

## PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE UN PÓLIPO CON ADENOCARCINOMA

### Introducción

La necesidad de una terapéutica adicional después de la resección endoscópica de un pólipo con adenocarcinoma se basa, principalmente, en criterios histológicos precisos que evalúen el riesgo de tumor residual y de metástasis ganglionar y, por tanto, determinar si la resección endoscópica es adecuada o si se recomienda cirugía adicional.

Este protocolo debe proporcionar toda la información histopatológica necesaria para la discusión en la reunión multidisciplinar de la Comisión de Tumores Digestivos.

La resección endoscópica de una lesión cancerosa precoz es curativa (sin riesgo de recurrencia o metástasis) si están presentes todos los siguientes criterios anatomopatológicos: ausencia de afectación de los márgenes de resección, bajo nivel de infiltración de la submucosa, tumor de bajo grado de malignidad, ausencia de émbolos vasculares, ausencia de células tumorales por delante del frente tumoral de invasión.

Ante la ausencia de algunos de estos criterios, existe un riesgo de recurrencia que debe evaluarse en la Comisión de Tumores Digestivos con todos los datos clínicos y endoscópicos, para guiar la ruta terapéutica. Los factores de riesgo más relevantes son: resección incompleta de cáncer infiltrante, tumor de alto grado de malignidad, presencia émbolos vasculares y un número significativo de células tumorales por delante del frente tumoral de invasión.

### Ámbito de aplicación

Se aplica a los pólipos colorrectales pTis / pT1 pediculados o planos, extirpados con fines curativos mediante polipectomía, mucosectomía o disección submucosa. También se aplica a las resecciones con fórceps de biopsia de pólipos pequeños, que no siempre pueden evaluar correctamente todos los criterios histológicos.

Cuando la resección (electrocoagulación excesiva, fragmentación de la lesión) o la inclusión de la lesión no son óptimos, habrá dificultades en la interpretación de ciertos criterios, por lo que algunos criterios no podrán ser evaluados y se indicarán como “no evaluables”.

### Instrucciones para el endoscopista

En los pólipos pediculados, el endoscopista debe identificar el borde de resección, especialmente cuando el pedículo es corto, y marcarlo (aguja ...).

Las muestras de mucosectomía o disección submucosa deben ser extendidas, fijadas y marcadas en un soporte, en la sala de endoscopia, inmediatamente tras la resección (o extenderse en un casete entre dos espumas cuando son pequeñas resecciones). Esta técnica permite evitar deformaciones y pliegues y obtener una orientación óptima de las muestras que luego realizará el patólogo.

Una vez preparadas deben ser introducidas en solución de fijación (formol ...).

La pieza debe enviarse al laboratorio con un informe endoscópico detallado. La información mínima requerida es: localización, tamaño, forma del pólipo o lesión según la clasificación de París, técnica de resección, resección monobloque o fragmentada. La resección

monobloque (un fragmento) facilita la evaluación de los criterios histo-pronósticos y es la única que puede utilizarse para determinar si la resección es realmente completa o no.

### **Instrucciones para el Patólogo**

Para los pólipos pediculados, se realizarán cortes de sección sagital de acuerdo con el eje del pedículo y el pólipo se incluirá en su totalidad.

Para muestras de mucosectomía o disección de la mucosa, se harán cortes transversales de 2 a 3 mm de espesor en el eje más grande de la pieza. Se incluirá para análisis microscópico la pieza completa, con no más de 2 cortes por casete para preservar las orientaciones óptimas.

### **DEFINICIONES**

#### **Tipos de lesiones. Clasificación de Paris (Figura 1)**

- 0-I: Polipoidea
  - o 0-Ip: Pediculada
  - o 0-Is Sésil
  
- 0-II: Plana. No polipoidea y no excavada  
Las lesiones 0-II podrán tener extensión lateral (LST) granular (LST-G) o no granular (LST-NG)
  - o 0-IIa Plana elevada
  - o 0-IIb Plana no elevada
  - o 0-IIc Plana deprimida
  - o 0-IIa+IIc: Plana elevada + deprimida
  - o 0-IIc+IIz: Plana deprimida + elevada
  
- 0-III Ulcerada. No polipoidea y excavada

#### **Tipos de resección**

- Lesión polipoidea
  - o Pinza fría o caliente
  - o Asa fría o caliente
- Lesión plana sin datos de invasión profunda
  - o Mucosectomía
  - o Disección endoscópica submucosa

#### **Clasificaciones histológicas**

Este protocolo no se aplica a las lesiones tumorales puramente displásicas correspondientes a las categorías V2, V3, V4.1 de la Clasificación de Viena modificada. Se aplica a lesiones neoplásicas de alto grado no invasivas (V4.2, V4.3, V4.4) y carcinomas invasivos que invaden la submucosa (V5) correspondientes a los pTis y pT1 de la clasificación TNM (UICC, 2017- 8ª edición).

#### **1. Clasificación de Viena Modificada (2.002)**

La clasificación es la siguiente:

- V1: sin neoplasia
- V2: indefinida para neoplasia (displasia)
- V3: neoplasia intraepitelial (displasia) de bajo grado
- V4: neoplasia de alto grado:
  - o V4.1 displasia de alto grado
  - o V4.2 carcinoma in situ (no invasivo)
  - o V4.3 sospecha de carcinoma intramucoso.
  - o V4.4 carcinoma intramucoso
- V5: carcinoma infiltrante de la submucosa

## 2. Clasificación TNM (UICC 2017- 8ª edición)

- pTis: carcinoma in situ, correspondiente en el colon y el recto al adenocarcinoma intramucoso confinado a la lámina propia o dentro de la lámina mucosa, sin extensión tumoral a la submucosa.
- pT1: carcinoma que sobrepasa la muscular mucosa e infiltra la submucosa.

### Medición de los niveles de infiltración (figura 2)

- a) El nivel de infiltración de la submucosa, espesor de tumor, se mide desde la superficie profunda de la muscular mucosa hasta el frente de invasión tumoral
- o < 1.000 µm: el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos es casi nulo.
  - o Entre 1.000 y 2.000 µm: el riesgo es significativo (4 al 12%).
  - o ≥ 2.000 µm: el riesgo es muy elevado.

El umbral para determinar la ausencia de riesgo ganglionar es < 1.000 µm.

- b) El ancho de la infiltración submucosa, tamaño de tumor, se mide en el eje tumoral de mayor tamaño y es el ancho de su porción invasiva en la submucosa. Un ancho de la infiltración submucosa > 4.000 µm es un criterio asociado con un aumento significativo en el riesgo de ganglios linfáticos metastásicos.

Medir estos dos niveles de invasión no siempre es fácil, especialmente cuando la muestra es deficientemente orientada o plegada, o cuando la muscularis mucosa ya no se puede caracterizar debido a una infiltración masiva. En este caso, se especificará la medición de la altura general del carcinoma invasivo

### Nivel de infiltración Haggitt (figura 3)

La evaluación semicuantitativa de la altura de infiltración de acuerdo con los niveles de Haggitt se aplica a pólipos pediculados si son claramente visibles en histología un pedículo y un cuello.

El riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos es casi cero para niveles de infiltración 0, 1 y 2 (limitado a la cabeza del pólipo o extendido al cuello sin excederlo), y es significativo para los niveles de infiltración 3 y 4 (extendido debajo del pie en el pedículo o pie), y se estima en aproximadamente 15% y 27% respectivamente.

El nivel de infiltración 3 y con una altura de infiltración del pedículo  $< 3.000 \mu\text{m}$ , medida desde el cuello, se asocia con un bajo riesgo ganglionar.

### **Grado histológico (OMS 2010)**

El grado basado en la diferenciación se aplica únicamente a los adenocarcinomas colorrectales

#### a) Bajo grado:

- Bien diferenciados:  $> 95 \%$  de formaciones glandulares
- Moderadamente diferenciados: 50 a 95 % de formaciones glandulares

#### b) Alto grado

- Pobremente diferenciados:  $< 50 \%$  de formaciones glandulares

Los otros tipos histológicos tienen su propio grado:

- El carcinoma de células indiferenciadas ( $> 50 \%$  células indiferenciadas) y el adenocarcinoma micropapilar son de alto grado.
- El carcinoma medular y el adenocarcinoma mucinoso
  - Son de bajo grado si tienen fenotipo dMMR (deficient mismatch repair) detectable en inmunohistoquímica o MSI (con inestabilidad de microsatélites)
  - Son de alto grado si son del fenotipo pMMR (proficient mismatch repair) detectable en inmunohistoquímica o MSS (sin inestabilidad de microsatélites). Por lo tanto, el inmuno-fenotipado es esencial para todos los adenocarcinomas mucinosos y carcinomas indiferenciados o medulares.

Los tipos histológicos con alto riesgo de recurrencia son los pacientes con cáncer de alto grado: los adenocarcinomas con poca diferenciación, con células indiferenciadas, micropapilares y los adenocarcinomas mucinosos y medulares pMMR o MSS

### **Embolia vascular**

La presencia de embolia vascular (linfática o venosa) en la submucosa es un criterio pronóstico, tanto para el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos como para el riesgo de recidiva a largo plazo.

### **Gemación o Budding tumoral**

La gemación tumoral (budding tumoral) consiste en la presencia de células tumorales por delante del frente tumoral de invasión en forma de células cancerosas aisladas o pequeños grupos de células ( $< 5$  células).

Es un factor de riesgo independiente para metástasis en los ganglios linfáticos.

Debe distinguirse de ciertos subtipos histológicos (células indiferenciadas) y la fragmentación de las glándulas tumorales por inflamación aguda.

Se evalúa de acuerdo con las siguientes recomendaciones:

- Tinción de Hematoxilina-Eosina. No se recomienda la inmunohistoquímica (citoqueratina); puede ayudar a identificar brotes en casos difíciles.

- Contar en el frente de invasión el número de gemas tumorales en un solo campo, donde sean más numerosas, (método de "punto caliente"), con un objetivo de 20 aumentos (X 20) correspondiente a una superficie de 0,785 mm<sup>2</sup>.
- Expresar la cuantificación en tres grados
  - o Grado 1 (bd 1): < 5 gemas / campo X 20
  - o Grado 2 (bd 2): 5 a 9 gemas / campo X 20
  - o Grado 3 (bd 3): ≥ 10 yemas / campo X 20

Sólo los grados 2 y 3 se asocian con un riesgo significativo de metástasis en los ganglios linfáticos.

### **Márgenes de resección**

Los márgenes (profundo y laterales) se miden en µm o mm.

El margen profundo de exéresis se define por la medición entre el frente de invasión más profundo y la línea de escisión. Se recomienda un margen de tejido sano ≥ 1 mm (1.000 µm, incluida la zona de electrocoagulación) para definir la "resección completa" de cáncer (R0). Es importante establecer claramente si el margen de resección profundo está afectado por las células tumorales (R1 = margen de 0 mm), o si el margen de tejido sano está entre 0,1 y 0,9 mm, y luego especificar su medida exacta en µm. Un margen de resección profundo incompleto es una indicación de cirugía complementaria porque tiene un impacto en el riesgo de tumor residual, metástasis en los ganglios linfáticos y recurrencia.

Los márgenes de resección lateral también tienen un impacto en el riesgo de recurrencia de la enfermedad (adenomatoso o canceroso). Pero a menudo son accesibles para el tratamiento complementario endoscópico local. Deben evaluarse los márgenes laterales para detectar restos de adenoma o carcinoma.

## CLASIFICACIÓN DEL RIESGO DE TUMOR RESIDUAL, RECURRENCIA O METÁSTASIS GANGLIONAR LINFÁTICA

- **Riesgo bajo.** Cumple todos los siguientes criterios:
  - Bien o moderadamente diferenciado
  - Sésiles o planos
    - Altura de infiltración submucosa  $< 1.000 \mu\text{m}$  ( $< 1 \text{ mm}$ )
  - Pediculados:
    - Haggitt 0, 1 o 2
  - No embolia vascular
    - No linfática
    - No venosa
  - Ausencia de Gemación
  - Margen profundo  $\geq 1.000 \mu\text{m}$  (1 mm)
- **Riesgo intermedio.** Cumple alguno de los siguientes criterios
  - Sésiles o planos
    - Altura de infiltración submucosa  $1.000\text{-}1.999 \mu\text{m}$  (1-1,9 mm)
  - Pediculados:
    - Haggitt 3 con infiltración submucosa  $< 3.000 \mu\text{m}$  ( $< 3 \text{ mm}$ )
  - Gemación de bajo grado, grado 1
- **Riesgo alto.** Cumple alguno de los siguientes criterios
  - Pobremente diferenciado
  - Sésiles o planos:
    - Altura de infiltración submucosa  $\geq 2.000 \mu\text{m}$  ( $\geq 2 \text{ mm}$ ) o
    - No evaluable
  - Pediculados
    - Haggitt 3 con infiltración submucosa  $\geq 3.000 \mu\text{m}$  ( $\geq 3 \text{ mm}$ )
    - Haggitt 4 o
    - No evaluable
  - Ancho de la infiltración submucosa  $> 4.000 \mu\text{m}$  ( $> 4 \text{ mm}$ )
  - Embolia vascular
    - Linfática, y/o
    - Venosa
  - Gemación de alto grado, grados 2 y 3
  - Margen profundo
    - $< 1.000 \mu\text{m}$  (1 mm) o
    - Afectado o
    - No evaluable
  - Margen lateral
    - $< 1.000 \mu\text{m}$  (1 mm) o
    - Afectado o
    - No evaluable

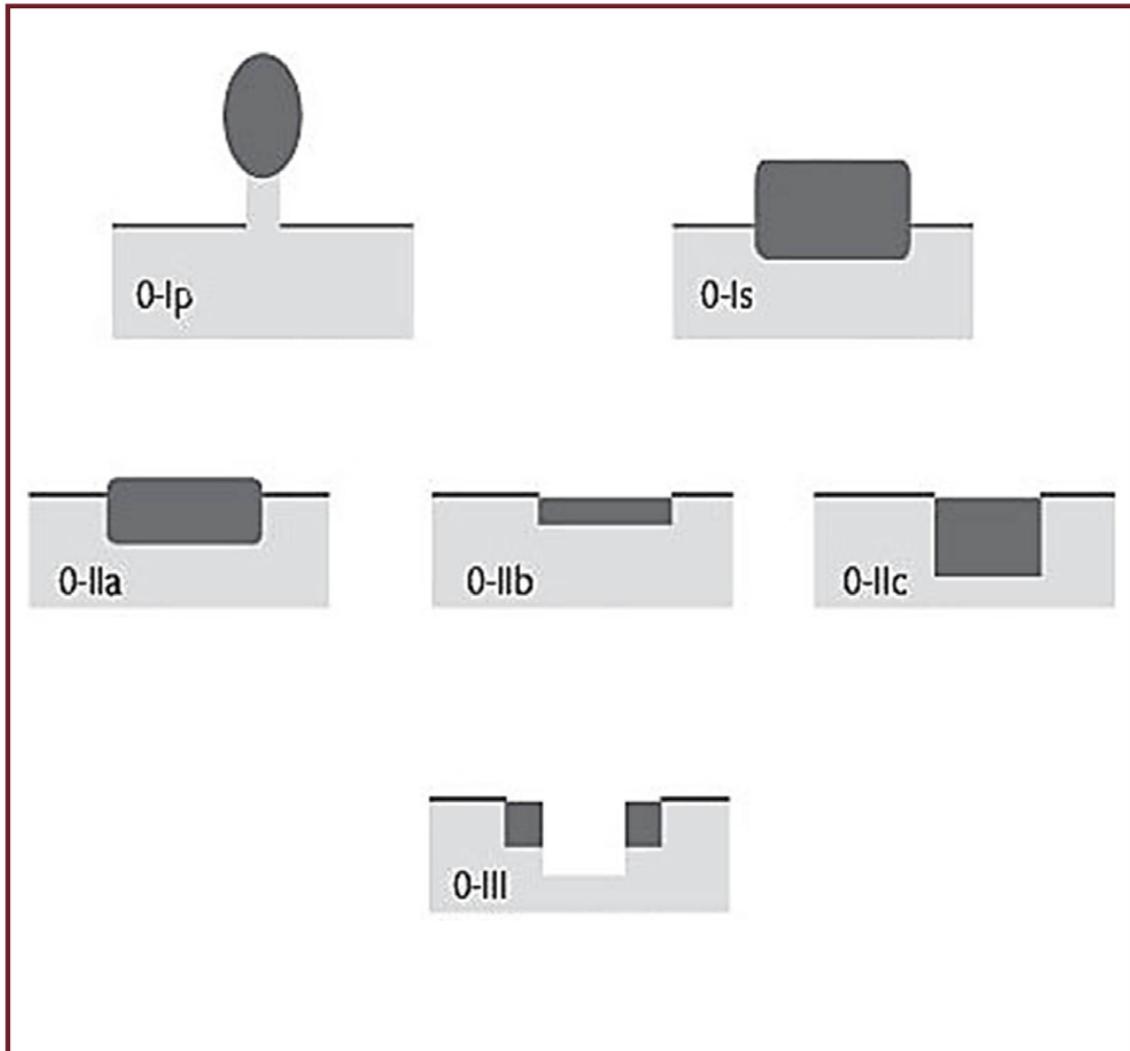
## **TOMA DE DECISIÓN**

- Riesgo bajo
  - Vigilancia
    - Endoscópica.
      - Seguir intervalos de colon operado: colonoscopia al año, cuarto año y posteriormente cada 5 años si otros hallazgos no indican acortar tiempos.
    - No precisa de otros estudios
  
- Riesgo intermedio
  - Comisión tumores digestivos. Evaluación según protocolo de CCR  
Posibles decisiones:
    - Vigilancia intensiva (3 meses -6 meses-1 año)
      - Endoscópica
      - Radiológica (TC, ...)
      - Analítica (CEA)
    - Cirugía
  
- Riesgo alto
  - Comisión de tumores digestivos. Evaluación según protocolo de CCR  
Posibles decisiones
    - Vigilancia intensiva (3meses - 6 meses - 1 año)
      - Endoscópica
        - Completar / ampliar resección si estuviera indicado
      - Radiológica (TC, ...)
      - Analítica (CEA)
    - Cirugía

## Bibliografía

- 1.- Selves J, Terris B, Cazals-Hatem D, Fléjou JC. Guidelines for the management of malignant colo-rectal polyps (pTis and pT1) treated by endoscopic resection. *Ann Pathol.* 2018;38:331-7.
- 2.- Saitoh Y, Inaba Y, Sasaki T, Sugiyama R, Sukegawa R, Fujiya M. Management of colorectal T1 carcinoma treated by endoscopic resection. *Digestive Endoscopy* 2016;28:324-9.
- 3.- Bartel MJ, Brahmabhatt BS, Wallace MB. Management of colorectal T1 carcinoma treated by endoscopic resection from the Western perspective. *Digestive Endoscopy* 2016;28:330-41.
- 4.- Antonelli G, Berardi G, Rampioni Vinciguerra GC, Brescia A, Ruggeri M, Mercantini P, Corleto VD, D'Ambra G, Pillozzi E, Hassan C, Angeletti S, Di Giulio E. Clinical management of endoscopically resected pT1 colorectal cancer. *Endoscopy International Open* 2018;06:E1462-9.
- 5.- Hassan C, Wysocki PT, Fuccio L, Seufferlein T, Dinis-Ribeiro M, Brandão C, Regula J, Frazzoni L, Pellise M, Alfieri S, Dekker E, Jover R, Rosati R, Senore C, Spada C, Gralnek I, Dumonceau JM, van Hooft JE, van Cutsem E, Ponchon T. Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline. *Endoscopy* 2019;51:266-77.

**Figura 1. Clasificación de Paris**



0-Ip: Pediculada

0-Is Sésil

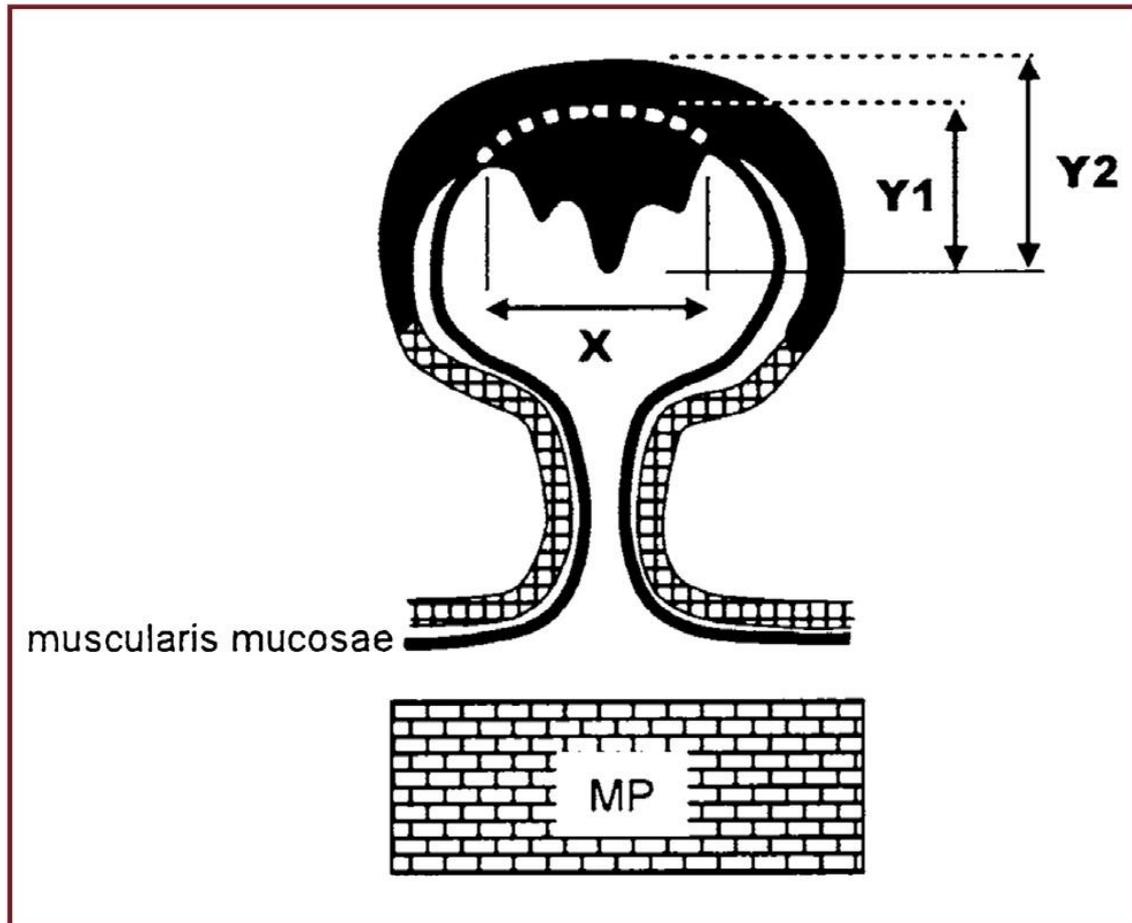
0-IIa Plana elevada

0-IIb Plana no elevada

0-IIc Plana deprimida

0-III Excavada o Ulcerada

**Figura 2. Medición de la extensión de la invasión en la capa submucosa.**

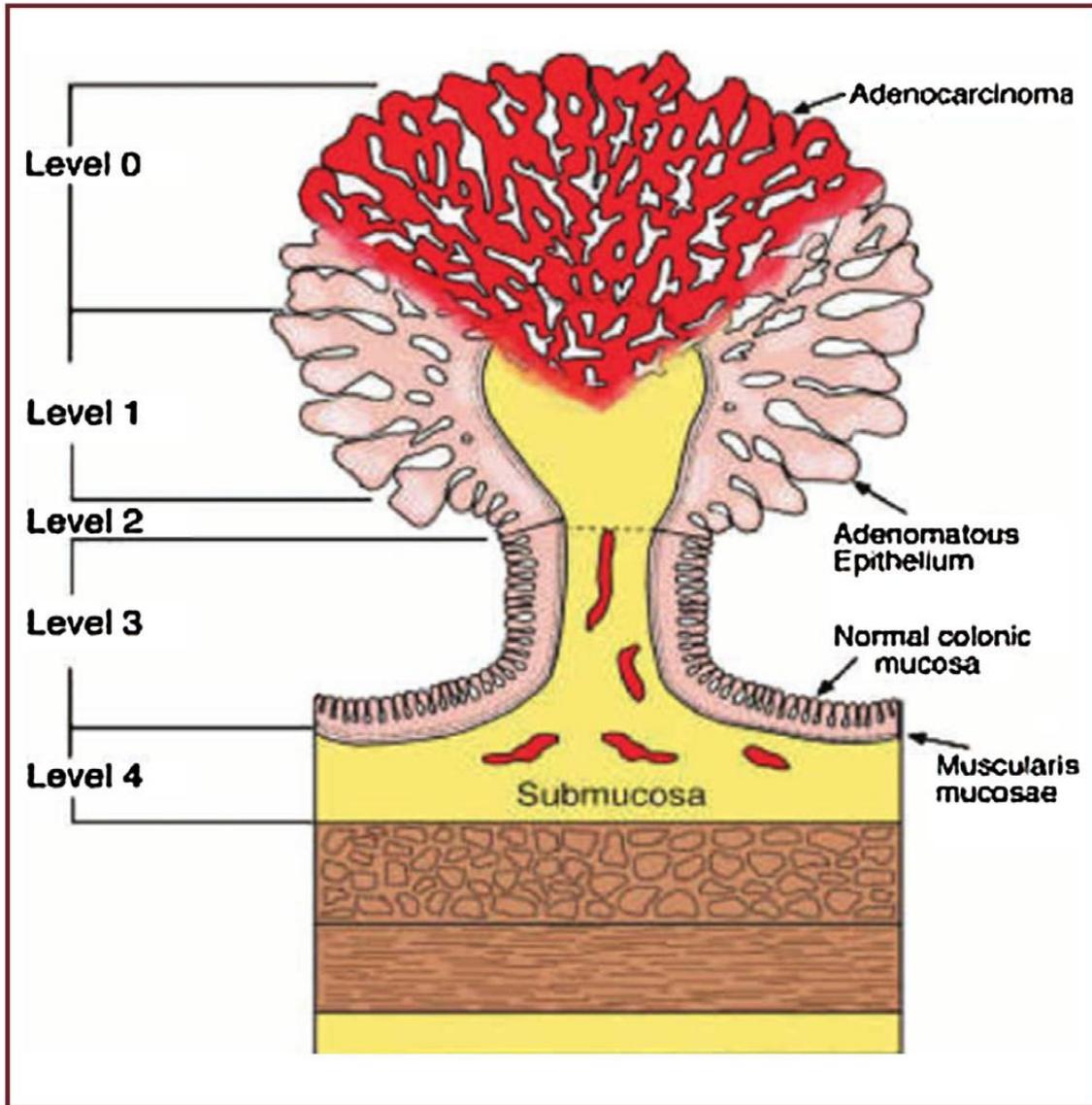


X: ancho de la invasión submucosa (tamaño del tumor).

Y1: profundidad de la invasión submucosa (espesor del tumor), para tumores en los que se puede estimar la muscular mucosa.

Y2: profundidad de la invasión submucosa, para que los tumores en los que no se puede estimar la muscular mucosa.

Figura 3. Niveles de Haggitt



## Anexo 1. Hoja para el endoscopista de recogida datos estructurados de pólipos

### ETIQUETA IDENTIFICATIVA

**Pólipo número:** \_\_\_\_\_

**1.- Localización**

Segmento:

- Recto inferior  $\leq$  7 cm.     Ángulo esplénico  
 Recto medio 8-11 cm.     Transverso  
 Recto superior 12-15 cm.     Ángulo hepático  
 Sigma     Ascendente  
 Descendente     Ciego  
 Sin precisar

Centímetros desde margen anal \_\_\_\_\_

**2.- Tamaño** (en milímetros)

D/L mayor \_\_\_\_\_ D/L menor \_\_\_\_\_

**3.- Morfología**

- 0-I. Polipoidea (altura  $\geq$  2,5 mm.)  
      0-Ip Pediculado  
      0-Isp Semipediculado  
      0-Is Sésil  
  
 0-II. Plana. No polipoidea, No excavada  
 (no ulcerada) (altura < 2,5 mm.)  
      LST-G Extensión Lateral Granular  
          0-IIa Homogéneo  
          0-IIa + Is Mixto  
          0-Is + IIa Mixto  
      LST-NG Extensión Lateral No granular  
          0-IIa Ligeramente elevado  
          0-IIb Plano  
          0-IIc Ligeramente deprimido  
          0-IIa + IIc  
          0-IIc + IIa

0-III. No polipoidea y excavada (ulcerada)

**4.- NBI**  No  Sí (NICE)  1  2  3

**5.- Resecado**  No  Sí

Resección completa  No  Sí  
 Resección una pieza  No  Sí  
 Número de fragmentos \_\_\_\_\_

*Método de resección mucosa*

Inyección  S. Adrenalina  S. Glicerol  
 Asa  Caliente  Fría  
 Pinza  Caliente  Fría  
 Endoloop  Banda  Clip  Argón

**6.- Recuperado**  No  Sí

Recuperado una pieza  No  Sí  
 Número de fragmentos \_\_\_\_\_  
 Biopsia en NO Resecado

Bote AP número/s \_\_\_\_\_

**7.- Tatuado**  No  Sí

**Pólipo número:** \_\_\_\_\_

**1.- Localización**

Segmento:

- Recto inferior  $\leq$  7 cm.     Ángulo esplénico  
 Recto medio 8-11 cm.     Transverso  
 Recto superior 12-15 cm.     Ángulo hepático  
 Sigma     Ascendente  
 Descendente     Ciego  
 Sin precisar

Centímetros desde margen anal \_\_\_\_\_

**2.- Tamaño** (en milímetros)

D/L mayor \_\_\_\_\_ D/L menor \_\_\_\_\_

**3.- Morfología**

- 0-I. Polipoidea (altura  $\geq$  2,5 mm.)  
      0-Ip Pediculado  
      0-Isp Semipediculado  
      0-Is Sésil  
  
 0-II. Plana. No polipoidea, No excavada  
 (no ulcerada) (altura < 2,5 mm.)  
      LST-G Extensión Lateral Granular  
          0-IIa Homogéneo  
          0-IIa + Is Mixto  
          0-Is + IIa Mixto  
      LST-NG Extensión Lateral No granular  
          0-IIa Ligeramente elevado  
          0-IIb Plano  
          0-IIc Ligeramente deprimido  
          0-IIa + IIc  
          0-IIc + IIa

0-III. No polipoidea y excavada (ulcerada)

**4.- NBI**  No  Sí (NICE)  1  2  3

**5.- Resecado**  No  Sí

Resección completa  No  Sí  
 Resección una pieza  No  Sí  
 Número de fragmentos \_\_\_\_\_

*Método de resección mucosa*

Inyección  S. Adrenalina  S. Glicerol  
 Asa  Caliente  Fría  
 Pinza  Caliente  Fría  
 Endoloop  Banda  Clip  Argón

**6.- Recuperado**  No  Sí

Recuperado una pieza  No  Sí  
 Número de fragmentos \_\_\_\_\_  
 Biopsia en NO Resecado

Bote AP número/s \_\_\_\_\_

**7.- Tatuado**  No  Sí

## Anexo 2.- Hoja para el anatomopatólogo de recogida de datos estructurados de pólipos con adenocarcinoma

Adenocarcinoma pTis (pasar a evaluar márgenes)

Adenocarcinoma pT1

- *Altura de infiltración de la submucosa desde el plano de la muscular mucosa*  
*Espesor del tumor*

\_\_\_ μm     No evaluable

- *Anchura de infiltración de la submucosa*  
*Tamaño del tumor*

\_\_\_ μm     No evaluable

- *Nivel Haggitt*: si el pedículo y el cuello son visibles, precisar el nivel de infiltración desde el eje del pedículo

Haggitt 1. Limitado a la cabeza del pólipo, por encima del cuello

Haggitt 2. Extendido hasta el cuello sin sobrepasarlo

Haggitt 3. Extendido debajo del cuello en el pedículo

Altura de infiltración del pedículo \_\_\_ μm     No evaluable

o  Haggitt 4. Extendido a la submucosa del cuello por debajo de la implantación del pedículo

- *Grado tumoral*

Adenocarcinoma de bajo grado (bien/moderadamente diferenciado)

Adenocarcinoma de alto grado (pobrementemente diferenciado, células indiferenciadas, micropapilares)

Adenocarcinoma mucinoso

Carcinoma medular

Inmunofenotipo

pMMR     dMMR     No evaluable

- *Embolización / infiltración vascular*

Ausente

Presente:  Linfática     Venosa

No evaluable

- *Gemación tumoral (Budding tumoral)*

Ausente

- Presente: número de gemas campo 20 aumentos (0,785 mm<sup>2</sup>): \_\_\_\_
- Grado 1 (< 5 gemas)
- Grado 2 (5-9 gemas)
- Grado 3 ( $\geq 10$  gemas)
- No evaluable

### **Márgenes de resección**

- ***Profundo***

- No afectado, distancia del tumor: \_\_\_\_  $\mu\text{m}$
- Invadido por el adenocarcinoma (= 0  $\mu\text{m}$ )
- No evaluable

- ***Lateral***

- No afectado, distancia del tumor: \_\_\_\_  $\mu\text{m}$
- Invadido por el adenocarcinoma (= 0  $\mu\text{m}$ )
- Invadido por el adenoma
- No evaluable