPAPILAR DE COLON

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud en su edición del año 2019, la clave principal para realizar el diagnóstico del carcinoma micropapilar de colon es la presencia de “grupos pequeños de células neoplásicas dentro de espacios estromales semejando a luces vasculares”, $\geq 5\%$ del tumor debe presentar este aspecto para realizar el diagnóstico, y que además carecen de tallos fibrovasculares verdaderos (1, 8, 18). Así mismo otra característica de importancia es la presencia de la polaridad inversa o patrón “inside-out” el cual consiste en que la superficie basal de las células neoplásicas demuestra propiedades observadas en la superficie apical del epitelio glandular normal, la cual puede ser demostrada por inmunohistoquímica (**véase figura 2**) (3, 18, 22); la polaridad inversa probablemente esté relacionada con el alto potencial invasivo de estas células (2). Principalmente la expresión inmunohistoquímica de esta variante se caracteriza por la expresión positiva de MUC1 en la superficie externa o basal de los nidos celulares tumorales, ausencia de MUC2 y pérdida o patrón alterado de E-cadherina (5) (ver más detalles en sección correspondiente de “inmunohistoquímica”).

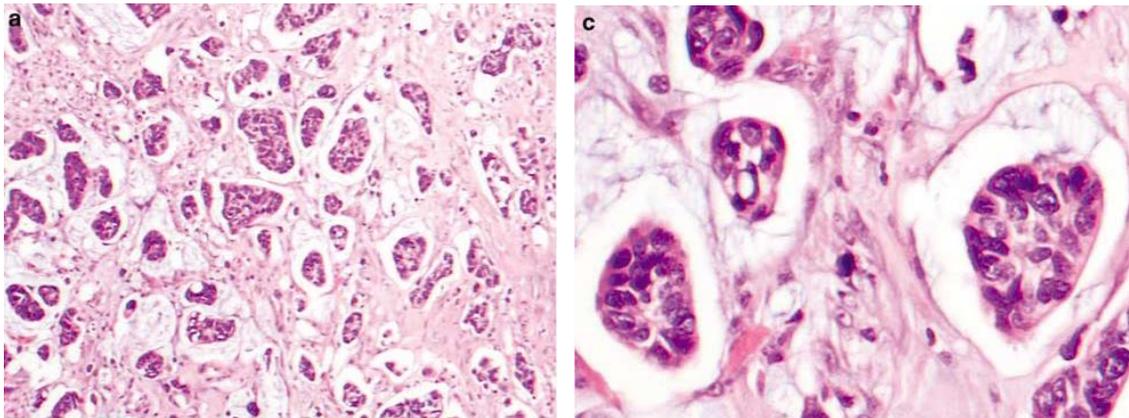


Figura 2. Adenocarcinoma colorrectal primario y metastásico con características micropapilares. A la **izquierda** se observan pequeños nidos de células neoplásicas dentro de un espacio lacunar (H&E_100). A la **derecha**, a mayor aumento se observan las células neoplásicas conformadas por abundante citoplasma eosinofílico con polaridad inversa, presentando la porción apical hacia el estroma (H&E_400).

Fuente: B Haupt et al. Colorectal adenocarcinoma with micropapillary pattern and its association with lymph node metastasis. *Modern Pathology* (2007) 20, 729–733.

El espacio claro estromal que presenta este tumor ha sido explicado ya sea como un artefacto de fijación de las células neoplásicas ya que no se observa en cortes de tejido congelado, sin embargo, otros artículos mencionan que se trata de un



espacio creado por las mismas células neoplásicas debido a que presentan sus bordes apicales invertidos hacia el estroma (ver **Figura 3**) (10, 11, 18). Estos espacios pueden ser confundidos con espacios vasculares, y ser confundidos a su vez con invasión linfovascular con células de adenocarcinoma convencional, si es este caso se puede recurrir al uso de inmunohistoquímica para marcadores vasculares como el D240 (21, 22).

Se han realizado microscopía electrónica en esta variante de carcinoma en colon, donde se ha confirmado que numerosas microvellosidades se encuentran revistiendo la superficie externa de los nidos tumorales, presentando sus propiedades secretoras dirigidas hacia el estroma, sin embargo, es muy poca la cantidad de secreción mucosa encontrada alrededor de los nidos tumorales (18).

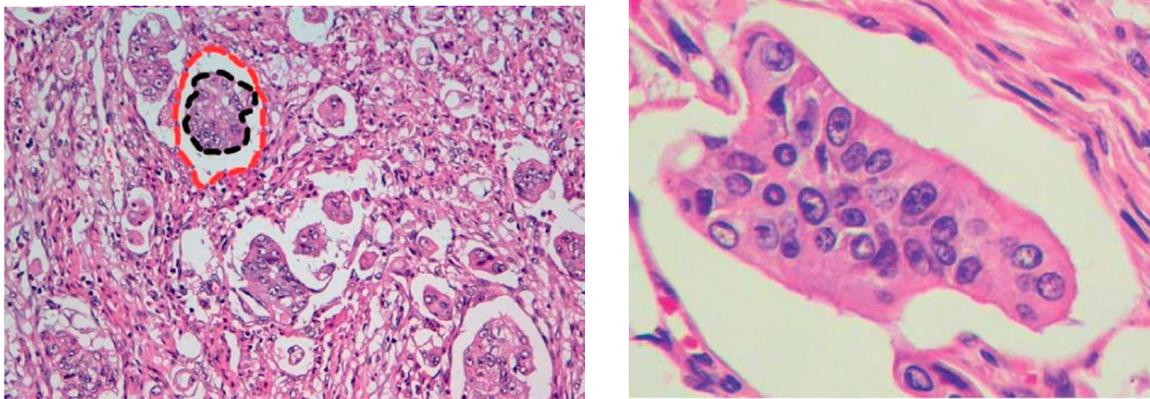


Figura 3. A la **izquierda**, carcinoma de colon con patrón micropapilar formado por grupos de células tumorales (>5 células) pequeñas, compactas, redondas a ovales flotando en espacios claros (en círculo negro y rojo) sin revestimiento endotelial ni evidencia de células inflamatorias. A la **derecha**, a mayor aumento nidos de células tumorales con polaridad inversa.

Fuente: Verdu´ et al. Clinicopathological and molecular characterization of colorectal micropapillary carcinoma. *Modern Pathology* (2011) 24, 729–738.

La polaridad inversa del CMP de colon puede alterar la adhesión celular, aumentando a su vez la propiedad invasiva del tumor, con lo cual se favorece la invasión estromal y vascular, con alta capacidad para metástasis ganglionar linfática observada en esta variante (18).

Uno de los aspectos difíciles para diagnosticar el carcinoma micropapilar de colon, es su semejanza morfológica con los “racimos” o “pequeños grupos de células tumorales poco diferenciadas” (CPD) descrito anteriormente (véase la sección de características histológicas importantes que considera la OMS). Estos pequeños grupos tumorales forman también espacios estromales alrededor de



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

ellos, aunque menos prominentes a comparación del carcinoma micropapilar de colon. Barresi y col. (1) realizaron un estudio en el compararon carcinomas de colon con presencia (17 casos en total) y ausencia de CPD (20 casos en total, como grupo control), a éstos casos se les realizó inmunohistoquímica con MUC1 para saber si las CPD mostraban polaridad inversa, en su estudio todos los tumores con CPD mostraron esta característica, sugiriendo que ambas entidades pueden corresponder a un mismo fenómeno biológico, ya que además compartieron el mismo comportamiento clínico agresivo en los pacientes evaluados (1); hallazgos comparables con el autor Hong y col. donde encontró que la transición epitelio-mesenquimal y la polaridad inversa se expresan en su mayoría tanto en la gemación tumoral, CPD y el CMP (24).

La proporción del carcinoma micropapilar de colon más frecuentemente encontrada se ha estimado en un 5-30% (5, 7), sin embargo, se ha visto que se puede encontrar un amplio rango de composición desde el 5% al 95% (7, 12). El carcinoma micropapilar de colon se encuentra con mayor frecuencia en el borde invasivo tumoral, por lo cual, dado el pronóstico clínico adverso asociado a esta variante, es importante en la práctica del patólogo realizar cortes en los bordes invasivos de un tumor de colon, ya que aumenta la probabilidad de encontrar y de evaluar el porcentaje del carcinoma micropapilar, ayudando a establecer un pronóstico clínico (7).

El carcinoma micropapilar de colon presenta un pronóstico desfavorable no importando la localización anatómica del tumor (11) o incluso si se presenta en un porcentaje tan bajo como el 2-5% (2, 10), acompañándose de invasión linfovascular, metástasis a ganglios linfáticos y conducta clínica agresiva en cualquiera de estos casos (10, 13, 22), cabe mencionar que diversos autores han estimado que la infiltración a ganglios linfáticos es del 63% en todos los casos estudiados aún en estadios tempranos del TNM como pT1 el cual afecta hasta submucosa (18). Por lo cual se recomienda el reporte histopatológico de esta variante aún ante un componente muy bajo, menor al 5%, debido al comportamiento clínico agresivo asociado (2); con lo cual el pronóstico desfavorable puede no depender de la proporción del componente, sino más bien de su presencia (2).

Se ha descrito que la localización anatómica en colon más frecuentemente afectada por el CMP de colon es el recto y colon derecho (5,12), sin embargo, existen estudios donde se ha encontrado mayor prevalencia en colon sigmoideas y recto (7, 22).



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Así mismo, también se ha reportado que el componente micropapilar es un factor pronóstico independiente para presentar metástasis a ganglios linfáticos, y en segundo lugar para presentar invasión linfovascular. Una vez que el tumor se extiende hacia los ganglios linfáticos, la tasa de supervivencia a 5 años desciende drásticamente, por lo cual la identificación del CMP de colon es importante para predecir el pronóstico en la supervivencia de un paciente (22).

En cuanto a la sobrevida, como se ha descrito anteriormente, el pronóstico es desfavorable en casos con presencia de esta variante en comparación con el adenocarcinoma convencional (10, 12, 18, 22). Respecto a este punto tenemos al autor Lino-Silva quien realizó un estudio donde se comparó la supervivencia en 15 casos con CMP de colon versus 105 casos con adenocarcinoma convencional; encontró que la supervivencia a 3 años fue peor con la presencia del CMP (86.7% vs 93.3%, $P = 0.035$) en su estudio todos los casos se encontraban en estadios clínicos avanzados (estadio III y IV), y que además se relacionaban con otras características histológicas de mal pronóstico (12).

Así mismo en su estudio se presentó una alta frecuencia de resección quirúrgica incompleta (40% de los casos) lo cual conllevaría así mismo a una alta probabilidad de recurrencia de la enfermedad, el autor sugiere que probablemente esto se deba a los altos índices de invasión linfovascular asociada a esta variante (12).

Se han publicado diversas series apoyando el hecho de que esta variante se asocia con frecuencia a una mayor capacidad para metastatizar a ganglios linfáticos, presentar invasión linfovascular y venosa lo que conduce a una sobrevida corta (16), con algunas discrepancias en cuanto a la localización más común en colon, ya que el colon derecho e izquierdo tienen diferente pronóstico y manejo terapéutico (8), sin embargo la variante micropapilar en algunos estudios ha resultado por sí sola ser un factor pronóstico independiente para presentar un comportamiento clínico agresivo (22), en la **tabla 3** se resumen las principales características clinicopatológicas de series recientes de casos recopiladas en este estudio:



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Tabla 3. Características clinicopatológicas del carcinoma micropapilar de colon en diversas series publicadas.

Autor principal y año	No. de casos	No. de casos con CMP	Edad en años	Género	Localización del tumor	ILV*	Metástasis a ganglios linfáticos	Estadaje pTNM
Mi-Jung Kim, 2006 (14)	119	55 (46.2%)	34-82	H 39 (70.9%) M 16 (29.1%)	CD 22 (40%) CI 11 (20%) Recto 22 (40%)	25 (45.5%)	41 (74.5%)	Bajo 6 (11%) Alto 49 (89%)
Bisong Haupt, 2007 (22)	178	34 (19.1%)	25-97	H 19 (55.8%) M 15 (44.1%)	CD 11 (32.3%) CI 19 (55.8%) Recto-	14 (41.2%)	25 (73.5%)	Bajo 8 (23.5%) Alto 26 (76.5%)
Verdú, 2011 (7)	379	60 (16%)	31-98	H 37 (61.7%) M 23 (28.3%)	CD 24 (61.7%) CI 36 (38.3%) Recto -	48 (46.7%)	47 (78.3%)	Bajo 12 (20%) Alto 48 (80%)
Leonardo Saúl Lino-Silva, 2012 (12)	120	15 (12.5%)	25-88	H 7 (46.6%) M 8 (53.3%)	CD 13 (86.6%) CI 2 (13.3%) Recto -	10 (67%)	15 (100%)	Bajo 0 (0%) Alto 15 (100%)
Hee Jin Lee, 2013 (17)	561	55 (10%)	35-88	H 30 (55%) M 25 (45%)	CD 11 (20%) CI 18 (33%) Recto 26 (47%)	34 (62%)	39 (71%)	Bajo 15 (27%) Alto 40 (73%)
Katarzyna Jakubowska 2016 (18)	115	5 (4.3%)	34-86	H 2 (40%) M 3 (60%)	Colon 4 (80%) Recto 1 (20%)	5 (100%)	5 (100%)	Bajo 0 (0%) Alto 5 (100%)
Raúl S. González, 2017 (9)	972	42 (4.3%)	43-78	H 26 (61.9%) M 16 (38%)	CD - CI - Recto -	35 (83%)	31 (74%)	Bajo 6 (15%) Alto 36 (85%)
Naoto Kuroda, 2017 (3)	617	9 (1.5%)	51-79	H 6 (66.6%) M 3 (33.3%)	CD 1 (11.15%) CI 8 (88.8%) Recto -	9 (100%)	6 (66.6%)	Bajo 3 (33.3%) Alto 6 (66.6%)
Jung-Soo Pyo, 2018 (15)	266	74 (27.8%)	63.72 ± 12.63	H 36 (48.6%) M 38 (51.4%)	CD 36 (48.6%) CI 38 (51.4%) Recto -	15 (20.3%)	47 (63.5%)	Bajo 26 (35.1%) Alto 48 (64.9%)
Zeying Guo, 2020 (2)	287	76 (20.9%)	64.63 ± 12.17	H 49 (65%) M 27 (35%)	CD 21 (27.6%) CI 26 (34.2%) Recto 29 (38.2%)	42 (55.3%)	49 (64.5%)	Bajo 23 (30.3%) Alto 53 (69.7%)

* Localización: CD, colon derecho; CI, colon izquierdo.

* pTNM: Bajo, se consideran estadijes I-II; alto, se consideran estadijes III-IV.

*ILV: invasión linfovascular.

Fuente: Véanse referencias bibliográficas señaladas entre paréntesis en la sección de “autor principal y año”.



USO DE INMUNOMARCADORES EN EL CARCINOMA MICROPAPILAR DE COLON

El **CDX2** es un inmunomarcador utilizado comúnmente en la práctica para el diagnóstico del adenocarcinoma de colon, es un factor de transcripción codificado por *CDX2*, un miembro del subgrupo caudal de genes homeobox (25). Es esencial para el mantenimiento embrionario y de por vida del fenotipo intestinal celular. *CDX2* se expresa fuertemente en células epiteliales del intestino delgado normal, apéndice, colon, y el recto, así como células pancreáticas centroacinares e interacinares ductales, y en menor grado, las células epiteliales de los conductos más grandes del páncreas (25). Aunque también se debe tener en cuenta que diversos estudios han mostrado heterogenicidad en la expresión de *CDX2* en adenocarcinomas de origen extraintestinal (25), como vejiga, uraco, ovario y páncreas.

Las **citoqueratinas** (CK, del inglés *cytokeratin*) son miembros de la familia de filamentos intermedios junto con la vimentina, desmina, el neurofilamento, filamento glial, los cuales son expresados por células epiteliales, se han identificado 20 tipos de queratina y 54 genes funcionales relacionados con éstas. La combinación de la expresión o ausencia de **CK20/CK7** ha resultado en varios patrones útiles para la identificación inicial del origen de diferentes tumores en la práctica del patólogo (25). Ambas citoqueratinas presentan una tinción membranosa, hay que tener en cuenta que, en ocasiones, cuando la inmunotinción con CK7 está presente en el CRC, frecuentemente es poco intensa y de forma parcheada a comparación de otros tumores con positividad para CK7 (25).

Por inmunohistoquímica el CMP de colon en la gran mayoría de los casos es positivo para CK20 y negativo para CK7 (véase **figura 4**), así como también muestra positividad para *CDX2* un marcador de diferenciación intestinal (al igual que el adenocarcinoma convencional de colon) (25); sin embargo, hay que tener en cuenta que en carcinomas poco diferenciados se ha reportado que en un 10% de los casos serán positivos también para CK7 y que en un 29% de los casos se perderá la expresión para *CDX2* (13). Existen estudios en los que se ha identificado el patrón de "adentro hacia afuera" con la utilización de MUC1 (glucoproteína transmembrana de mucina 1) o EMA (antígeno de membrana epitelial) en la gran mayoría de los casos de CMP (con mayor expresión de MUC1 que EMA), aunque la expresión es focal o parcial (4).

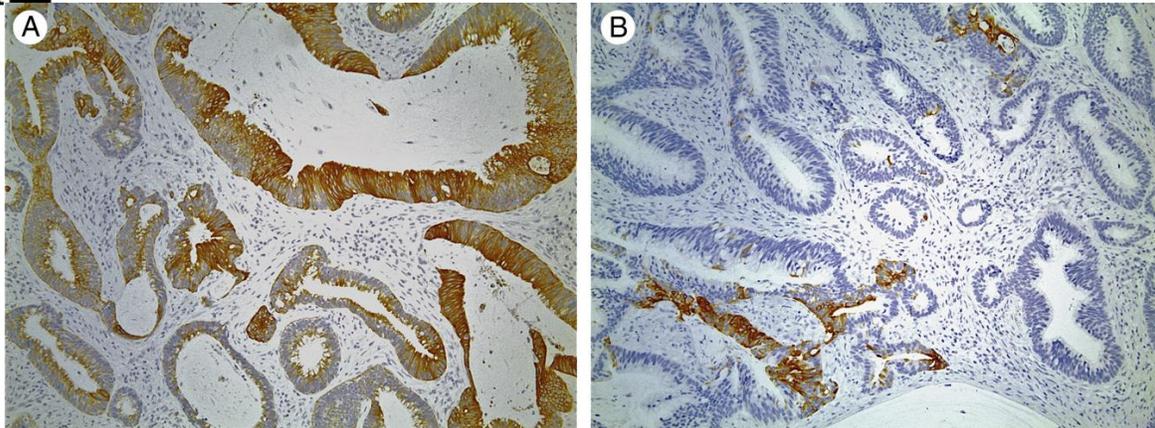


Figura 4. CK20 (imagen A) y CK7 (imagen B) en adenocarcinoma rectal.

Fuente: R. J. Taliano et al. Immunohistochemistry of colorectal carcinoma: current practice and evolving applications. *Human Pathology* (2013) 44, 151–163.

EMA (antígeno de membrana epitelial) es el producto de un gen de mucina, el gen **MUC1** ubicado en el cromosoma 1q21, y por lo tanto, en la actualidad se lo conoce comúnmente como **MUC1**. Es una glicoproteína de superficie, y de manera similar a otras mucinas, se encuentra unida a la membrana celular ya que poseen un dominio transmembrana, una parte N-terminal extracelular y una parte C-terminal intracitoplasmática expresadas en carcinomas colorrectales. La parte intracelular relativamente corta tiene sitios de fosforilación, lo que permite un papel en la transducción de señales. La gran parte extracelular se caracteriza por la presencia de un número variable de repeticiones en tándem de una secuencia de 20 aminoácidos y está altamente glicosilada (4). El colon contiene una mezcla de mucina neutral, sialomucina y sulfomucina siendo el **MUC2** el más frecuentemente encontrado, principalmente en células caliciformes. **MUC4** es muy abundante en el colon y es expresado tanto en células caliciformes y columnares, donde **MUC3** parece ser expresado principalmente en enterocitos. **MUC1**, **MUC5AC** y **MUC6** no son expresados normalmente en la mucosa del colon (25).

La sobreexpresión de **MUC1** ha sido asociado a un pronóstico desfavorables en cáncer colorrectal, esto mismo puede ser explicado por la relación de la porción intracitoplasmática de **MUC1** con β -catenina, induciendo la proliferación celular después de la dislocación nuclear de ésta. Otro factor de pronóstico adverso puede ser la competencia de unión entre **MUC1** y E-cadherina por β -catenina, lo cual puede conducir a una disminución en la adhesión celular. Es importante mencionar que tanto **MUC1** como **EMA** sólo se expresan en el cáncer colorrectal, no así en mucosa colónica normal; esto puede ser explicado debido a que la



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

glicosilación extracelular se produce en células intestinales normales lo cual a su vez bloquean los epítomos que tanto MUC1 y EMA detectan en la inmunohistoquímica (4), véase la **figura 5 y 6**.

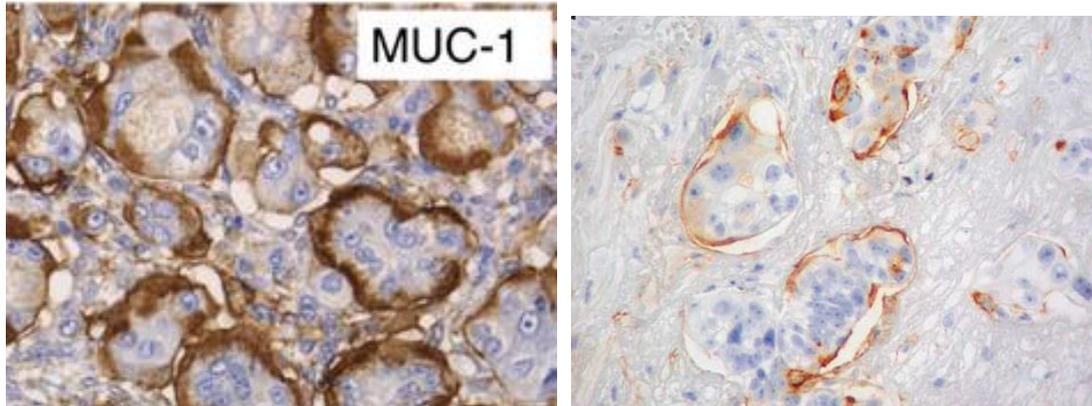
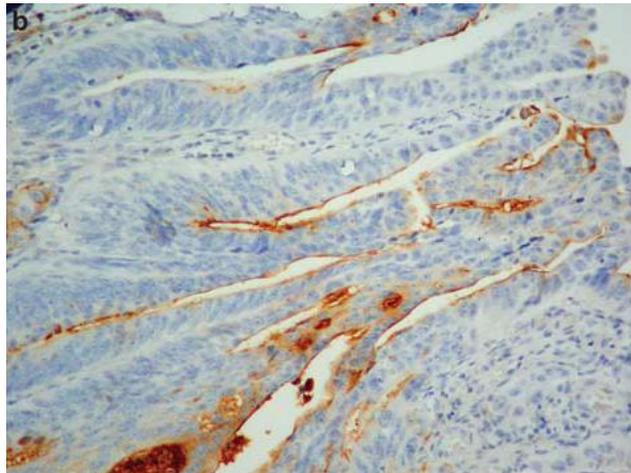


Figura 5. Se observa en ambas imágenes histológicas la expresión del inmunomarcador MUC-1, el cual demuestra el patrón “de adentro hacia afuera” o “polaridad inversa” del carcinoma micropapilar de colon.

Fuente de Imagen izquierda: T. Hattori et al. Case report. Pure invasive micropapillary carcinoma of the esophagogastric junction with lymph nodes and liver metastasis. *Pathology International* 2016.

Fuente de Imagen derecha: M Verdú et al. Clinicopathological and molecular characterization of colorectal micropapillary carcinoma. *Modern Pathology* (2011) 24, 729–738.

Figura 6. Caso de adenocarcinoma convencional de colon con presencia del componente micropapilar. Inmunotinción para MUC-1 donde se observa la expresión apical hacia la luz glandular del adenocarcinoma convencional y no hacia el estroma, como sucede en la polaridad inversa en la variante micropapilar.



Fuente: M Verdú et al. Clinicopathological and molecular characterization of colorectal micropapillary carcinoma. *Modern Pathology* (2011) 24, 729–738.

MUC2 es frecuentemente expresado en carcinoma colorrectal mucinoso así como carcinomas mucinosos ováricos, de mama y páncreas. Una disminución en su expresión inmunohistoquímica ha sido reportado en carcinomas colorrectales no



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

mucinosos, posiblemente como resultado de la metilación del promotor de MUC2. La variabilidad en la expresión de MUC2 así como la baja especificidad en el tejido, limita su utilidad como marcador diagnóstico. En la medida en el que el aumento de la expresión de MUC2 es asociado con diferenciación mucinosa e inestabilidad microsatélite (MSI), su aumento puede ser un predictor para la resistencia a quimioterapia a 5-fluorouracil, irinotecan y terapia basada en platina (oxaliplatina) ya que los tumores mucinosos frecuentemente demuestran sobreexpresión de timidilato sintasa y S-transferasa glutatión. Estas mismas limitaciones también pueden ser extrapolarse a MUC1 y MUC4, sin embargo la expresión de estas mucinas se ha asociado a un comportamiento biológico agresivo en varios estudios (25).

MUC3 es otra glicoproteína relacionada con la superficie que, a diferencia de la MUC1, también está presente en la mucosa colónica normal y se localiza en la superficie del epitelio. Su expresión se ha descrito en aproximadamente dos tercios a tres cuartos de los CRC, en la demostración del patrón de polaridad inversa no se ha enfatizado hasta la fecha (4).

CD10 es una endopeptidasa neutra unida a la membrana citoplásmica presente en un amplio rango de células hematopoyéticas y a sus neoplasias (antígeno de leucemia linfoblástica aguda común), pero también está presente en varios tejidos no hematológicos y tumores. En el tracto gastrointestinal, se expresa en el borde en cepillo de las células absorbentes intestinales y en la superficie apical del epitelio colónico. Se ha informado que aproximadamente una cuarta parte de los adenocarcinomas de colon se tiñen con CD10, los tumores bien diferenciados típicamente se tiñen en la superficie apical/luminal y los tumores poco diferenciados con un patrón citoplasmático. La demostración de polaridad inversa en CD10 ya se ha informado en CMPI, con la sugerencia de que en algunos casos también pueda expresarse de manera focal y parcial (4).

La **villina** es un microfilamento, actina que se une a una proteína del citoesqueleto de células altamente especializadas con cepillo en borde (tipo de microvellosidades, presentes en células como enterocitos y células de los túbulos renales proximales). Se ha descrito una expresión limitada en la mayoría de los carcinomas colorrectales indiferenciados, ya que la tinción en la membrana apical puede ser difícilmente identificada en tumores con luces glandulares escasos. La especificidad de la villina como marcador intestinal es limitado, ya que como el CDX2, la expresión puede ser vista en adenocarcinomas con diferenciación intestinal originadas de varios sitios incluyendo el estómago, pulmón, ovario y otros sitios anatómicos más raros como el endocérvix y el hígado (25).



La **β -catenina** es una proteína multifuncional en la señalización intracelular, adhesión y proliferación celular. La adhesión celular se debe a la habilidad de la beta catenina de unirse simultáneamente a alfa catenina y E-cadherina, los cuales son componentes de la membrana celular y filamentos actínicos citoplasmáticos, éstas últimas están relacionadas con la señalización de la Wnt. La activación de la señalización del Wnt resulta en un incremento importante de la beta catenina, y en un menor grado en el núcleo donde induce proliferación. Aunque la expresión nuclear de β -catenina no es única en los carcinomas colorrectales, puede ser útil en un panel selecto de inmunomarcadores para la identificación de éstos (25).

La familia del gen antígeno carcinoembrionario (**CEA**, por sus siglas en inglés carcinoembryonic antigen monoclonal) consiste en 29 genes; el producto génico de la familia del CEA son glicoproteínas asociadas a la membrana con funciones variables en la adhesión o transducción celular. El CEA puede ser expresado en una amplia variedad de adenocarcinomas, incluyendo aquellos que provienen el colon, intestino delgado, estómago, ductos pancreáticos, tracto biliar, cérvix y del epitelio secretor de las glándulas sudoríparas, así como neoplasias uroteliales y escamosas. A pesar de que esta diversidad limita la utilidad del CEA como marcador del carcinoma colorrectal, sigue siendo útil como parte de un panel de inmunohistoquímica en casos selectos (25).

La **α -metilacil- CoA racemasa (AMACR/p504s)** es una enzima mitocondrial y peroxisomal que participa en la beta oxidación de los ácidos grasos a través de la racemización de la α -metil-coenzima A carboxílica. La AMACR expresión proteína ha sido identificada en una variedad de tejidos normales como los hepatocitos, epitelio tubular renal, epitelio bronquial y epitelio de vesícula biliar. La expresión por inmunohistoquímica de AMACR es vista en las neoplasias malignas de los tejidos anteriormente dichos, así como en adenocarcinomas de próstata y colon. A pesar de la poca especificidad, este marcador ha sido útil en un panel de inmunohistoquímica en casos selectos que involucran la diferenciación del carcinoma colorrectal con carcinomas ováricos (25).

También se han estudiado otros inmunomarcadores aunque con resultados menos concluyentes, como el inmunomarcador **CA125**, con el cual se ha reportado pocos casos con positividad parcial y muy focal en intestino grueso (4). Este inmunomarcador debe ser evaluado con cuidado, ya que también se expresa en el carcinoma micropapilar de ovario o de vejiga urinaria (26). En este caso para descartar que sea de ovario o de mama se sugiere marcadores hormonales como receptores de estrógeno o progesterona ER(+ o -)/PgR (+ o



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

-)/CK7(+)/CK20(-); en el caso de sospecha de origen pulmonar, se sugiere utilizar TTF-1(+)/SPA(+)/CK7(+)/CK20(-) ; el siguiente panel CK7(+)/CK20(+)/CA125(+) sugiere un origen en vejiga urinaria (26).

La inmunotinción parcial o mínima del patrón “inside-out” mediante anticuerpos dirigidos hacia diferentes partes de la glucoproteína MUC1 / EMA o el marcaje de otros antígenos relacionados también con el polo apical del epitelio intestinal como CD10, CEA o CA125, puede ser valioso en la identificación del patrón micropapilar invasivo de los CCR (4).

El autor Taliano y col. en el año 2013 realizó un estudio donde propone que los innumeradores más útiles para demostrar el patrón “de adentro hacia afuera” son la villina y el CD10 (25), en ese estudio la villina demostró ser superior en la detección del patrón “adentro hacia afuera” que el CD10 y el CA125. Se resumen a continuación en la **tabla 4**, las formas de expresión por inmunohistoquímica de los marcadores anteriormente mencionados.

Tabla 4. Perfil inmunohistoquímico del carcinoma micropapilar de colon en el tracto gastrointestinal.

Marcador inmunohistoquímico	Carcinoma micropapilar invasivo	Carcinoma convencional
EMA	Membrana externa	Luminal
MUC-1	Membrana externa	Luminal
CD10	Superficie hacia el estroma	Membranosa
Villina	Superficie hacia el estroma	Membranosa
E-cadherina	Citoplasmático	Membranosa
β -catenina	Nuclear/tinción citoplasmática frecuente	Nuclear/tinción citoplasmática más frecuente
Células epiteliales linfovascuales		
D2-40	Negativa	Positivo
CD34	Negativa	Positivo
CD11	Negativa	Positivo

Fuente: Guzińska-Ustymowicz K y col. Invasive micropapillary carcinoma: A distinct type of adenocarcinomas in the gastrointestinal tract. World J Gastroenterol 2014 April 28; 20(16): 4597-4606.

La inmunohistoquímica que expresa el CMP de colon es similar al adenocarcinoma convencional (14) lo cual puede ayudar a distinguir el origen intestinal de otros órganos donde también se presenta el patrón micropapilar. Por ejemplo, en el caso del carcinoma micropapilar de ovario es más propenso a



SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

presentar CK7+/CK20-, en el caso de la vejiga urinaria tiende a coexpresar CK7+/CK20+, sin embargo, el innumerador de mayor importancia en el origen intestinal del CMP es el CDX2, que como vimos anteriormente indica diferenciación intestinal (14), en la **tabla 5** podemos observar el panel de inmunohistoquímico que se presenta en los principales subtipos histológicos del adenocarcinoma colorrectal.

Tabla 5. Características inmunohistoquímicas del carcinoma colorrectal convencional y sus subtipos histológicos.

SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DEL ADENOCARCINOMA DE COLON	CK7*	CK20	CDX2	MUC1	MUC2	MUC5A
Adenocarcinoma convencional Δ	-	+	+	-/+	-/+	-/+
Mucinoso	+/-	+/-	+/-	-/+	+/-	-/+
Células en anillo de sello	+/-	+	+	-	+	-/+
Medular	+/-	+/-	-	+/-	+/-	NA
Micropapilar	-	+	+	+ \square	+	NA
Rectal	+/-	+	+	NA	NA	NA

Abreviaciones: -, negativo en la mayoría de los casos (<10% de los casos exhibe tinción positiva); +, positiva en la mayoría de los casos (>90% de los casos exhibe tinción positiva); +/-, positivo en la mayoría de los casos (50%-90% de los casos exhibe tinción positiva); -/+, negativa en la mayoría de los casos (10%-50% de los casos exhiben tinción positiva); **NA** información no disponible o limitada para su aplicación rutinaria.

* La inmunotinción con CK7 cuando es positiva en CRC en todos los subtipos típicamente tiene un patrón parcheado.

Δ El CRC convencional se refiere a aquellas lesiones sin características morfológicas predominantes asociadas a inestabilidad microsatélite y con localización proximal al recto.

\square Tinción con patrón de polaridad inversa.

Fuente: R. J. Taliano et al. Immunohistochemistry of colorectal carcinoma: current practice and evolving applications. Human Pathology (2013) 44, 151–163.



III. JUSTIFICACIÓN.

El cáncer de colon ocupa el cuarto lugar en frecuencia de tumores malignos en México, en el Centro Estatal de Atención Oncológica (CEAO) se atendieron 94 casos de cáncer colorrectal en el año 2019 representando la tercera neoplasia maligna con mayor frecuencia en la institución, y de éstos se recibieron 23 resecciones quirúrgicas colorrectales en Anatomía Patológica con diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal.

Existen diferentes variedades histológicas del adenocarcinoma de colon las cuales difieren en el pronóstico y la recurrencia de la enfermedad. El carcinoma micropapilar de colon (CMP) está relacionado a un pronóstico desfavorable para el paciente, ya que se ha descrito como un predictor independiente de invasión linfovascular, invasión local avanzada y metástasis ganglionar linfática y a distancia.

Además de los criterios histomorfológicos para detectar el CMP, es útil el uso de inmunomarcadores como el antígeno de membrana epitelial, MUC1 y CD10 para confirmar la presencia del patrón de “polaridad inversa”, característica distintiva de las células neoplásicas de esta variante histológica.

El diagnóstico oportuno y el conocimiento sobre las características clínico-patológicas del carcinoma micropapilar de colon en la población atendida en la CEAO puede mejorar el tratamiento y seguimiento clínico de los pacientes con la disminución subsecuente de gastos en la institución.

En el servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Dr. Miguel Silva no se han reportado casos de CMP, lo cual puede ser debido a diversas situaciones histológicas que se pueden confundir morfológicamente con esta variante (p. ej. la gemación tumoral, el artefacto de retracción del tejido, etc.), o a la baja proporción en que se presenta normalmente la cual varía del 5 al 30%, la que a su vez puede depender del muestreo realizado.

Por lo cual la intención de esta investigación es mejorar la identificación de esta variante histológica ya que el diagnóstico adecuado ofrece un pronóstico clínico a los pacientes; y a su vez conocer las características clínico-patológicas asociadas en la población atendida en el CEAO puede abrir potencialmente una nueva línea de investigación.



IV. OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL.

- Determinar si existe asociación entre las características clínico-patológicas adversas y el carcinoma micropapilar de colon en pacientes atendidos en el Centro Estatal de Atención Oncológica (CEAO), en el periodo comprendido del 1ro. de enero del 2015 al 31 de julio del año 2020.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Conocer el número de casos de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal en el periodo del 1ro. de enero del 2015 al 31 de julio del 2020.
- Identificar los casos con carcinoma micropapilar de colon por medio de criterios histológicos e inmunohistoquímicos en pacientes atendidos en el CEAO en el periodo del 1ro. de enero del 2015 al 31 de julio del 2020.
- Determinar y asociar las características clínico-patológicas relevantes de los pacientes en los pacientes atendidos del CEAO.

V. HIPÓTESIS.

- **H_a**: El carcinoma micropapilar de colon está asociado a características clínico-patológicas adversas en pacientes atendidos en el CEAO durante el periodo de 1ro. de enero del 2015 al 31 de julio del 2020.
- **H₀**: El carcinoma micropapilar de colon no está asociado a características clínico-patológicas adversas en pacientes atendidos en el CEAO durante el periodo de 1ro. de enero del 2015 al 31 de julio del 2020.



VI. MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño de estudio

VI. 1.- Tipo y clasificación del estudio.

- Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

VI. 2.- Universo o población.

- Expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de colon del archivo clínico del Centro Estatal de Atención Oncológica en el periodo comprendido del 1 de enero del 2015 al 31 de julio del 2020.

VI. 3.- Muestra.

- Muestra no probabilística a conveniencia por periodo de tiempo del 1 de enero del 2015 al 31 de julio del 2020.

VI. 4.- Definición de las unidades de observación:

- *Expediente clínico.* Resumen **clínico**, al documento elaborado por un médico, en el cual, se registran los aspectos relevantes de la atención médica de un paciente, contenidos en el **expediente clínico**. Deberá tener como mínimo: padecimiento actual, diagnósticos, tratamientos, evolución, pronóstico y estudios de laboratorio y gabinete. (NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.)
- *Laminillas de piezas quirúrgicas de colon teñidas con hematoxilina y eosina.*
- *Bloques de parafina de tejido de piezas quirúrgicas de colon.*

VI. 5.- Definición del grupo control:

- No aplica.

VI. 6.- Criterios de inclusión:

- Expedientes clínicos con diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal en el Centro Estatal de Atención Oncológica.
- Expediente clínico completo.
- Casos que cuenten con laminillas y bloques de parafina para su revisión.
- Ambos géneros.
- Edad mayor a 18 años.



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

VI. 7.- Criterios de exclusión:

- Piezas quirúrgicas colorrectales procesadas de manera externa al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Dr. Miguel Silva.
- Casos con laminillas o bloques de parafina incompletas.
- Expedientes clínicos con presencia o antecedente de carcinoma con patrón micropapilar de un órgano diferente a colon y recto.
- Expedientes clínicos que cuenten únicamente con biopsias endoscópicas de colon.

VI.8.-Criterios de eliminación:

- Laminillas rotas o en mal estado para su revisión.
- Bloques de parafina con escaso tejido.

VI.9 .- Definición de variables y unidades de medida:

Objetivo específico	Variable de estudio	Definición	Clasificación de variable	Unidades de medida
Conocer el número de casos de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal en el periodo del 1ro. de enero al 31 de diciembre del 2019.	Número de casos	Cantidad de personas dentro de una población o un grupo de estudio que posee una enfermedad particular, o trastorno sanitario o un proceso que está sometido a investigación.	Cuantitativa discreta	Números enteros
Identificar el número de casos de carcinoma micropapilar invasor mediante criterios histológicos e inmunohistoquímicos .	Número de casos	Cantidad de personas dentro de una población o un grupo de estudio que posee una enfermedad particular, o trastorno sanitario o un proceso que está sometido a investigación.	Cuantitativa discreta	Números enteros
Determinar y asociar las características clínico-patológicas relevantes de los pacientes estudiados (edad, sexo, comorbilidad, signos, síntomas, localización anatómica del tumor en colon y/o recto, tamaño del tumor,	Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
	Sexo	Conjunto de atributos biológicos que están asociados con características físicas y fisiológicas que incluyen cromosomas, expresión génica, función hormonal y anatomía	Nominal dicotómica	Femenino (1) Masculino (2)



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

estadio TNM, grado histológico, invasión linfovascular, invasión perineural, margen quirúrgico, mortalidad, recurrencia tumoral, tratamiento neoadyuvante y adyuvancia).		reproductiva/sexual.		
	Comorbilidad	Diferentes enfermedades o condiciones morbosas que acompañan a modo de satélite a una patología protagonista.	Nominal politómica	Diabetes mellitus (1) Hipertensión arterial (2) Neoplasias malignas (3) Tabaquismo (4) Alcoholismo (5) Otros (6)
	Signo	Manifestación objetiva, clínicamente fiable, y observada en la exploración médica.	Nominal politómica	Pérdida de peso (1) Anemia (2) Sangre oculta en heces (3)
	Síntoma	Referencia subjetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala o causada por un estado patológico o una enfermedad	Nominal politómica	Dolor abdominal (1) Diarrea (2) Estreñimiento (3) Rectorragia (4) Fatiga (5)
	Localización anatómica del tumor en colon y/o recto	<p>Segmento anatómicamente delimitado del colon y/o recto que afecta una neoplasia.</p> <p>El colon tiene dos divisiones principales para su estudio:</p> <p>Colon derecho: El cual abarca ciego, colon ascendente y colon transverso.</p> <p>Colon izquierdo: El cual abarca colon descendente y sigmoides.</p>	Nominal politómica	Colon derecho (1) Colon izquierdo (2) Recto (3)
	Tamaño del tumor	Dimensiones o medidas del tumor en el colon	Cuantitativa discreta	Centímetros
Grado histológico	<p>Sistema de clasificación basado en el porcentaje de formación glandular.</p> <p>G1 Bien diferenciado: 95%. G2 Moderadamente diferenciado: 50-95%. G3 Poco diferenciado: <50% G4 Indiferenciado.</p>	Cualitativas ordinales	G1. Bien diferenciado (1) G2 Moderadamente diferenciado (2). G3 Poco diferenciado (3). G4 Indiferenciado (4).	



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

	<p>TNM</p> <p>Tumor</p> <ul style="list-style-type: none"> • TX • Tis • T1 • T2 • T3 • T4 • T4a • T4b <p>Metástasis a ganglios linfáticos regionales</p> <ul style="list-style-type: none"> • NX • N0 • N1 • N1a • N1b • N1c • N2 • N2a • N2b <p>Métastasis a distancia</p> <ul style="list-style-type: none"> • M1 • M1a • M1b • M1c 	<p>Método estandarizado mundialmente para clasificar la extensión anatómica y propagación de los tumores malignos. Este sistema describe la etapa de un tumor maligno, que se origina a partir de un tumor sólido, utilizando códigos alfanuméricos:</p> <p>T. describe el tamaño del tumor original (primario) y si ha invadido el tejido cercano.</p> <p>N. Describe los ganglios linfáticos cercanos (regionales) que están involucrados.</p> <p>M. Describe metástasis a distancia (propagación del cáncer de una parte del cuerpo a otra).</p>	<p>Cualitativas ordinales</p>	<p>Tumor</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. TX 2. Tis 3. T2 4. T3 5. T4 6. T4a 7. T4b <p>Metástasis a ganglios linfáticos regionales</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NX 2. N0 3. N1 4. N1a 5. N1b 6. N1c 7. N2 8. N2a 9. N2b <p>Metástasis a distancia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. M1 2. M1a 3. M1b 4. M1c
	Invasión linfovascular	Presencia de células neoplásicas en un espacio con revestimiento endotelial definido.	Nominal dicotómica	Presente (1) Ausente (2)
	Invasión perineural	Presencia de células neoplásicas en torno o alineadas a lo largo de una fibra nerviosa.	Nominal dicotómica	Presente (1) Ausente (2)
	Gemación tumoral	Células tumorales individuales o en pequeños grupos (compuestos de 4 a 5 células) situadas en el frente infiltrante del tumor en el campo histológico más activo del borde invasivo.	Cualitativas ordinales	Baja gemación: 0 a 4 yemas (1) Gemación intermedia: 5 a 9 yemas (2) Gemación alta: 10 o más yemas (3)
	Margen quirúrgico	Bordes de resección o excisión quirúrgica del espécimen que han sido cortados por el cirujano o	Nominal dicotómica	Presente (1) Ausente (2)



**SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

		<p>endoscopista. Se consideran en este apartado bordes proximales, distales y circunferencial.</p> <p>Se considera positivo a la presencia del tumor <1 mm del borde quirúrgico.</p>		
	Mortalidad	Magnitud con la que se presenta la muerte en una población en un momento determinado	Nominal dicotómica	Presente (1) Ausente (2)
	Recurrencia tumoral	Aparición de células tumorales originarias del cáncer primitivo en cualquier parte del organismo, tras haber realizado cirugía o cualquier modalidad de tratamiento con intención curativa.	Nominal dicotómica	Presente (1) Ausente (2)
	Tratamiento neoadyuvante	Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía. Entre los ejemplos de terapia adyuvante están la quimioterapia, la radioterapia y la terapia hormonal.	Nominal dicotómica	Presente (1) Ausente (2)
	Adyuvancia	Tratamiento que se administra después del tratamiento principal para reducir la probabilidad de recurrencia del cáncer al destruir cualquier resto de células cancerosas. Se suele referir a la quimioterapia, la radioterapia, la terapia hormonal y/o la inmunoterapia que se administran después de la cirugía.	Nominal dicotómica	Presente (1) Ausente (2)



VI.10.- Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

- **Primera fase: Recolección de casos y material de revisión.** En primer lugar, se solicitó en el Archivo general del CEAO, los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon desde el 1 de enero del 2015 al 31 de julio del 2020. De éstos, se seleccionaron los casos con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de colon y recto de los cuales se recabaron las variables clínico-patológicas anteriormente presentadas. Posteriormente, seleccionados los casos, se verificó que el material de revisión (laminillas y bloques de parafina de piezas quirúrgicas colorrectales teñidas con hematoxilina y eosina) estuvieran presentes y completos en el archivo del servicio de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva".
- **Segunda fase: Revisión de laminillas de piezas quirúrgicas con diagnóstico de adenocarcinoma de colon y recto.** A continuación, se realizó la revisión de laminillas bajo la supervisión del asesor clínico para la búsqueda de casos que cumplieran con los criterios morfológicos e histológicos del carcinoma micropapilar de colon.
- **Tercera fase: Evaluación de los casos sometidos a reacción de inmunoperoxidasa de los marcadores EMA, MUC1 y CD10 a partir de los bloques de parafina de las piezas quirúrgicas de colon.** De los casos que cumplieron los criterios morfológicos e histológicos, se les realizó la reacción de inmunoperoxidasa con los marcadores EMA, MUC1 y CD10, considerándose positivo la expresión basal anormal (en patrón de polaridad inversa) de los nidos de células neoplásicas de cualquiera de estos inmunomarcadores, ya sea de manera focal o difusa.
- **Cuarta fase.** Toda la información se recopiló en hojas de recolección de datos (anexo 1), posteriormente se clasificó en una hoja de datos de Excel para su posterior análisis estadístico por medio del programa SPSS para determinar X^2 cuadrada o test de Fisher. La sobrevida en meses se determinó mediante la curva de Kaplan-Meier.

VI.11.-- Prueba piloto:

- No aplicó para este estudio.



VI.12.-Definición del plan de procesamiento y presentación de la información:

La información se presentó de manera descriptiva en gráficos y tablas para ejemplificar los resultados de manera sencilla y visualmente atractiva. Con la ejecución de este estudio se realizó una tesis para obtener el título de médico especialista en Anatomía Patológica.

Plan de análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio, desviación estándar y mediana) para variables continuas y porcentajes (%) para variables categóricas.

Se sometió a las variables clínico-patológicas (edad, sexo, comorbilidad, signos, síntomas, localización anatómica del tumor en colon, tamaño del tumor, grado histológico, estadio TNM, invasión linfovascular, invasión perineural, margen quirúrgico, recurrencia tumoral, mortalidad, tratamiento neoadyuvante y adyuvancia) de acuerdo a la fórmula de la prueba de χ^2 o test de Fisher para establecer la asociación estadísticamente significativa en relación con el carcinoma micropapilar de colon y curva de Kaplan-Meier para evaluar la sobrevida.

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21 para Windows.

VII.-ASPECTOS ÉTICOS:

Este estudio se realizó en piezas anatómicas quirúrgicas de colon y recto de pacientes atendidos en el Centro Estatal de Atención Oncológica, por lo cual no involucró directamente a estos pacientes considerándose el estudio SIN RIESGO.

Esta investigación respetó el derecho a la confidencialidad de los pacientes los cuales será identificados con una clave, así mismo se siguieron los lineamientos establecidos por la ley general de Salud de la República Mexicana en materia de investigación en salud, Título Primero de las disposiciones generales, capítulo único, artículo 17, considerándose como riesgo mínimo y los principios éticos establecidos en la 18 Asamblea Médica Mundial (HELSINKY, 1964 actualizada en 2000).



VIII. RESULTADOS

HALLAZGOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS GENERALES DE LA POBLACION DE ESTUDIO

En total se evaluó el producto de 56 colectomías del Centro Estatal de Atención Oncológica que cumplieron con los criterios establecidos dentro de este estudio, y que además fueron evaluados en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

La **edad** mínima en los pacientes estudiados fue de 21 años y la máxima de 84 años, con un promedio de 58.6 ± 13.1 años y una mediana de 59.5 años. El **tamaño tumoral** tuvo un promedio de 5.6 ± 2.9 cm del diámetro mayor de la neoplasia, con una mediana de 5 cm, la medida más pequeña fue de 1.2 cm y la más grande fue de 14 cm. Las características clínico-patológicas globales de la población de estudio se resumen y muestran en la **tabla 6**:

Tabla 6. Características clínico-patológicas de la población de estudio.

VARIABLE	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
GENERO		
Masculino	35	62.5
Femenino	21	37.5
PROMEDIO DE EDAD		
	58.6	
COMORBILIDAD		
Alcoholismo	10	17.9
Tabaquismo	11	19.6
Hipertensión arterial sistémica	13	23.2
Diabetes mellitus tipo 2	7	12.5
Otros comorbilidades		
▪ Neoplasia maligna	6	10.7
▪ Epilepsia	1	1.8
▪ Embarazo	1	1.8
SINTOMAS		
Dolor abdominal	23	41.1
Astenia y/o adinamia	6	10.7
Pérdida de peso	7	12.5
Diarrea	5	8.9
Estreñimiento	8	14.3
Otros		



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

▪ Dispepsia	4	7.1
▪ Fiebre	1	1.8
SIGNOS		
Hematoquecia	22	39.3
Anemia	6	10.7
Tumor palpable	2	3.6
Datos de oclusión intestinal	11	19.6
LOCALIZACION ANATOMICA		
Colon derecho		
▪ Ciego	13	23.2
▪ Colon ascendente	3	5.4
▪ Colon transverso	5	8.9
Colon izquierdo		
▪ Colon descendente	4	7.1
▪ Colon sigmoides	13	23.2
Recto	17	30.4
TIPO HISTOLÓGICO		
Adenocarcinoma convencional	35	62.5
Adenocarcinoma mucoproducor	15	26.8
Adenocarcinoma mucinoso	5	8.9
Adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello	1	1.8
GRADO HISTOLÓGICO		
Bien diferenciado	26	46.4
Moderadamente diferenciado	26	46.4
Poco diferenciado	4	7.1
ESTADIO pT		
Estadio 2	12	21.4
Estadio 3	28	50
Estadio 4a	12	21.4
Estadio 4b	4	7.1
ESTADIO pN		
Estadio 0	35	62.5
Estadio 1a	4	7.1
Estadio 1b	6	10.7
Estadio 2a	3	5.4
Estadio 2b	8	14.3
METÁSTASIS		
Estadio 0	45	80.4
Estadio 1a	5	8.9
Estadio 1c	6	10.7



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

PROMEDIO DEL TAMAÑO TUMORAL	5.6 cm	
GEMACIÓN TUMORAL		
Gemación baja	43	76.8
Gemación intermedia	11	19.6
Gemación alta	2	3.6
INVASION LINFOVASCULAR	21	37.5
INVASION PERINEURAL	8	14.3
MARGEN QUIRÚRGICO AFECTADO	20	35.7
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	14	25
TRATAMIENTO ADYUVANTE	36	64.3
RECURRENCIA	8	14.3
MORTALIDAD	25	44.6

En la **tabla 7** se desglosan específicamente las enfermedades neoplásicas dentro del rubro de “otras comorbilidades” que presentó la población de estudio resumida en la tabla anterior (tabla 6), así como el número de casos y el porcentaje de cada una de ellas.

Tabla 7. Listado de las neoplasias malignas encontradas en la sección de “otras comorbilidades” de la población de estudio.

NEOPLASIAS MALIGNAS COMO COMORBILIDADES EN LA POBLACION DE ESTUDIO	NUMERO DE CASOS Y PORCENTAJE
ANTECEDENTE DE CÁNCER DE MAMA	1 (1.8%)
ANTECEDENTE DE CÁNCER CERVICOUTERINO Y CÁNCER ENDOMETRIAL	1 (1.8%)
ANTECEDENTE DE CARCINOSARCOMA SUBMANDIBULAR	1 (1.8%)
ANTECEDENTE DE CÁNCER DE COLON SIGMOIDES	1 (1.8%)
CÁNCER CERVICOUTERINO SINCRÓNICO	1 (1.8%)
TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL SINCRÓNICO	1 (1.8%)



DETECCION DEL CARCINOMA MICROPAPILAR DE COLON

De los **56 casos** de cáncer colorrectal seleccionados en total, solo 10 casos cumplieron con criterios morfo e histológicos de carcinoma micropapilar, así que estos casos se sometieron a estudio de inmunoperoxidasa con los marcadores de AME, CD10 y MUC1 para confirmar el diagnóstico. De los 10 casos, **7 de éstos (12.5% de la población total de estudio) expresaron polaridad inversa** con los inmunomarcadores por lo cual se consideran con patrón micropapilar verdadero.

La **figura 7** se grafica el número de **casos seleccionados del total de la muestra con patrón micropapilar**; y en la **tabla 8** el resultado del **estudio de inmunohistoquímica con la proporción estimada del CMP**, donde se observa que el inmunomarcador con más casos positivos fue el AME con 7/10 casos, en segundo lugar MUC1 con 6/10 casos y en último lugar CD10 con solo 1/10 casos; así mismo la proporción tumoral mas frecuente fue del 5% (3 casos), enseguida del 10% (2 casos), y por último 15% (1 caso) y 30% (1 caso), con lo cual alcanza un **promedio de 11.4% en proporción tumoral**.

Figura 7. Selección de casos con patrón micropapilar de la población total y positividad a la polaridad inversa del carcinoma micropapilar de colon en el estudio inmunoperoxidasa.

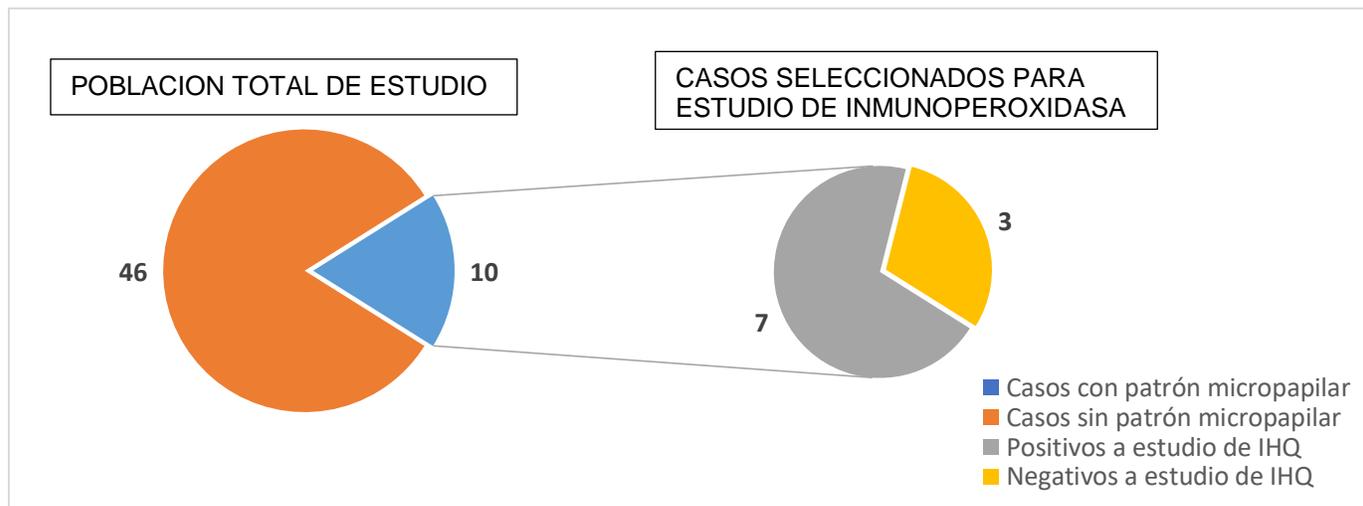




Tabla 8. Resultado de estudio de inmunohistoquímica para la identificación del carcinoma micropapilar de colon y proporción tumoral encontrada en cada caso.

CASO	MARCADORES DE INMUNOHISTOQUIMICA			PROPORCIÓN DE COMPONENTE MICROPAPILAR
	AME	CD10	MUC1	
1	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	15%
2	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	30%
3	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	
4	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	5%
5	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	5%
6	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	10%
7	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	10%
8	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	
9	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	
10	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	5%

FOTOS MACROSCOPICAS DEL CARCINOMA MICROPAPILAR DE COLON

En la figura 13 y 14 se muestran piezas quirúrgicas de colon en las que se encontró componente micropapilar de colon:



Figura 13. En la imagen se identifica una pieza quirúrgica correspondiente a colectomía total la cual presenta un tumor polipoide que obstruye casi la totalidad de la luz intestinal causando a su vez intususcepcion intestinal. El reporte histopatológico señaló un adenocarcinoma

mucoproducor poco diferenciado con permeación linfovascular extensa.



Figura 14. Imagen macroscópica correspondiente a hemicolectomía derecha, en donde se observa un tumor de crecimiento infiltrante y ulcerado, este caso presentó además metástasis hepática al momento del diagnóstico imagenológico.

FOTOS MICROSCÓPICAS

A continuación, se muestran las fotomicrografías más representativas que se encontraron en este estudio (**figura 8, 9 y 10**) con imágenes del estudio de inmunoperoxidasa realizado (**figura 11 y 12**).

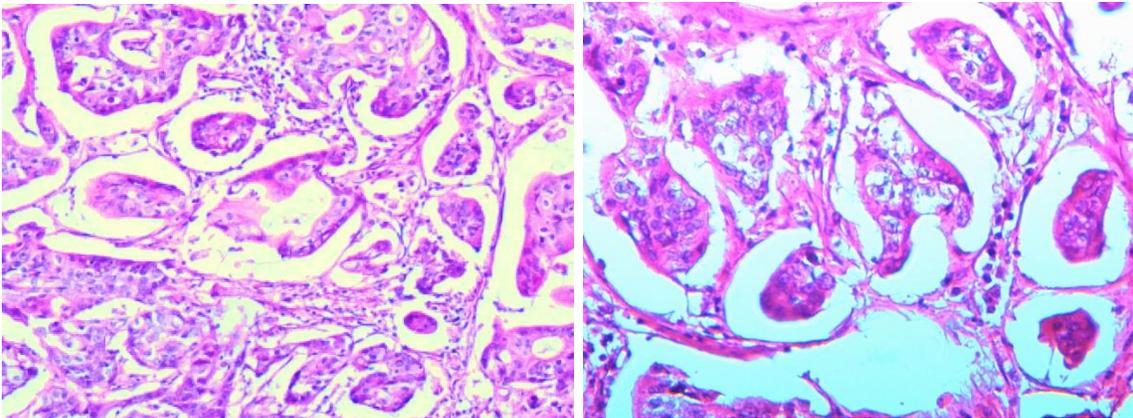


Figura 8. Fotomicrografías del carcinoma micropapilar de colon donde se observan nidos de células tumorales que forman a su alrededor un espacio lacunar bien definido con el estroma adyacente, el citoplasma es eosinófilo y algunas células presentan en el núcleo cromatina de grumos finos con nucleolo visible.

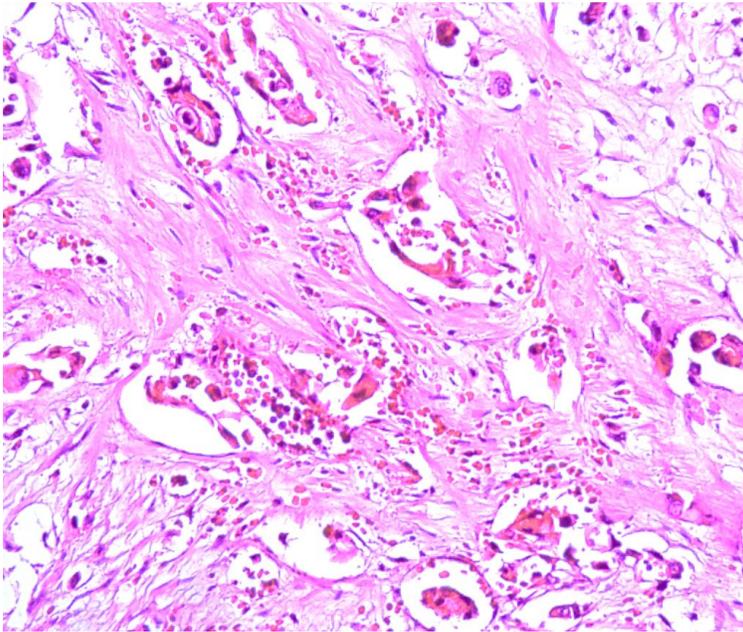


Figura 9. En esta fotomicrografía se muestran células tumorales dentro de luces venosas correspondiente a permeación linfovascular, fenómeno frecuente en el carcinoma micropapilar de colon.

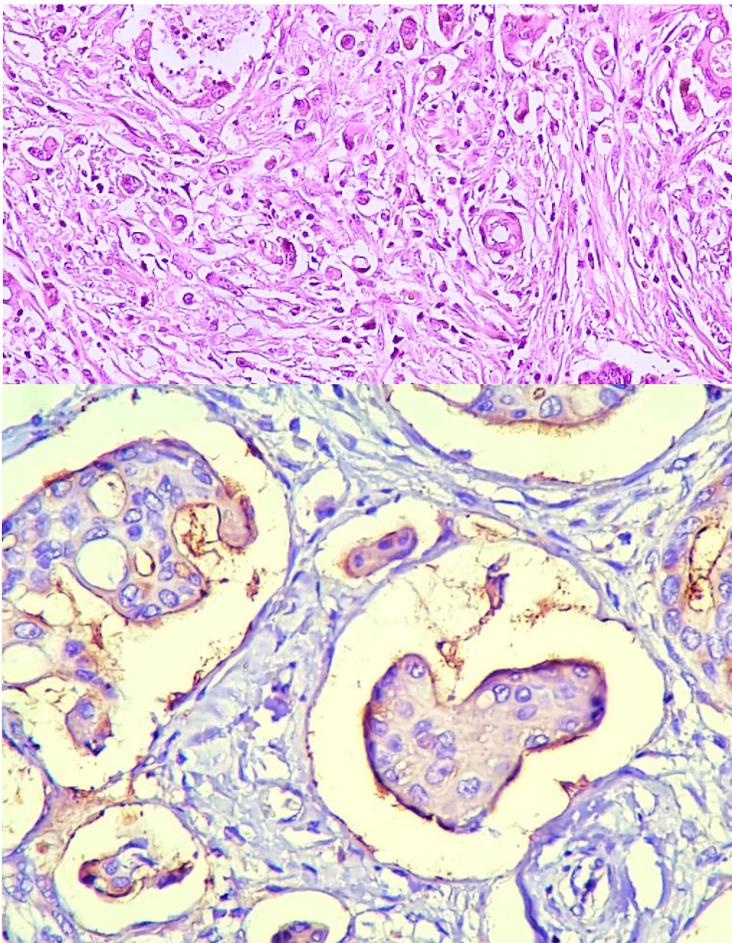


Figura 10. Imagen histológica la cual presenta numerosas células neoplásicas dispuestas individualmente o en nidos tumorales ≤ 4 células, por definición corresponde a gemación tumoral.

En el ángulo inferior izquierdo se encuentra una glándula neoplásica.



Figura 11. Fotomicrografía de reacción inmunoperoxidasa con MUC1 donde se observa expresión anormal en la superficie apical hacia el estroma adyacente.

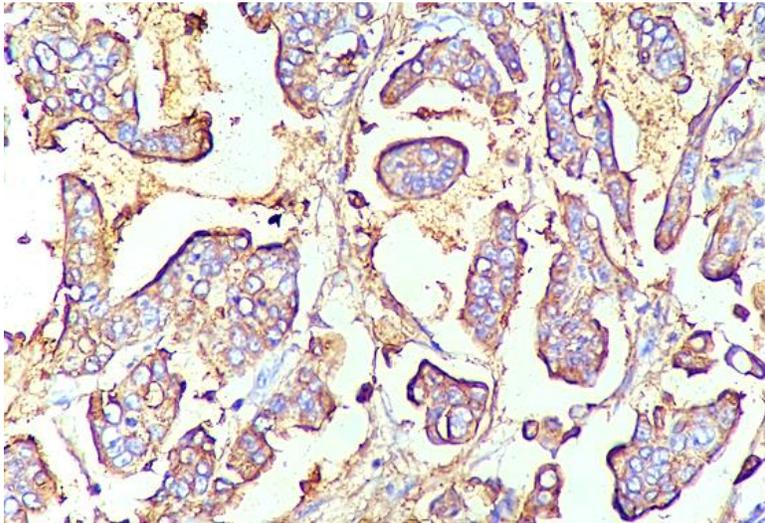


Figura 12. Inmunotinción con AME expresándose en la superficie externa de los nidos tumorales (polaridad inversa).

CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS ENTRE EL CARCINOMA MICROPAPILAR DE COLON Y EL ADENOCARCINOMA COLORRECTAL

Una vez confirmados los casos de carcinoma micropapilar de colon (CMP) por medio de inmunohistoquímica se procedió a comparar las características clínico-

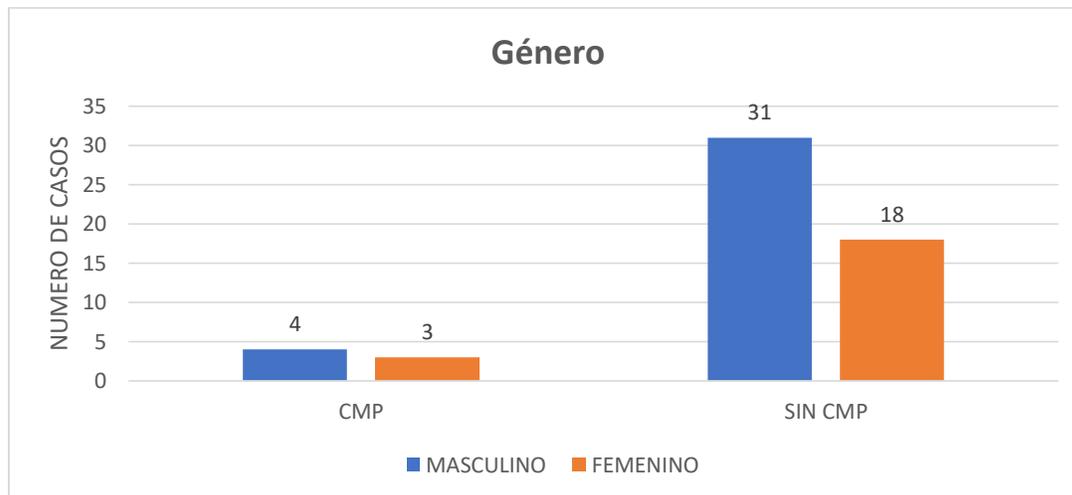


patológicas entre estos pacientes y el grupo de pacientes con adenocarcinoma colorrectal pero sin componente micropapilar.

La **edad promedio** en los pacientes con **CMP** fue de 58.2 ± 20 años, la mediana fue de 60 años, siendo la edad mínima comprendida de 21 años y la máxima de hasta 79 años. La **edad promedio** en el **adenocarcinoma colorrectal sin CMP** fue de 58.6 ± 12.1 años, la mediana de 59 años, la edad mínima fue de 27 años y la máxima de 84 años.

En la **figura 15** se observa que el **género** de mayor predominio en ambos grupos fue el masculino, en el grupo de CMP obtuvo el 57.1% (4 casos) y en el adenocarcinoma colorrectal sin CMP obtuvo el 63.3% (31 casos).

Figura 15. Distribución de género en el carcinoma micropapilar de colon y demás variantes de adenocarcinoma.

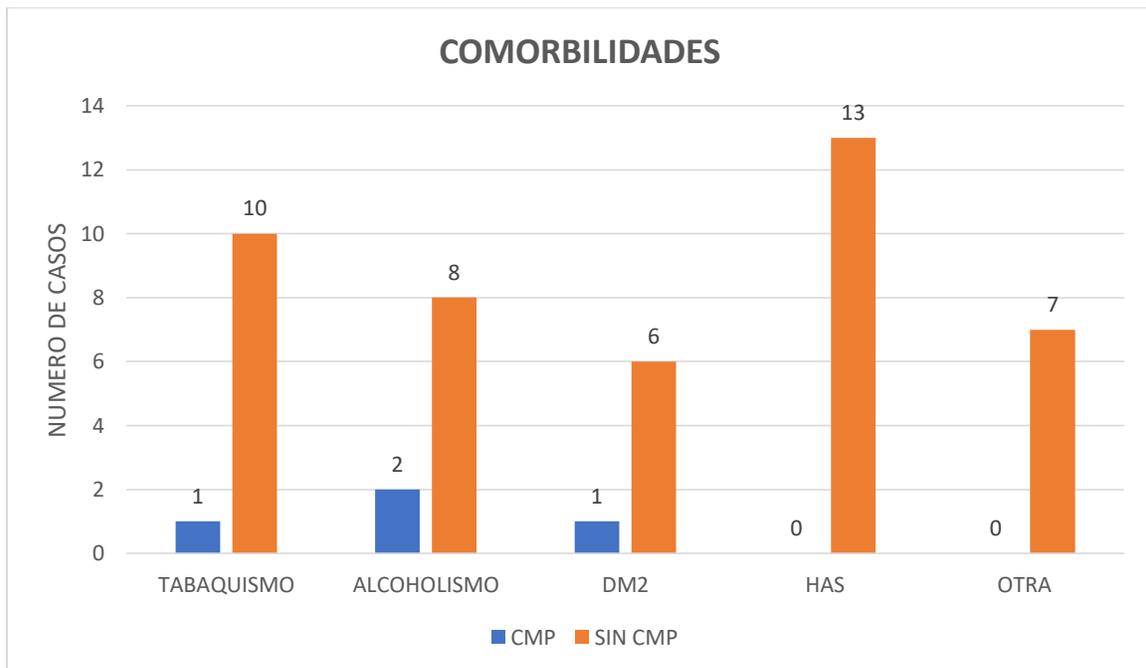


En la **figura 16** se ilustran las **comorbilidades** presentadas en forma comparativa entre los grupos de estudio, las enfermedades más frecuentes en el grupo de **adenocarcinoma colorrectal sin CMP** fueron la hipertensión arterial sistémica con 26.5% (13 casos), tabaquismo con 20.4% (10 casos), alcoholismo con 16.3% (8 casos), DM2 con 12.2% (6 casos) y otras comorbilidades con 16.3% (8 casos) cada una de las cuales se mostraron anteriormente en la **tabla**



7. En el grupo del **carcinoma micropapilar** la comorbilidad más frecuente fue el alcoholismo con 28.6% (2 casos), el tabaquismo y la DM2 tuvieron ambas el 14.3% (1 caso cada una), el resto de los pacientes no presentó alguna otra comorbilidad.

Figura 16. Comorbilidades entre el carcinoma micropapilar y otras variantes de adenocarcinoma colorrectal.

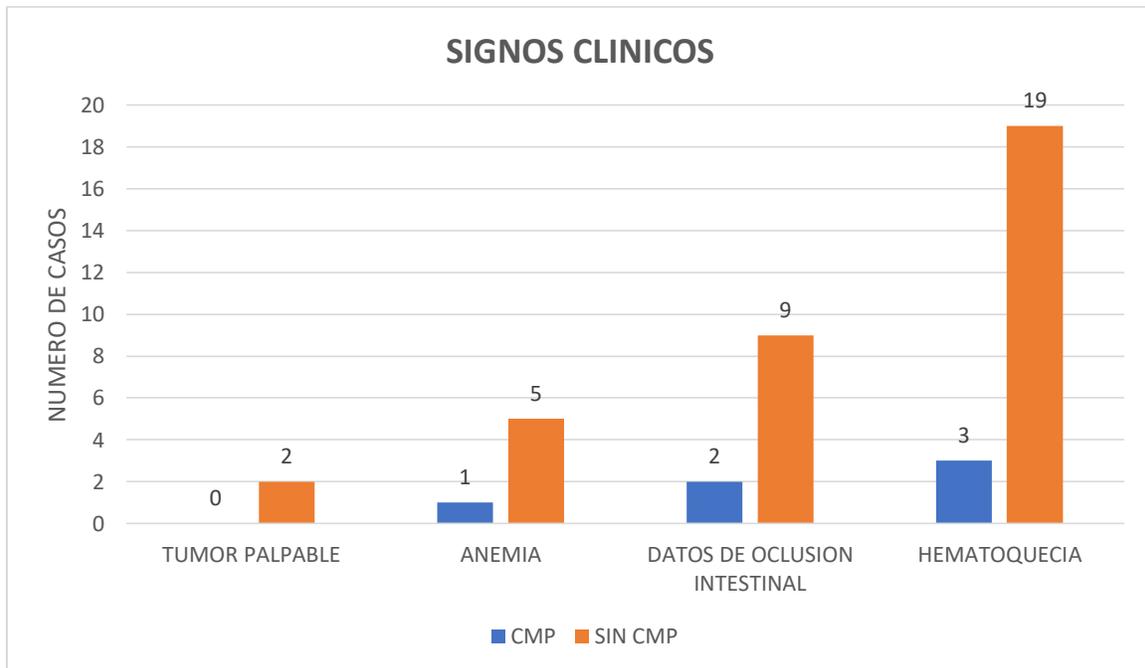


Dentro de los **signos clínicos** representados en la **figura 17**, el de mayor frecuencia dentro del **carcinoma micropapilar** (CMP) de colon fue la hematoquecia representando el 42.9 % (3 casos), después la oclusión intestinal con 28.6% (2 casos) y la anemia con 14.3% (1 caso). En el grupo **sin CMP** los signos clínicos más frecuentes fueron la hematoquecia con 38.8% (19 casos), la



oclusión intestinal con 18.4% (9 casos), anemia con 10.2% (5 casos) y el tumor palpable a la exploración física con 4.1% (2 casos).

Figura 17. Signos clínicos presentados en el carcinoma micropapilar y demás variantes del adenocarcinoma colorrectal.

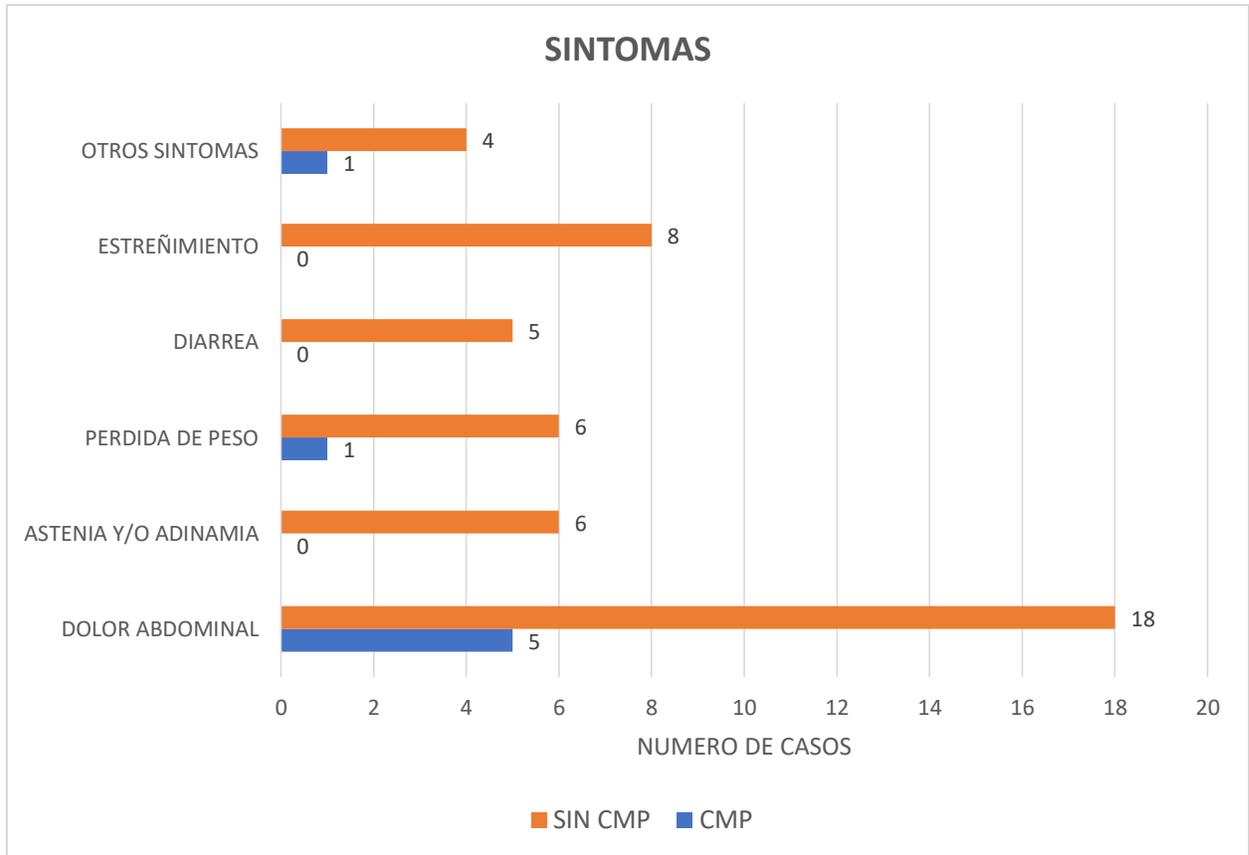


Los **síntomas** más frecuentes (ilustrados en la **figura 18**) en el **carcinoma micropapilar de colon** fueron el dolor abdominal con 71.4% (5 casos), pérdida de peso con 14.3% (1 caso) y por último en la sección de "otros síntomas" tenemos únicamente a la dispepsia representado el 14.3% (1 caso).

En el grupo **sin CMP** los síntomas más frecuentes fueron la hematoquecia con 38.8% (19 casos), el dolor abdominal con 36.6% (18 casos), estreñimiento con 16.3% (8 casos), pérdida de peso y astenia y/o adinamia obtuvieron ambos el 12.2% (6 casos) cada una, diarrea con 10.2% (5 casos); dentro del rubro de "otros síntomas" los cuales englobaron en su totalidad el 8.2 % de la población, tenemos la dispepsia con 6.1% (3 casos) y fiebre con 2% (1 caso).



Figura 18. Síntomas presentados en el carcinoma micropapilar y demás variantes de adenocarcinoma de colon.



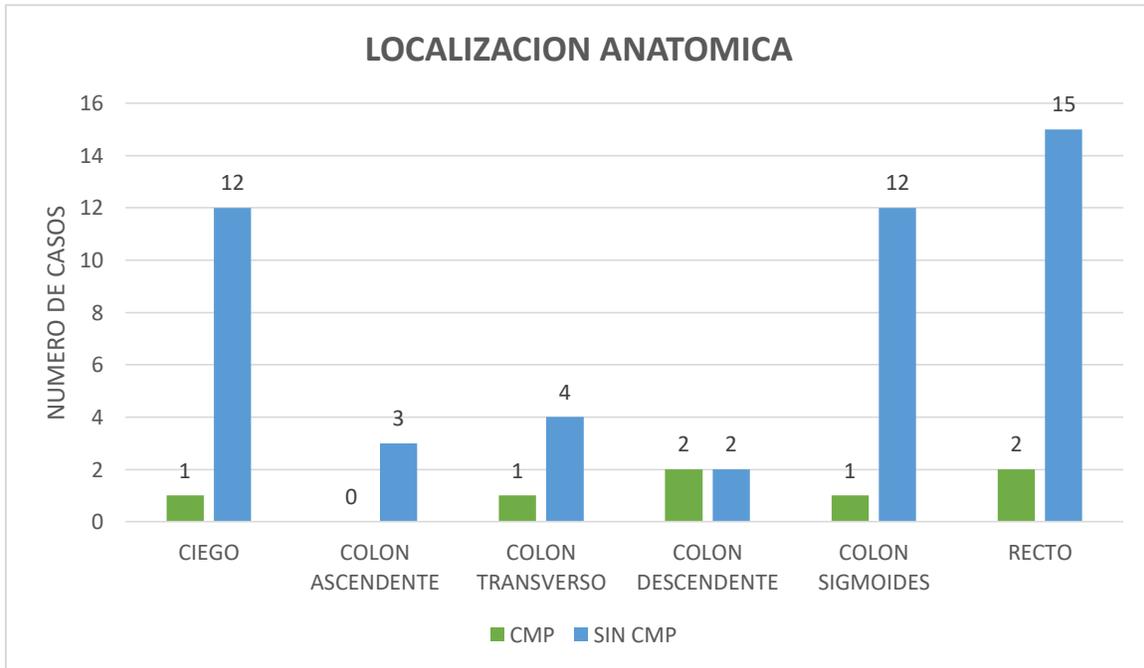
La localización anatómica más común en el **carcinoma micropapilar** (véase **figura 19**) fue el **colon izquierdo** con el 42.9% de los casos, específicamente la porción del colon descendente fue la más frecuente con 28.6% (2 casos) y después el colon sigmoides con 14.3% (1 caso); mientras que el recto y colon derecho correspondieron ambos al 28.6% de los casos (2 casos en recto, 1 caso en ciego y 1 caso en colon transverso).

En cuanto a las demás variantes del **adenocarcinoma colorrectal**, la porción anatómica más frecuente fue el **colon derecho** representado con el 38.8% de los casos, dentro de éste el segmento anatómico más común fue el ciego con 24.5% (12 casos), después colon transverso con 8.2% (4 casos) y el colon ascendente con 6.1% (3 casos). El recto representó el segundo lugar más frecuente con



30.6% (15 casos) y en último lugar el colon izquierdo con 28.6% de los casos dentro del cual el colon sigmoides tuvo el 24.5% de los casos (12 casos) y el colon descendente obtuvo el 4.1% de los casos (2 casos).

Figura 19. Segmentos anatómicos en donde se presentaron el carcinoma micropapilar y las demás variantes del adenocarcinoma de colon.



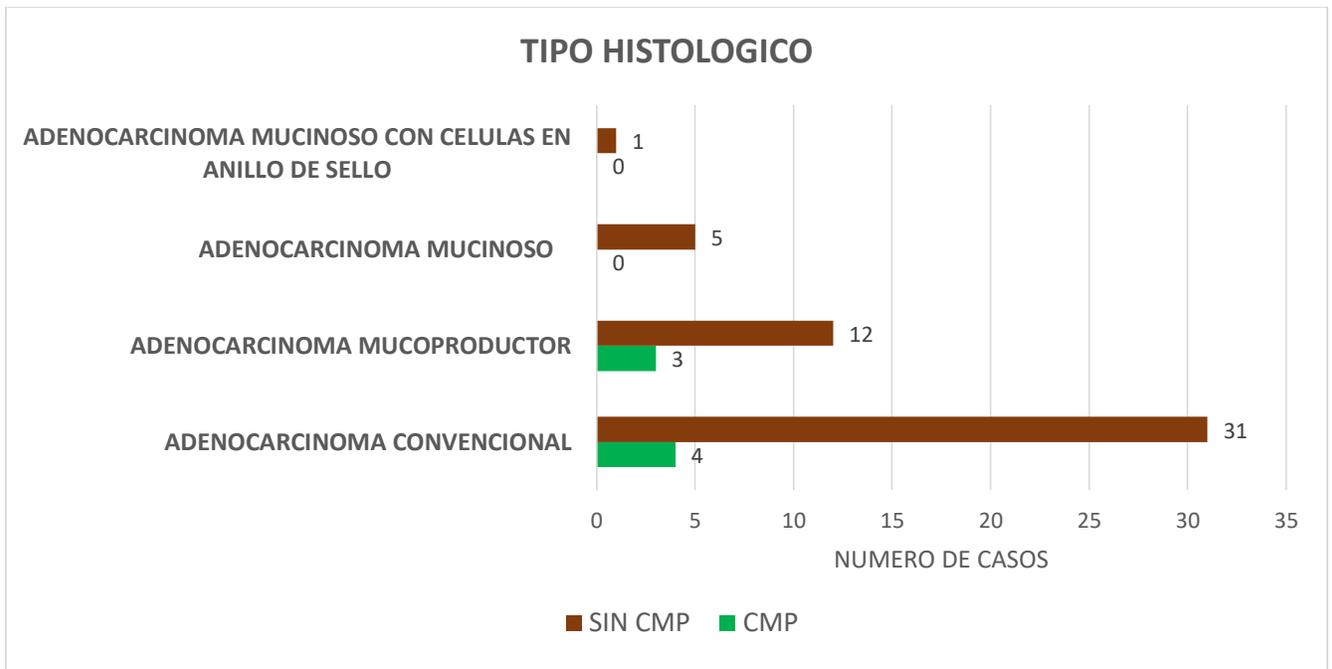
El **tamaño tumoral** tomando en cuenta el diámetro mayor de la neoplasia, en el **CMP** tuvo un promedio de 5.1 ± 2.4 cm, la mediana fue de 4 cm y la medida mínima comprendida fue de 3 cm y la máxima de hasta 9 cm. En el **adenocarcinoma colorrectal sin CMP** el promedio tumoral fue de 5.6 ± 2.9 cm, con una mediana de 5.5 cm, la medida mínima fue de 1.2 cm y la máxima de hasta 14 cm.

El **carcinoma micropapilar de colon** se encontró mayormente acompañado del adenocarcinoma convencional con 57.1% (4 casos) y en segundo lugar del adenocarcinoma mucoprodutor con 42.9% (3 casos). En el resto de las variantes del **adenocarcinoma colorrectal** se observó con mayor frecuencia el adenocarcinoma convencional con 63.3% (31 casos), seguido del



adenocarcinoma mucoprodutor con 24.5% (12 casos), el adenocarcinoma mucinoso con 10.2% (5 casos) y el adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello con 2% (1 caso), se ilustran en la **figura 20**.

Figura 20. Tipo histológico acompañante del carcinoma micropapilar de colon y demás variantes encontradas en el adenocarcinoma colorrectal.



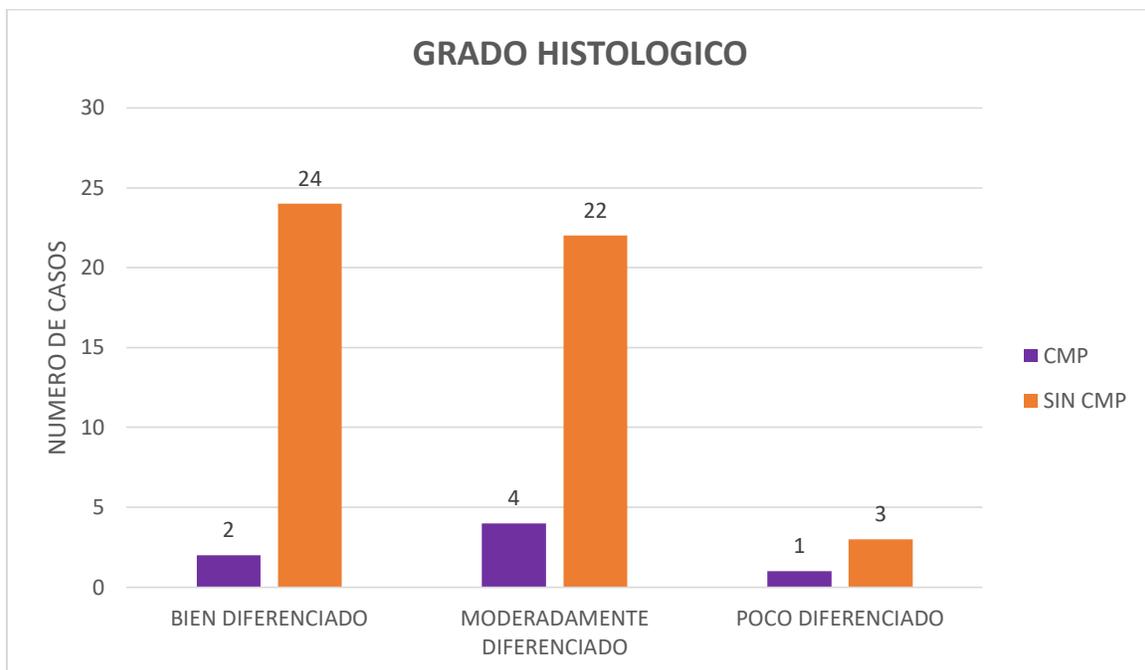
El **grado histológico (figura 21)** más frecuentemente encontrado en el **carcinoma micropapilar de colon** fue el grado 2 de la OMS o moderadamente diferenciado con 57.1% (4 casos), después fue el grado 1 o bien diferenciado con



28.6% (2 casos) y en último lugar el grado 3 o poco diferenciado con 14.3% (1 caso).

En el grupo del **adenocarcinoma colorrectal sin CMP**, el grado histológico más común fue el grado 1 o bien diferenciado con 49% (24 casos), enseguida el grado 2 o moderadamente diferenciado con 44.9% (22 casos) y el grado 3 o poco diferenciado obtuvo el 6.1% (3 casos).

Figura 21. Grado histológico encontrado entre el carcinoma micropapilar y demás variantes de adenocarcinoma colorrectal.

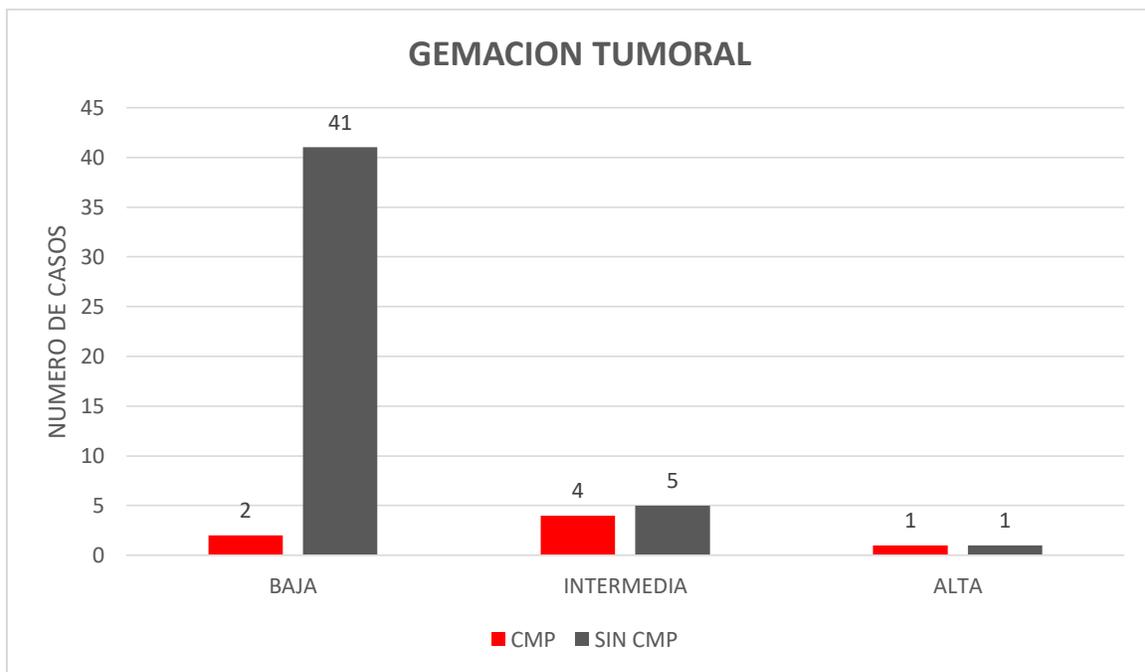


En la **figura 22** se representan los grados de **gemación tumoral** mayormente encontrados en el **CMP de colon**, la gemación intermedia fue la de mayor



frecuencia con 57.1% (4 casos), enseguida la gemación baja con 28.6% (2 casos) y en último la gemación alta con 14.3% (1 caso). En el caso del **adenocarcinoma colorrectal sin CMP**, la gemación tumoral más frecuente fue la gemación baja con 83.7% (41 casos), la gemación intermedia obtuvo el 14.3%(7 casos) y la gemación alta obtuvo el 2% (1 caso).

Figura 22. Grados de gemación tumoral en el carcinoma micropapilar y el resto de las variantes del adenocarcinoma colorrectal de la población de estudio.



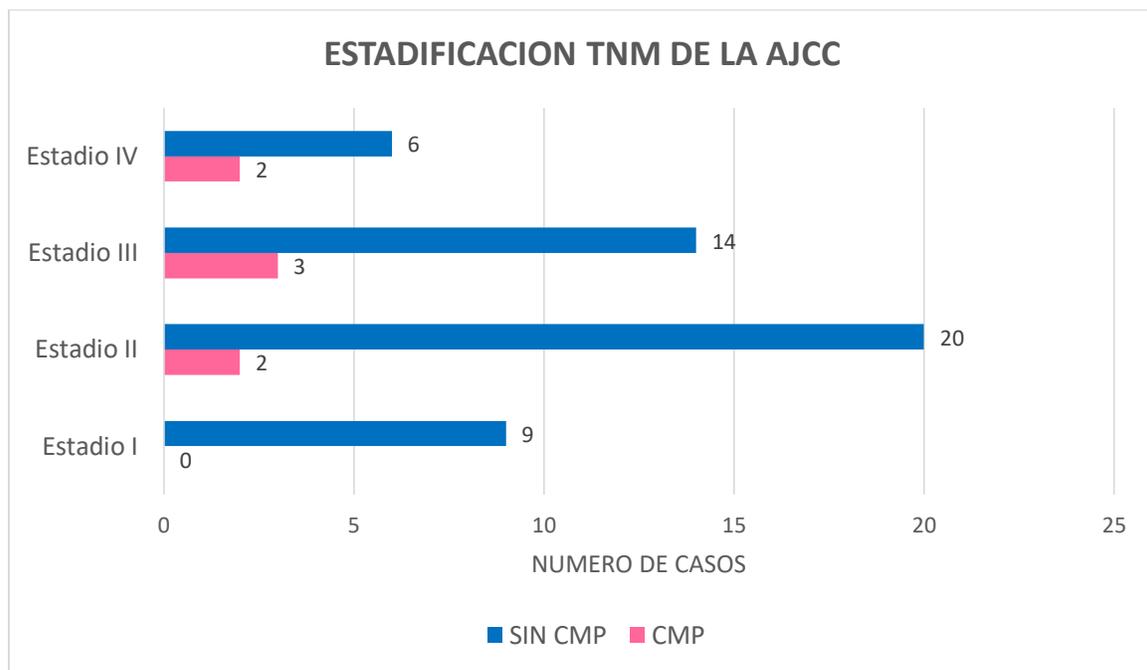
La **estadificación TNM** del cáncer colorrectal de acuerdo con la clasificación del "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) del año 2017, el estadio más



frecuentemente encontrado en el **carcinoma micropapilar** fue el estadio III con 42.8% (3 casos), después el estadio II (2 casos) y estadio IV (2 casos) ambos con 28.5%, no hubo pacientes con estadio 1.

En el grupo del **adenocarcinoma colorrectal sin CMP**, el estadiaje TNM más frecuentemente encontrado en orden descendente fue el estadio II con 40.8% (20 casos), el estadio III con 28.6% (14 casos), el estadio I con 18.4% (9 casos) y el estadio IV con 12.2% (6 casos). La **figura 23** ilustra lo anteriormente citado.

Figura 23. Estadificación TNM de acuerdo con la clasificación del AJCC (año 2017) del carcinoma micropapilar y demás variantes adenocarcinoma colorrectal de la población de estudio.



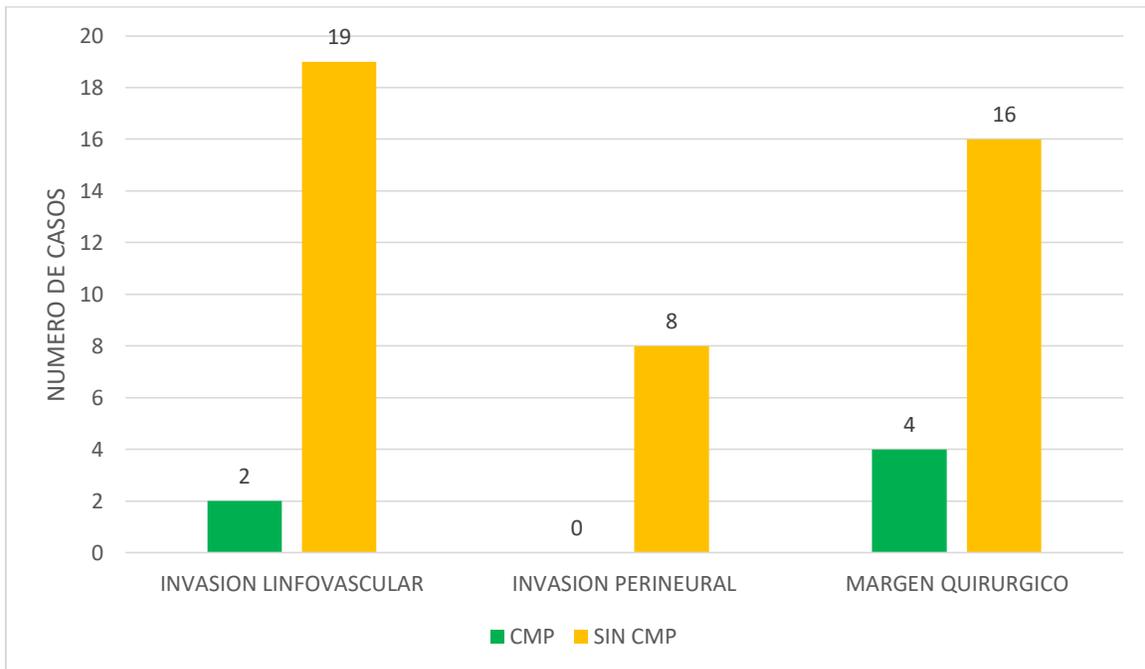
En la **figura 24** se representan otras variables histopatológicas de importancia, la **invasión linfovascular** en el CMP fue de 28.6% (2 casos), y en el



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

adenocarcinoma colorrectal sin CMP representó el 38.8% (19 casos). En cuanto a la **invasión perineural** no hubo casos en el CMP, pero en el adenocarcinoma colorrectal sin CMP representó el 16.3% (8 casos). El **margen quirúrgico afectado** en el CMP se presentó en 57.1% (4 casos), y en el adenocarcinoma colorrectal sin CMP obtuvo el 32.7% (16 casos).

Figura 24. Representación comparativa de la invasión linfovascular, invasión perineural y margen quirúrgico afectado entre el carcinoma micropapilar y las demás variantes del adenocarcinoma colorrectal.

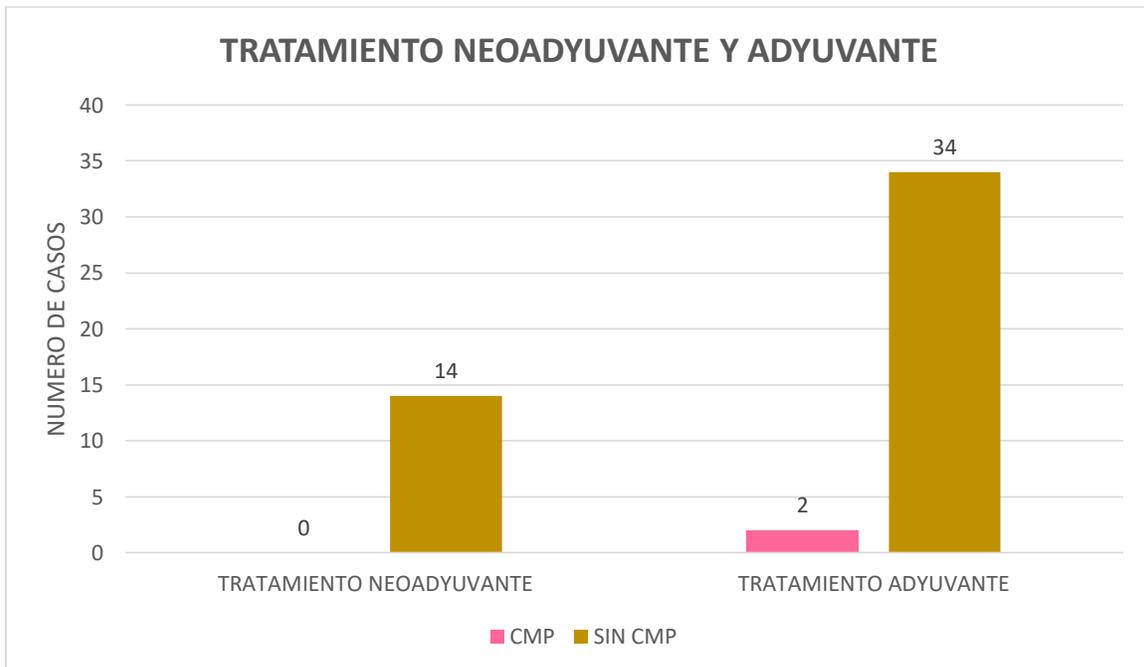




SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

En el grupo de pacientes con CMP no hubo pacientes con tratamiento neoadyuvante, pero en cuanto a la adyuvante solo el 28.6% (2 casos) de esta población la presentó. En el grupo de adenocarcinoma colorrectal, el tratamiento de neoadyuvancia fue de 28.6% (14 casos) y el tratamiento de adyuvancia fue de 69.4% (34 casos), en la **figura 25** se grafican estos datos.

Figura 25. Tratamiento neoadyuvante y adyuvancia presentado entre los casos del carcinoma micropapilar y el resto de los subtipos histológicos del adenocarcinoma colorrectal.

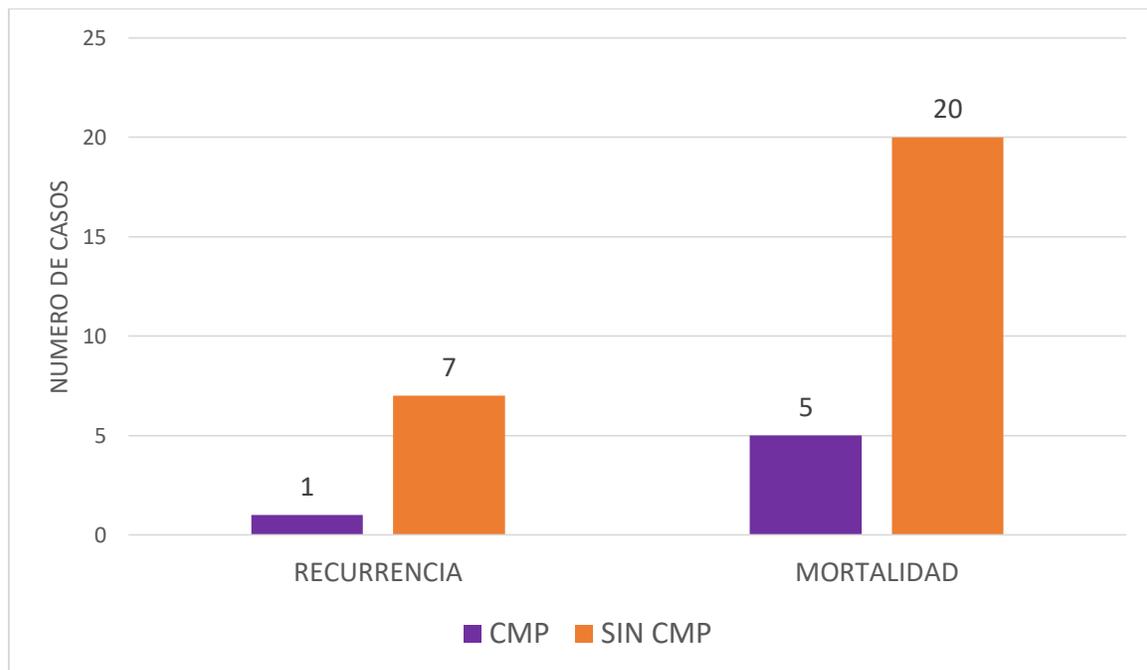




ANÁLISIS DE SOBREVIDA

En la **figura 26** se compara la recurrencia entre el CMP y el adenocarcinoma colorrectal sin CMP. El periodo total del seguimiento clínico de 56 pacientes abarcó desde 1 mes hasta 64 meses, con una mediana de 18 meses y un promedio de 23.6 ± 19.5 meses. Durante ese tiempo el **CMP** tuvo una **recurrencia** del 14.3% (1 caso) y **mortalidad** del 71.4% (5 casos). El grupo de pacientes con adenocarcinoma colorrectal sin CMP tuvo una recurrencia del 14.3% (7 casos) y una mortalidad del 40.8% (20 casos).

Figura 26. Recurrencia tumoral y mortalidad entre el carcinoma micropapilar y las demás variantes del adenocarcinoma colorrectal durante el periodo de seguimiento.

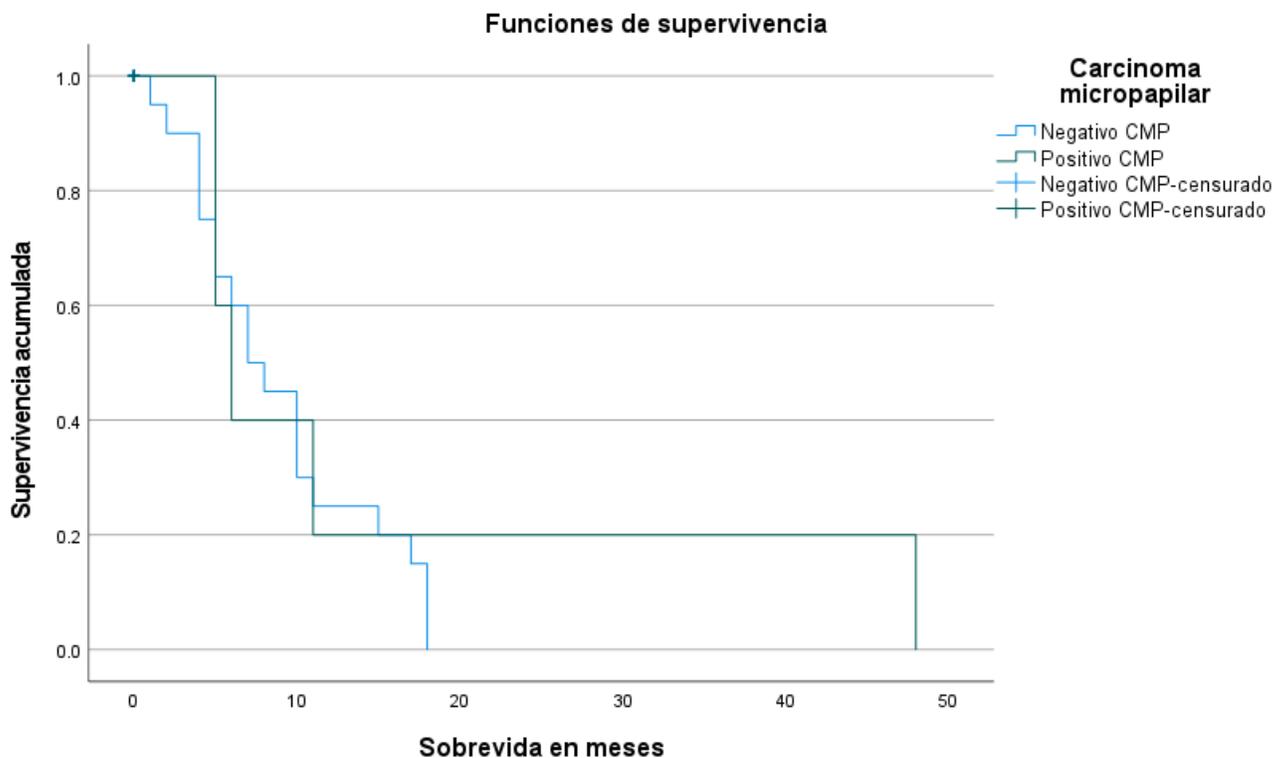




SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Se realizó la curva de Kaplan Meier (ver **figura 27**) donde se observa la sobrevida en el periodo comprendido en este estudio donde se compara el comportamiento de la mortalidad en ambos grupos de estudio, el cual como se observa es similar en ambos grupos, la prueba de Log Rank fue de 0.3 por lo cual no hubo asociación significativa entre las dos curvas de supervivencia.

Figura 27. Curva de Kaplan-Meier que muestra la sobrevida de los pacientes con CMP y sin CMP de colon.





ASOCIACION ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA

Por medio del programa SPSS se realizó el análisis de la prueba de chi cuadrada del carcinoma micropapilar de colon (CMP) con el resto de las variables clinicopatológicas, encontrando en este estudio únicamente **asociación clínicamente significativa con la gemación tumoral ($p=0.005$)**, tal como ilustra la **tabla 9**. Este resultado indica que es muy poco probable encontrar el CMP en pacientes con gemación tumoral baja ($p=0.001$); y en cambio se observó una mayor frecuencia de CMP relacionado a un grado mayor de gemación tumoral, en este caso de la gemación tumoral intermedia ($p=0.01$); sin embargo no hubo asociación clínicamente significativa en la gemación tumoral alta ($p=0.1$).

Tabla 9. Características clínico-patológicas relevantes entre el CMP y las demás variantes del adenocarcinoma colorrectal.

PARAMETRO	CASOS CON CMP	CASOS SIN CMP	R	Valor p
GENERO			0.7	0.7
Masculino	4 (57.1%)	31 (63.3%)		
Femenino	3 (42.9%)	18 (36.7%)		
PROMEDIO DE EDAD	58.1	57.8		
LOCALIZACION ANATOMICA			0.852	0.808
Ciego	1 (14.3%)	12 (24.5%)		
Colon ascendente	0	3 (6.1%)		
Colon transverso	1 (14.3%)	4 (8.2%)		
Colon descendente	2 (28.6%)	2 (4.1%)		
Sigmoides	1 (14.3%)	12 (24.5%)		
Recto	2 (28.6%)	15 (30.6%)		
TIPO HISTOLÓGICO			0.5	0.6
Adenocarcinoma convencional	4 (57.1%)	31 (63.3%)		
Adenocarcinoma mucoproducor	3 (42.9%)	12 (24.5%)		
Adenocarcinoma mucinoso	0	5 (10.2%)		
Adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello	0	1 (2%)		



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

GRADO HISTOLÓGICO			0.5	0.5
Bien diferenciado	2 (28.6%)	24 (49%)		
Moderadamente diferenciado	4 (57.1%)	22 (44.9%)		
Poco diferenciado	1 (14.3%)	3 (6.1%)		
ESTADIO TNM DE LA AJCC			0.2	0.3
Estadio I	0	9 (18.4%)		
Estadio II	2 (28.6%)	20 (40.8%)		
Estadio III	3 (42.9%)	14 (28.6%)		
Estadio IV	2 (28.6%)	6 (12.2%)		
PROMEDIO DEL TAMAÑO TUMORAL	5.6 cm	5.5 cm		
GEMACIÓN TUMORAL			0.012	0.005
Gemación baja	2 (28.6%)	41 (83.6%)	0.006	0.001
Gemación intermedia	4 (57.1%)	7 (14.2%)	0.008	0.017
Gemación alta	1 (14.3%)	1 (2%)	0.1	0.1
INVASION LINFOVASCULAR	2 (28.6%)	19 (38.8%)	0.5	0.6
INVASION PERINEURAL	0	8 (16.3%)	0.1	0.2
MARGEN QUIRÚRGICO AFECTADO	4 (57.1%)	16 (32.7%)	0.2	0.2
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	0	14 (28.6%)		
ADYUVANCIA	2 (28.6%)	34 (69.4%)		
RECURRENCIA	1 (14.3%)	7 (14.3%)	0.9	0.9
MORTALIDAD	5 (71.4%)	20 (40.8%)	0.1	0.2

Así mismo, se analizó también la asociación entre la proporción del carcinoma micropapilar de colon expresada en porcentaje, los valores fueron de 0 (pacientes sin CMP), 5, 10, 15 y 30% y el resto de las variables clínico-patológicas significativas representados en la **tabla 10**.



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Tabla 10. Características clinico-patológicas entre las diferentes proporciones del carcinoma micropapilar de colon y las diferentes variables estudiadas.

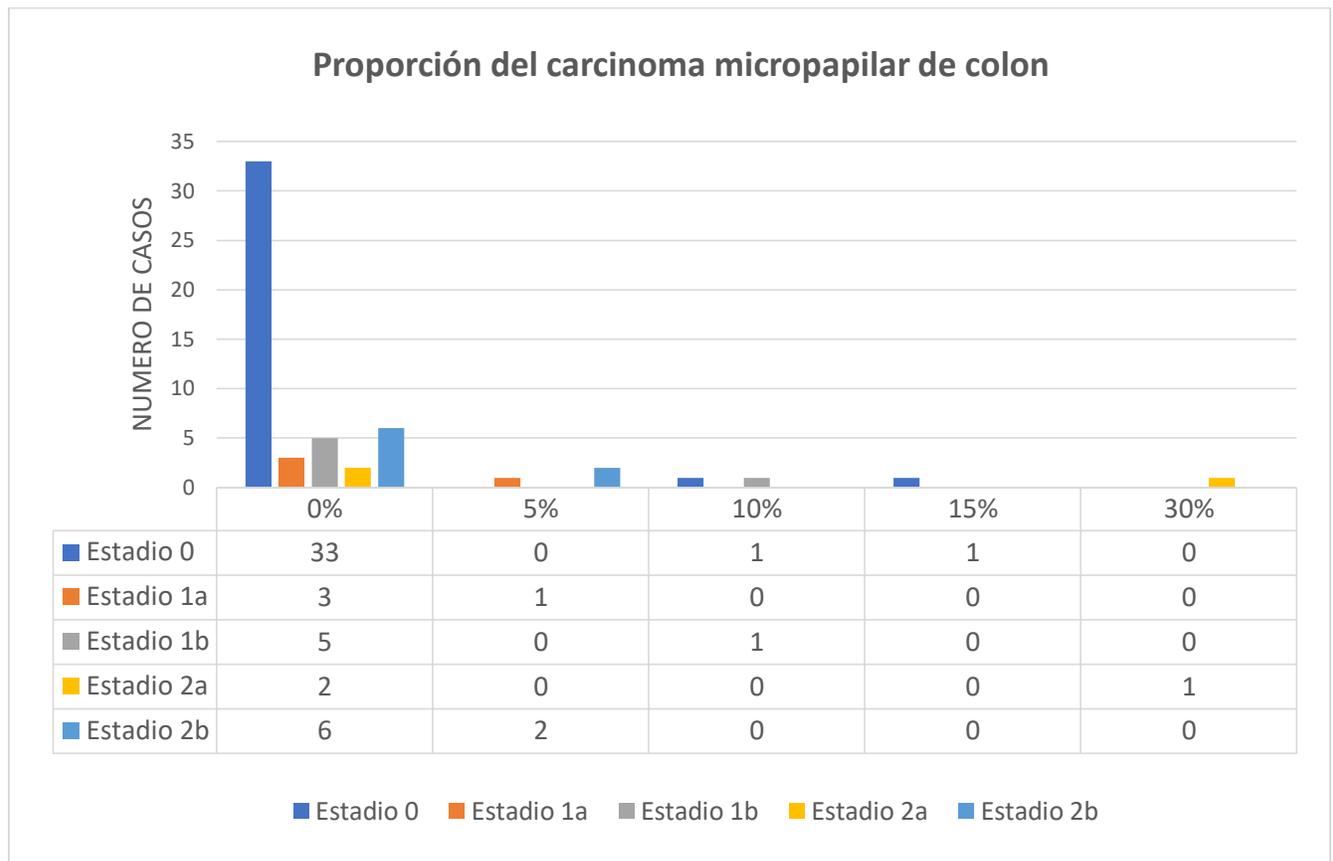
Variables clinico-patologicas asociadas a proporción de CMP en colon	Razón	Valor de <i>p</i>
GENERO	0.8	0.1
LOCALIZACION ANATOMICA	0.8	0.1
TIPO HISTOLÓGICO	0.6	0.7
GRADO HISTOLÓGICO	0.3	0.2
ESTADIO pT	0.4	0.1
ESTADIO pN	0.2	0.007
ESTADIO pM	0.4	0.1
ESTADIFICACION TNM	0.4	0.4
GEMACIÓN TUMORAL	0.1	0.014
INVASION LINFOVASCULAR	0.3	0.4
INVASION PERINEURAL	0.6	0.8
MARGEN QUIRÚRGICO AFECTADO	0.8	0.1
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	0.3	0.6
RECURRENCIA	0.8	0.8
MORTALIDAD	0.7	0.8

Dentro de los resultados obtenidos no se encontró una asociación clínicamente significativa entre la proporción del CMP y las variables anteriormente citadas, sin embargo se encontró **asociación clínicamente significativa entre la ausencia del CMP (proporción del 0%) con el estadio ganglionar ($p=0.007$) y la gemación tumoral ($p=0.01$)**, en los siguientes párrafos se aborda este punto.



En la **figura 28** se visualiza la cantidad de pacientes que se encontraron en cada estadio ganglionar de acuerdo con la proporción del CMP, donde se percibe que la mayoría de los pacientes sin CMP no presentan afectación ganglionar, ya que el 67.3% de los pacientes (33 casos) se clasificaron en el estadio ganglionar pN0 de manera significativa.

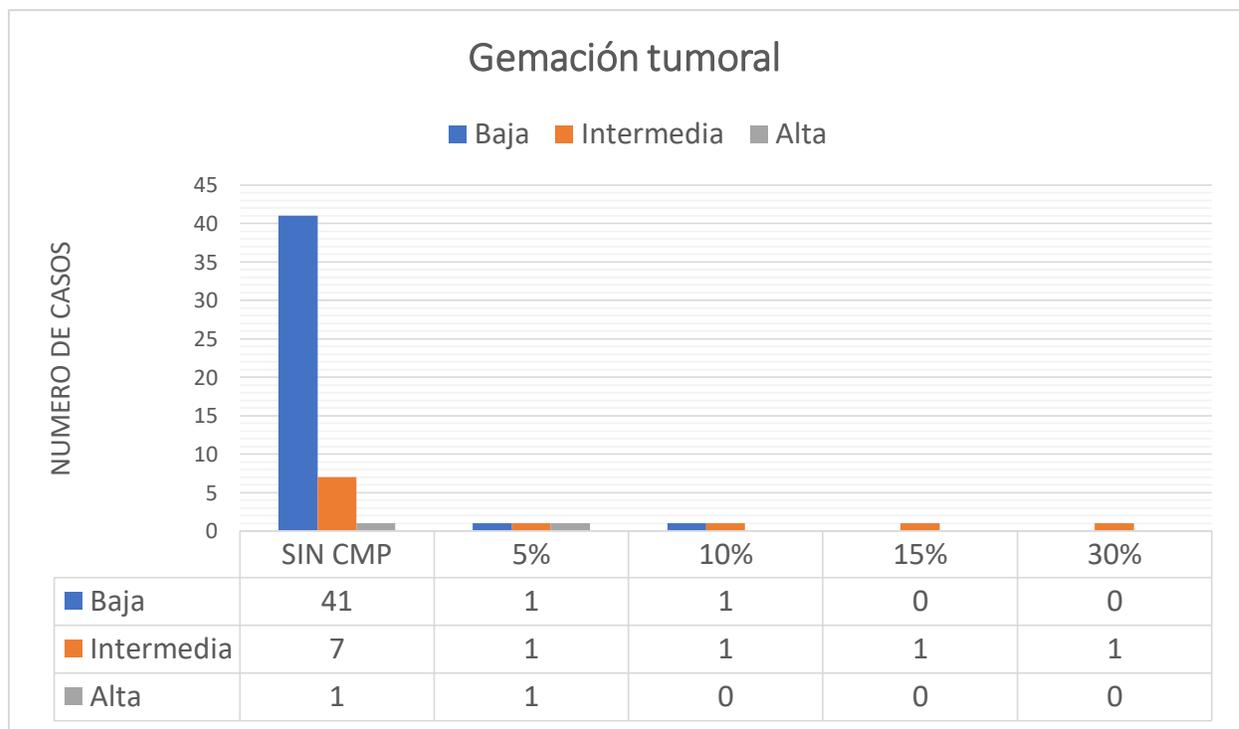
Figura 28. Relación entre la proporción tumoral del carcinoma micropapilar y el estadio ganglionar de acuerdo con la clasificación TNM de la AJCC del año 2017.





En la **figura 29** se muestran los hallazgos obtenidos entre **el grado de gemación tumoral y la proporción del componente micropapilar de colon**, donde se puede observar que la mayoría de los pacientes sin CMP presentan una gemación tumoral baja representando el 83.6% con 41 casos, mientras que la gemación tumoral intermedia obtuvo el 14.2% con 7 casos y la gemación tumoral alta obtuvo el 2% con 1 caso.

Figura 29. Relación entre el grado de gemación y la proporción tumorales del carcinoma micropapilar de colon.





IX. DISCUSIÓN.

En este estudio se logró identificar la presencia del carcinoma micropapilar de colon (CMP) en el 12.5% de la población de estudio, porcentaje similar a lo reportado en estudios previos que reportan una variación desde 9.4% al 19.1% (10, 15, 18). Aunque cabe señalar que éste es el primer estudio en el Servicio de Anatomía Patológica en donde se identifica y subsecuentemente se diagnostica esta variante del adenocarcinoma colorrectal, la cual se caracteriza por conferir en términos generales un peor pronóstico clínico.

Algunas de las características clínicas-patológicas de pacientes con CMP presentaron una frecuencia semejante a publicaciones previas (2, 7, 11, 12), tales como la edad (promedio de 58.2 años), el predominio del género masculino (57.1%), grado histológico más avanzado, la presentación principalmente en estadios clínicos avanzados (estadio III-IV) representando el 71.4% (5 casos), aunque llama la atención que en el caso de la invasión linfovascular la presencia de ésta fue poca, representado 28.5% (2 casos) a comparación de lo reportado en otras publicaciones donde tiene una variación del 40-70% en el CMP (12, 15, 18, 22).

Sin embargo, la única variable histopatológica que demostró **asociación estadísticamente significativa** ante la presencia del CMP de colon en este estudio fue la **gemación tumoral (p=0.005)**, la cual por sí misma se ha descrito como un factor pronóstico independiente similar a este subtipo histológico, con lo cual se rechaza la hipótesis nula. Los resultados señalan hacia una tendencia de los pacientes de presentar con mayor probabilidad CMP a grados mayores de gemación tumoral.

Probablemente esto puede ser explicado debido a una teoría de que, en realidad, la gemación tumoral, las células poco diferenciadas (CPD) y el carcinoma micropapilar forman parte del mismo fenómeno biológico solo que con un grado



SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

evolutivo diferente y en forma ascendente. Se ha reportado en algunos estudios que estas tres variables comparten características morfológicas e histoquímicamente similares, tales como la "polaridad inversa" y la presencia de la "transición epitelio-mesenquimal" que les confiere un mayor grado de invasión al estroma y por consiguiente un pronóstico clínico más agresivo (1, 17, 22, 23).

La diferencia entre estas tres características histopatológicas radica solo en el número de células que conforman los nidos tumorales, siendo hasta 4 células para la gemación tumoral, más de 5 células en las CPD pero sin la formación definida del espacio estromal de los nidos tumorales, y en el CMP los nidos tumorales son numerosos y presentan un espacio lacunar bien definido entre los nidos tumorales y el estroma (8). Sin embargo, han sido poco los estudios que se han publicado al respecto (1, 17, 22)., además de que los protocolos actuales sobre los reportes patológicos del adenocarcinoma colorrectal siguen considerándolos como elementos separados (8).

En este estudio tampoco hubo diferencias significativas en el pronóstico, tanto en la recurrencia como la mortalidad del CMP y el adenocarcinoma colorrectal usual, a diferencia de otros estudios en donde la mayoría de los pacientes han presentado una mayor mortalidad con este subtipo histológico (15, 18, 22). Esto puede ser consecuencia de la mortalidad elevada en ambos grupos donde el CMP obtuvo el 71.4% (5 casos) y el adenocarcinoma colorrectal del 40.8% (20 casos) de mortalidad.

En cuanto el análisis inmunohistoquímico, el antígeno de membrana epitelial y el MUC1 resultaron ser los marcadores más útiles en la detección de la "polaridad inversa" del carcinoma micropapilar de colon, hallazgo comparable a estudios previos (4, 25, 26).



Una de las limitaciones en esta investigación que pudo repercutir en la ausencia de otras asociaciones significativas con otras variables, es el hecho de que la muestra de CMP es pequeña (7 casos), lo cual a su vez puede deberse a otra serie de factores que disminuya su identificación histológica como el muestreo de la pieza quirúrgica llevado a cabo por el residente, presencia de artefacto de fragmentación o retracción, cortes gruesos en las laminillas o la presencia de inflamación peritumoral extensa. Y también a que se perdió la oportunidad de evaluar más laminillas debido a la disponibilidad variable de los expedientes clínicos al momento de solicitarlos.

X. CONCLUSIONES

Se rechaza la hipótesis nula al demostrar la asociación estadísticamente significativa del carcinoma micropapilar de colon con un factor pronóstico independiente reconocido, la gemación tumoral, relacionado a su vez con un pronóstico desfavorable en la sobrevivencia de los pacientes.

Por lo cual informar sobre la presencia del carcinoma micropapilar de colon es muy importante para el adecuado tratamiento y seguimiento clínico de los pacientes. Los resultados demuestran que el pronóstico adverso no depende de la proporción tumoral del carcinoma micropapilar de colon sino a su sola presencia en el tejido evaluado.

Sin embargo, es necesario la realización de más estudios prospectivos a largo plazo con un mayor número de casos que provean la suficiente información sobre el comportamiento clínico de esta variante en diversos escenarios clínicos, así como también determinar y reafirmar la asociación biológica y molecular entre la gemación tumoral, los grupos celulares poco diferenciados y el carcinoma micropapilar de colon que puede conllevar a mejorar el papel pronóstico de estas variables en estudios subsecuentes.



XI. BIBLIOGRAFÍA.

1. Barresi y col. Micropapillary pattern and poorly differentiated clusters represent the same biological phenomenon in colorectal cancer. *Am J Clin Pathol* September 2014;142:375-383.
2. Guo y col. Colorectal cancer with invasive micropapillary components (IMPCs) shows high lymph node metastasis and a poor prognosis: A retrospective clinical study. *Medicine* (2020) 99:21
3. Kuroda y col. Colon cancer with micropapillary carcinoma component: a clinicopathologic study of 9 cases. *Pol J Pathol* 2017; 68 (2): 102-108.
4. Cserni. Reversed polarity of the glandular epithelial cells in micropapillary carcinoma of the large intestine and the EMA/MUC1 immunostain. *Pathology* (October 2014) 46(6), pp. 527–532.
5. Remo y col. Review: Morfology and molecular features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes. *Cancers* 2019, 11, 1036.
6. Miyaoka Youichi y col. Primary micropapillary carcinoma of the colon with submucosal invasion: A case report. *Endoscopy International Open* 2016; 04: E744–E747.
7. M Verdu´ y col. Clinicopathological and molecular characterization of colorectal micropapillary carcinoma. *Modern Pathology* (2011) 24, 729–738.
8. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. 5th edition, June 2019.
9. González y col. Micropapillary colorectal carcinoma: Clinical, pathological, and molecular properties, including evidence of epithelial-mesenchymal transition. *Histopathology*. 2017 January ; 70(2): 223–231.
10. Vyas y col. Glucose Metabolic Reprogramming and Cell Proliferation Arrest in Colorectal Micropapillary Carcinoma. *Gastroenterol Res*. 2019;12(3):128-134.



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

11. Wen y col. Invasive Micropapillary Carcinoma of the Colon: Distinct Morphology and Aggressive Behavior *Int J Clin Exp Pathol* (2008) 1, 457-460.
12. L. S. Lino-Silva y col. Colonic micropapillary carcinoma, a recently recognized subtype associated with histological adverse factors: clinicopathological analysis of 15 cases. 2012 *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 14, e567–e572.
13. L.S. Lino-Silva y R.A. Salcedo-Hernández: Carcinoma rectal micropapilar. Un caso inusual. *Gaceta Médica de México*. 2011;147:432-6.
14. M.-J. Kim y col. Invasive colorectal micropapillary carcinoma: an aggressive variant of adenocarcinoma. *Human Pathology* (2006) 37, 809–815.
15. J. -S. Pyo y col. The clinicopathological significance of micropapillary pattern in colorectal cancers *Human Pathology* (2018) 77, 159–165.
16. Guzińska-Ustymowicz K y col. Invasive micropapillary carcinoma: A distinct type of adenocarcinomas in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2014 April 28; 20(16): 4597-4606.
17. HJ Lee y col. Colorectal micropapillary carcinomas are associated with poor prognosis and enriched in markers of stem cells. *Modern Pathology* (2013) 26, 1123–1131.
18. Jakubowska y col: Invasive micropapillary component and its clinicohistopathological significance in patients with colorectal cancer. *Oncology letters* 12: 1154-1158, 2016.
19. T. Hattori y col. Case report. Pure invasive micropapillary carcinoma of the esophagogastric junction with lymph nodes and liver metastasis. *Pathology International* 2016.
20. Otsubo y col. Case report. A juvenil Case of Pulmonary Lymphangitic Carcinomatosis Caused by Sigmoid Colon Cancer with a Component of Micropapillary Carcinoma. *Intern Med* 50: 2361-2365, 2011.



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

21. Hisamori y col. Rapid Progression of Submucosal Invasive Micropapillary Carcinoma of the Colon in Progressive Systemic Sclerosis: Report of a Case. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(6).
22. B Haupt y col. Colorectal adenocarcinoma with micropapillary pattern and its association with lymph node metástasis. *Modern Pathology* (2007) 20, 729–733.
23. Zhan y col. Tumor Budding, Micropapillary Pattern, and Polyploidy Giant Cancer Cells in Colorectal Cancer: Current Status and Future Prospects, Review Article. *Stem Cells International* Volume 2016, Article ID 4810734, 8 páginas.
24. Hong M, et al. Biological Nature of Poorly Differentiated Clusters in Colorectal Adenocarcinomas Share Biological Similarities with Micropapillary Patterns as well as Tumor Buds *J Korean Med Sci* 2017; 32: 1595-1602.
25. R. J. Taliano y col. Immunohistochemistry of colorectal carcinoma: current practice and evolving applications. *Human Pathology* (2013) 44, 151–163.
26. Kuroda. Invasive micropapillary carcinoma of the colon: an immunohistochemical study. *Med Mol Morphol* (2007) 40:226–230.



SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

XII. ANEXO.

Hoja de recolección de datos.

Iniciales: _____ Edad: _____

Sexo: Femenino () Masculino ()

Comorbilidad. Diabetes mellitus () Hipertensión arterial ()
Neoplasias malignas () Tabaquismo () Alcoholismo ()
Otros _____

Signos: Anemia () Pérdida de peso () Sangre oculta en heces ()

Síntomas: Dolor abdominal () Diarrea () Estreñimiento ()
Rectorragia () Fatiga ()

Niveles séricos de marcadores tumorales. ACE _____ CA 19-9 _____

Tamaño del tumor: _____ cm

Localización anatómica del tumor:

Ciego () Colon ascendente () Colon transverso ()
Colon descendente () Recto ()

Grado histológico:

G1. Bien diferenciado () G2 Moderadamente diferenciado
()
G3 Poco diferenciado () G4 Indiferenciado ()

Invasión linfovascular: Presente () Ausente ()

Invasión perineural: Presente () Ausente ()

Tratamiento neoadyuvante: Presente () Ausente ()

Criterios histológicos de carcinoma micropapilar invasor: (Sí) (No)

Estudio de inmunoperoxidasa positivo para:

EMA () MUC1 () CD10 () Ninguno ()

...Continúa en siguiente página...



Descriptores de TNM

Tumor primario (pT)	Ganglios linfáticos regionales (pN)	Metástasis a distancia (pM) (requerido solo si se confirma patológicamente en este caso)
<p>___ pTX: no se puede evaluar el tumor primario</p> <p>___ pT0: No hay evidencia de tumor primario</p> <p>___ pTis: carcinoma in situ, carcinoma intramucoso (afectación de la lámina propia sin extensión a través de la mucosa muscular)</p> <p>___ pT1: el tumor invade el submucosa (a través de la mucosa muscular, pero no en la musculatura propia)</p> <p>___ pT2: el tumor invade la musculatura propia</p> <p>___ pT3: el tumor invade a través de la musculatura propia en los tejidos pericorectales</p> <p>___ pT4: el tumor invade el peritoneo visceral o invade o se adhiere a un órgano o estructura adyacente</p> <p>___ pT4a: el tumor invade el peritoneo visceral (incluida la perforación gruesa del intestino a través del tumor y la invasión continua del tumor a través de áreas de inflamación de la superficie del peritoneo visceral)</p> <p>___ pT4b: el tumor invade directamente o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes</p>	<p>___ pNX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales</p> <p>___ pN0: no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales</p> <p>___ pN1: de uno a tres ganglios linfáticos regionales son positivos (tumor en los ganglios linfáticos que miden ≥ 0.2 mm), o cualquier número de depósitos tumorales está presente y todos los ganglios linfáticos identificables son negativos</p> <p>___ pN1a: un ganglio linfático regional es positivo</p> <p>___ pN1b: Dos o tres ganglios linfáticos regionales son positivos</p> <p>___ pN1c: Ningún ganglio linfático regional es positivo, pero hay depósitos de tumores en los tejidos subserosa, mesenterio o pericólico no peritoneal o perirrectal / mesorectal.</p> <p>___ pN2: cuatro o más ganglios linfáticos regionales son positivos</p> <p>___ pN2a: de cuatro a seis ganglios linfáticos regionales son positivos</p> <p>___ pN2b: Siete o más ganglios linfáticos regionales son positivos</p>	<p>___ pM1: se identifica metástasis en uno o más sitios u órganos distantes o metástasis peritoneal</p> <p>___ pM1a: la metástasis en un sitio u órgano se identifica sin metástasis peritoneal</p> <p>___ pM1b: se identifica metástasis en dos o más sitios u órganos sin metástasis peritoneal</p> <p>___ pM1c: la metástasis en la superficie peritoneal se identifica sola o con otro sitio u metástasis en los órganos</p>