



Introducción

Los pólipos hiperplásicos (PH) colónicos han sido considerados tradicionalmente como lesiones no neoplásicas. Sin embargo, se los ha involucrado en la patogénesis del cáncer colorrectal (CCR) en el marco de la extensa metilación del ADN y la inestabilidad microsateletal. Son lesiones heterogéneas que forman parte de los pólipos "serratos" actualmente vistos como precursores de CCR.

Clasificación de Lesiones Aserradas
Pólipo hiperplásico (PH)
Lesión aserrada sésil o adenoma aserrado sésil (AAS)
Adenoma aserrado tradicional (AS)
Pólipo mixto (PM)

Distribución de Pólipos por Localización
Adenomas convencionales: colon distal
Adenomas serratos tradicionales: colon distal
Adenomas serratos séviles: colon proximal
PH: colon distal

Los PH menores de 0.5 cm suelen ser asintomáticos; se localizan con mayor frecuencia en el colon distal de sujetos mayores de 60 años. Más del 75% corresponden a pólipos aserrados de color pálido, de herencia esporádica, codominante o recesiva. No tienen potencial maligno y en la histología se verifica alteración de replicación celular, expansión de la zona proliferativa de la cripta, con células maduras en superficie y células inmaduras en zona baja de la cripta, con membrana colágena afinada y lumen aserrado. Se describen los tipos de células caliciformes, microvesicular y pobremente mucinoso.

Los **PH de alto riesgo** incluyen los casos con más de 20 pólipos de más de 10 mm, con localización proximal e historia familiar de CCR.

Histología

Las características comunes de los PH comprenden:

1. Aserrado de epitelio de la cripta
2. Elongación y crecimiento de criptas separadas por lamina propia
3. Presencia de células caliciformes y columnares en diferentes porciones de la cripta y maduración en zona alta de la cripta y superficie epitelial.
4. Actividad mitótica medida por inmunomarcado con Ki67

Copia N° :	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	09/09	24/09



PH Microvesicular

Es el más común y se considera el típico PH del rectosigma. Presenta células vesiculares y mucina con numerosas alteraciones de las células caliciformes, las cuales están disminuidas en comparación con la mucosa normal. En un 72% de los pólipos se describe estratificación nuclear, aunque no prominente; la atipia nuclear es variable, la *muscularis mucosae* esta afinada (82%), con eventuales extensiones de esta capa en la lámina propia (32%).

PH de Células Calificiformes

Este subtipo se considera una ligera desviación histológica de la mucosa normal, de localización más frecuente en sigma y recto. Las mutaciones del gen *KRAS* ocurren en el 54% de los casos.

PH Pobre en Mucina

Se diferencia del vesicular en que su estructura es micropapilar, con gran contenido de células neuroendocrinas, mayor atipia nuclear, células caliciformes muy disminuidas y disminuidas mitosis de células caliciformes. Además, estos PH tienen falta de mucina, y núcleos hiper cromáticos.

Alteraciones Moleculares

Existe evidencia en estudios moleculares y genéticos que define a los PH como verdaderas neoplasias, ya que representan proliferaciones clonales de células genéticamente alteradas de la mucosa colorrectal. Se ha sugerido que son neoplasias “santuarios” que permiten la acumulación de cambios genéticos, que en la cripta normal generarían apoptosis; por lo tanto, son llamados también neoplasias benignas tempranas.

Se piensa que las mutaciones de los genes *KRAS* y *BRAF* son mutuamente excluyentes (si se presenta la mutación de *KRAS*, no puede expresarse la *BRAF* y viceversa). Según el estudio de Jass y colaboradores, la mutación de *KRAS* ocurre en un 26.5%, mientras que la mutación del *BRAF* se describe en un 4.8% de los adenomas. La mutación del *BRAF* en los ASS es del 81%, contra un 67% en los PH, 33% en los AS y 40% en los pólipos mixtos. Es infrecuente la mutación del *KRAS* en ASS (3%) y PH (4%).

Los factores de riesgo para **progresión a CCR** son:

- tabaquismo.
- alcoholismo.
- obesidad.
- dieta baja en folatos.

Los factores **protectores** son:

- el uso de antiinflamatorios no esteroides.
- terapia de reemplazo hormonal
- dieta rica en suplementos de calcio

AS Tradicional

Es una lesión neoplásica rara con arquitectura histológica que remeda al PH, pero con displasia adenomatosa. Conforman el 0.6% a 1.3% de todos los pólipos colónicos y el 1.7% de todos los adenomas, con una relación hombre/mujer de 2:1. Se describe en todo el colon, pero el 60% ocurren en rectosigma. Progresan a CCR en un 5.8% de los casos.

Tienen aumento de expresión de COX-2 en los que tienen patrón cerebriforme, al igual que los adenomas tubulares. Desde el punto de vista **histológico**, su parecido con los PH deviene de su patrón aserrado y la maduración de las células de la zona alta de la cripta. Entre los criterios histológicos y celulares sugeridos por Bariol y col. se plantean:

- histológicos:
 - aserrado del epitelio críptico
 - asimetría y atipia críptica
 - orientación horizontal de la cripta
 - dilatación basal de la cripta
 - superficie epitelial aplanada o no desarrollada.
- citológicos:
 - displasia de la superficie epitelial (con núcleos hipercromáticos, elongación y pseudoestratificación nuclear)
 - incremento de mitosis de la superficie epitelial
 - depleción de mucina dentro de la cripta o en la superficie epitelial.

Sin embargo, la presencia de patrón aserrado en más del 20% de las criptas y la displasia nuclear de la superficie epitelial son los criterios diagnósticos más precisos, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 97%.

Los AS tradicionales pueden ser sésiles y planos, con estructura tubular o pediculados con estructura túbulo-vellosa o vellosa. Se observan glándulas serratas y maduración de



las células del tercio superior de la cripta, así como atipia nuclear con seudoestratificación y micropapilas en el epitelio superficial con citoplasma eosinófilo. Se lo considera un estadio posterior de los PH con mutaciones del gen *BRAF*, en el marco de la vía carcinogénica serrata con estabilidad microsatelital o inestabilidad baja. En cambio, la predilección de los AS grandes en el colon derecha permite sospechar una vía serrata por inestabilidad microsatelital alta.

En virtud de sus **alteraciones moleculares**, los AS son neoplasias en un estadio más avanzado que los PH; la mayoría de los AS tienen mutación del gen *BRAF* y se asocian con un fenotipo metilador en un 68% de los casos, en comparación con el 16% en los adenomas convencionales. Además de su tendencia a la progresión a CCR a través de la vía serrata, pueden hacerlo también por la vía clásica (mutación P53) y se verifica cierta relación con la poliposis adenomatosa familiar a través de la mutación del gen *APC* (2.2%)

AS Sésil

Se localizan más frecuentemente en colon proximal, con displasia o sin ella. Se describe patrón aserrado a predominio basal, marcada dilatación y horizontalización críptica, aumento de mucina, hiperproliferación asimétrica, células eosinófilas con seudoestratificación, predominio de células caliciformes y gástricas foveolares.

Pueden evolucionar a pólipos mixtos y se caracterizan por mayor riesgo de malignización, por intermedio de la vía carcinogénica serrata (inestabilidad microsatelital alta). Se propone la exéresis de los pólipos mayores de 1 cm de diámetro.

Pólipos Mixtos

Representan menos del 1% de los pólipos. Generalmente son pediculados o más grandes que los PH, tienen lumen serrato y, en especial en la superficie, contienen células con más mucus que los adenomas, aunque en menor cantidad que los PH.

Algunos PH grandes y proximales han mostrado focos de displasia; esto ha motivado que se los denomine mixtos; se cree que representan un tumor por colisión o con un foco de adenoma no serrato, describiéndose también como pólipos intermedios sucesores de los ASS.

Los tipos de pólipos mixtos comprenden formas AAS/AS, AAS/adenomas convencionales y adenomas convencionales/PH.

Vías Carcinogénicas

- Vía Clásica:

- Un 70% a 85% de los CCR se desarrollan a través de la vía clásica (vía supresora o de inestabilidad cromosómica) en la cual se acumulan anomalías estructurales o numéricas de los cromosomas.
- Probablemente la lesión más precoz identificable es el foco displásico aberrante de la cripta, una lesión microscópica que precede al pólipo macroscópico.
- Esta vía supresora está asociada con mutación del gen *APC* o pérdida del brazo largo del cromosoma 5 (5q), mutación del gen *KRAS*, pérdida del brazo largo del cromosoma 18 (18q) y delección 17q (que contiene el importante gen supresor tumoral *P53*). La pérdida del gen *P53*, en general por delección del alelo 17q, es con frecuencia un evento tardío en la vía clásica y es la transición de lesiones preinvasivas a lesiones invasivas.
- Las anomalías del gen *P53* fueron encontradas en el 4% a 26% de los adenomas, 50% de adenomas con focos de displasia y 50% a 75% de CCR.

- Vía Aserrada:

- En el estudio del CCR ya se conocía una vía carcinogénica por inestabilidad microsatelital hereditaria ejemplificada por el síndrome de Lynch, así como otra por inestabilidad cromosómica ejemplificada por la poliposis adenomatosa familiar. No obstante, estas vías no explicaban en forma satisfactoria los mecanismos oncogénicos de los CCR esporádicos. Al investigar estos casos en asociación con inestabilidad microsatelital se descubrió la vía serrata, que introduce como lesiones carcinogénicas a los “pólipos serratos” o lesiones serratas en los que se incluye el pólipo hiperplásico.
- La vía serrata a su vez se puede dividir en:
 - subtipo vía serrata tradicional, que se expresa mayormente en CCR distales con inestabilidad microsatelital baja o estabilidad microsatelital
 - vía serrata sésil que se expresa en CCR con localización proximal e inestabilidad microsatelital alta o baja, con pérdida del gen *hMLH1* o *MGMT*
- Las alteraciones moleculares de la vía serrata comprenden
 - Activación de la proteínquinasa con actividad mitogénica (MAPK-ERK)
 - Inhibición de la apoptosis (BRAS-KRAS)
 - Silenciamiento de ciertos genes a través de la metilación de ADN.
 - Inestabilidad microsatelital.

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

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

Adenocarcinoma Aserrado

Es el punto final la vía serrata y se reconoce como una entidad diferenciada de otros CCR. La mayoría de estos cánceres tienen estabilidad microsatelital o inestabilidad baja y se originan de los AS tradicionales, pero el 17% de estos tumores surgen de AS sésiles, con frecuente inestabilidad microsatelital alta.

Representan el 9.3% de los CCR en mujeres y el 5.8% de los CCR en hombres. En las mujeres, el 18% de los adenocarcinomas serratos se encuentran en ciego y colon ascendente; los CCR esporádicos con inestabilidad microsatelital alta son más frecuentes en el sexo femenino y a mayor edad. En los hombres hay mayor prevalencia de AS sésiles y AS en general, pero menores tasas de adenocarcinomas serratos; la edad promedio es de 74 años, similar a la de los CCR esporádicos.

Poliposis Colónica Hiperplásica

Descrita por primera vez por Williams y col. en 1980, es un síndrome infrecuente y heterogéneo, caracterizado por 5 a 100 pólipos de diversos tipos, a predominio del colon proximal. Se asocia con CCR, con un riesgo mayor al 50% de presentar cánceres sincrónicos y metacrónicos.

En 2000, Jass y Burt sugirieron la presencia de cualquiera de los criterios para definir la poliposis hiperplásica:

- al menos 5 pólipos hiperplásicos proximales al colon sigmoides, entre los cuales haya dos mayores de 1 cm de diámetro
- cualquier número de pólipos hiperplásicos proximales al sigmoides en un paciente con un familiar de primer grado con poliposis hiperplásica
- más de 30 pólipos de cualquier tamaño en todo el trayecto del colon.

El **síndrome de poliposis aserrada (SPA)**, ante denominada poliposis hiperplásica, es una enfermedad infrecuente caracterizada por su presencia en sujetos de entre 50 y 60 años, con alta incidencia de lesiones sincrónicas. De herencia autosómica dominante o recesiva, se verifica fuerte asociación con el tabaquismo y con mutaciones de los genes *KRAS* y *BRAF*. Pueden coexistir adenomas convencionales en sujetos con SPA, en quienes el riesgo de CCR es de 25% a 75%. Las variantes incluyen:

- Tipo 1: mezcla de lesiones aserradas múltiples y grandes, adenomas aserrados tradicionales, PH y adenomas convencionales (riesgo aumentado de CCR)
- Tipo 2: numerosos pólipos pequeños menores a 5 mm de aspecto hiperplásico (menor riesgo de CCR)
- Síndrome de Jass: SPA con gran componente genético y agregación familiar.

Recomendaciones de Seguimiento (US Multisociety Task Force Colorectal Cancer)

- Seguimiento de la SPA: videocolonoscopia (VCC) anual.
- Pólipos aserrados sésiles sin displasia menores a 10 mm: VCC cada 5 años
- Pólipos aserrados sésiles con displasia o mayores de 10 mm: VCC cada 3 años.
- AS tradicionales: VCC cada 3 años

Seguimiento y Tratamiento

- VCC con eventual cromoendoscopia cada 1 a 2 años con polipectomía de todos los pólipos
- En familiares de 1er grado: VCC cada 1 a 2 años, 10 años antes del caso índice con VCC con eventual cromoendoscopia
- Si no se puede resear por tamaño o número de pólipos, o el paciente no quiere realizarse más VCC: colectomía con ileorectoanastomosis.

Bibliografía

1. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(1):65-81.
2. Young J, Jass JR. The case for a genetic predisposition to serrated neoplasia in the colorectum: hypothesis and review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(10):1778-84.
3. Huang CS, O'Brien MJ, Yang S, Farraye FA. Hyperplastic polyps, serrated adenomas, and the serrated polyp neoplasia pathway. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(11):2242-55.
4. Guarinos C, Sánchez-Fortún C, Rodríguez-Soler M, Alenda C, Payá A, Jover R. Serrated polyposis syndrome: molecular, pathological and clinical aspects. *World J Gastroenterol.* 2012;18(20):2452-61.
5. Leggett BA, Devereaux B, Biden K, Searle J, Young J, Jass J. Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(2):177-84.
6. Kurobe M, Abe K, Kinoshita N, Anami M, Tokai H, Ryu Y, Wen CY, Kanematsu T, Hayashi T. Hyperplastic polyposis associated with two asynchronous colon cancers. *World J Gastroenterol.* 2007;13(23):3255-8.
7. Rashid A, Houlihan PS, Booker S, Petersen GM, Giardiello FM, Hamilton SR. Phenotypic and molecular characteristics of hyperplastic polyposis. *Gastroenterology.* 2000;119(2):323-32.
8. Konishi K, Yamochi T, Makino R, Kaneko K, Yamamoto T, Nozawa H, Katagiri A, Ito H, Nakayama K, Ota H, Mitamura K, Imawari M. Molecular differences between sporadic serrated and conventional colorectal adenomas. *Clin Cancer Res.* 2004;10(9):3082-90.
9. Mäkinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology.* 2007;50(1):131-50.
10. Huang CS, O'Brien MJ, Yang S, Farraye FA. Hyperplastic polyps, serrated adenomas, and the serrated polyp neoplasia pathway. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(11):2242-55.
11. Iino H, Jass JR, Simms LA, Young J, Leggett B, Ajioka Y, Watanabe H. DNA microsatellite instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and mixed polyps: a mild mutator pathway for colorectal cancer? *J Clin Pathol.* 1999;52(1):5-9.
12. Fenoglio-Preiser CM, Hutter RV. Colorectal polyps: pathologic diagnosis and clinical significance. *CA Cancer J Clin.* 1985;35(6):322-44.
13. Huang CS, O'Brien MJ, Yang S, Farraye FA. Hyperplastic polyps, serrated adenomas, and the serrated polyp neoplasia pathway. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(11):2242-55.
14. Bariol C, Hawkins NJ, Turner JJ, Meagher AP, Williams DB, Ward RL. Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of the colon and rectum. *Mod Pathol.* 2003;16(5):417-23.
15. *Rev. Med. Rosario* 2007;73:127-135.
16. *Virchows Arch* 2007: 1-6
17. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology.* 2007;50(1):113-30.
18. Orłowska J. Serrated lesions and hyperplastic (serrated) polyposis relationship with colorectal cancer: classification and surveillance recommendations. *Gastrointest Endosc.* 2013;77(6):858-71.