

# ***Adenocarcinoma Colorectal: Actualización***

---

Dra. Paulina Peñaloza  
Patólogo UAP Hospital Dr. Luis Tisné  
Patólogo Coordinador Red Prenec



**2019 – 2020**

**MINSAL**

**Protocolo de Cáncer de Colon y recto**

**Sociedades Científicas Chilenas**

**SCHAP**

# Bibliografía

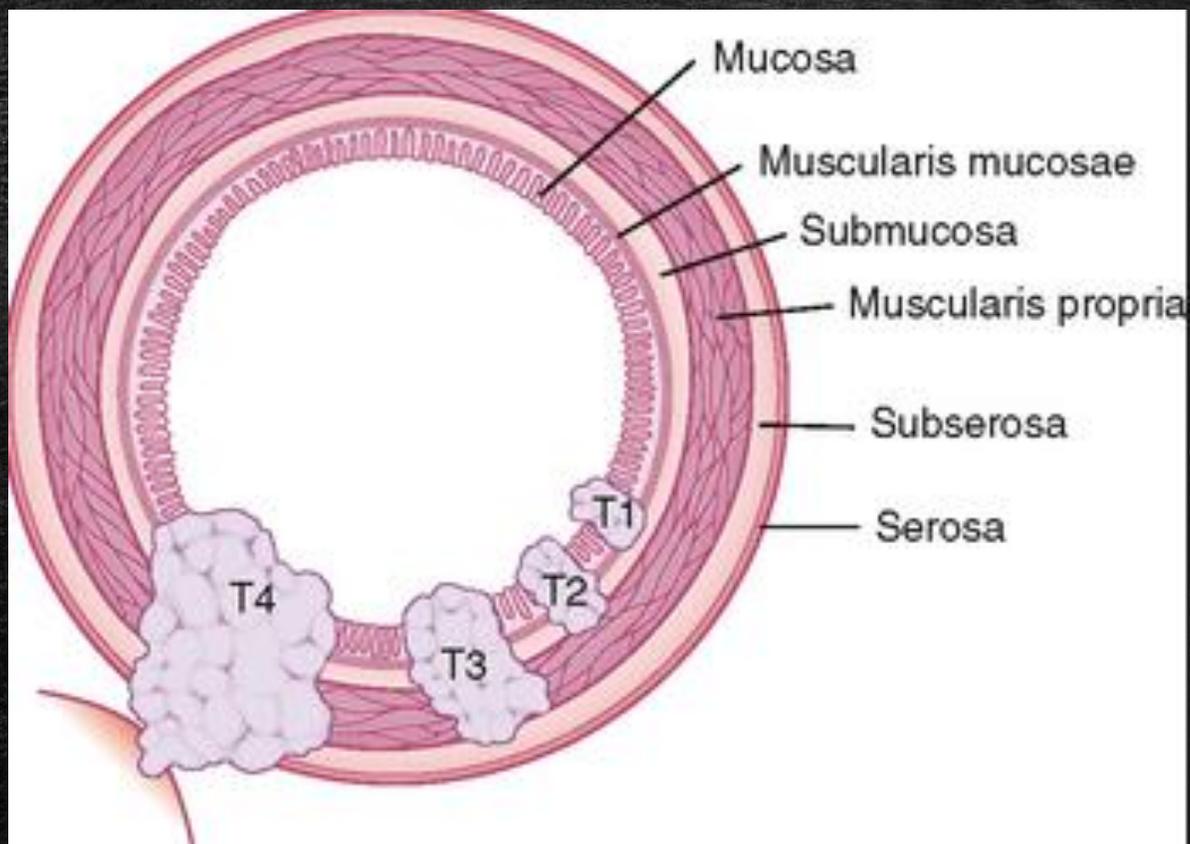
---

- Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. College of American Pathologists, version, 4.0.1.0. june 2017.
- Digestive System Tumours. WHO classification tumours. 5<sup>th</sup> edition, 2019
- Japanese Classification of Colorectal Carcinoma, Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, second english edition, 2009.
- AJCC Cancer Staging Manual, eight edition, Springer, Chapter 20; 2017
- Template for Reporting Results of biomarker testing of Specimens from patients with carcinoma of the colon and rectum. College of American Pathologists, version, 1.2.0.1. december 2014.



**Procesamiento,  
Diagnóstico e  
Informe de  
Adenocarcinoma  
Colorectal**

# Resecciones quirúrgicas

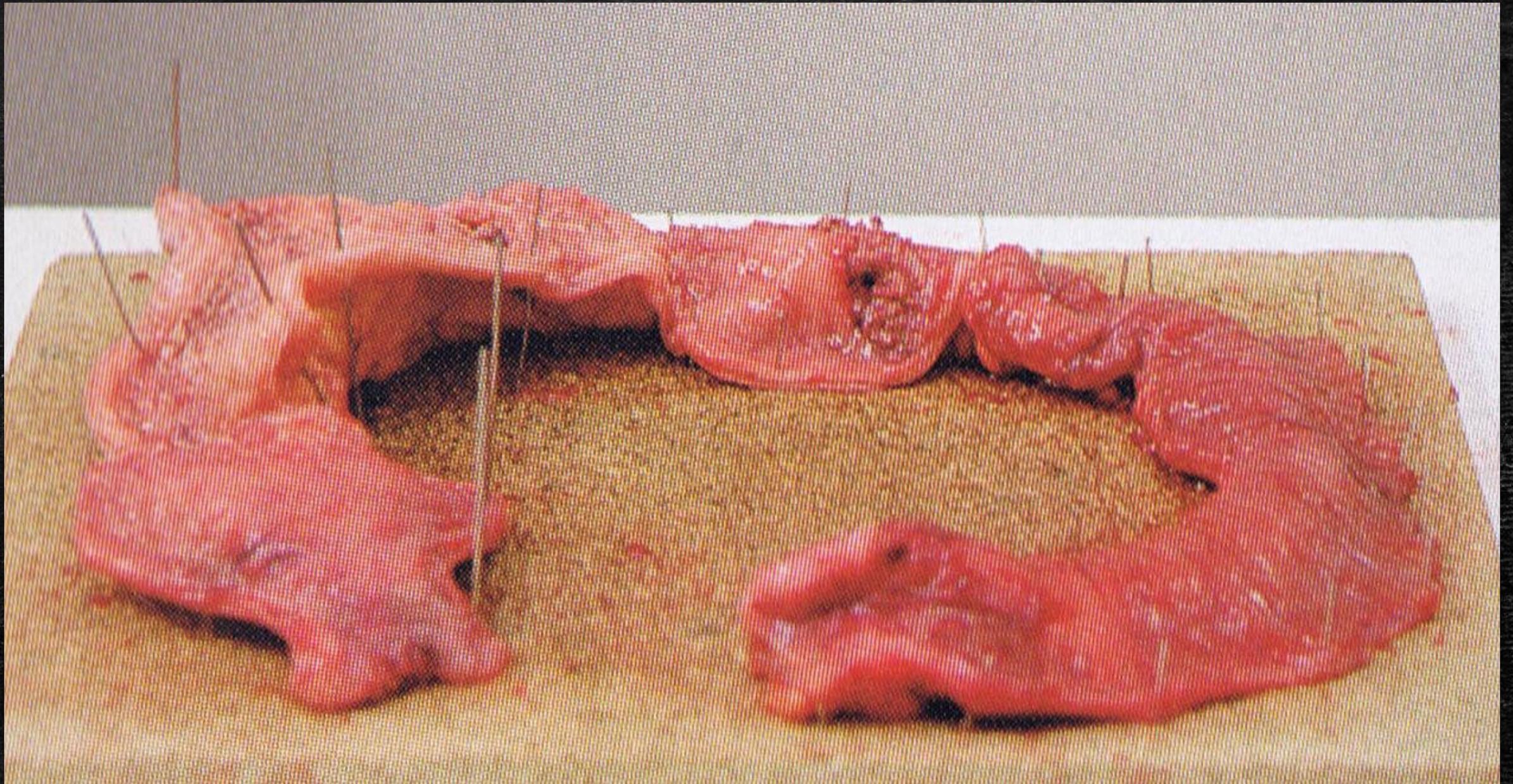


# Macroscopía

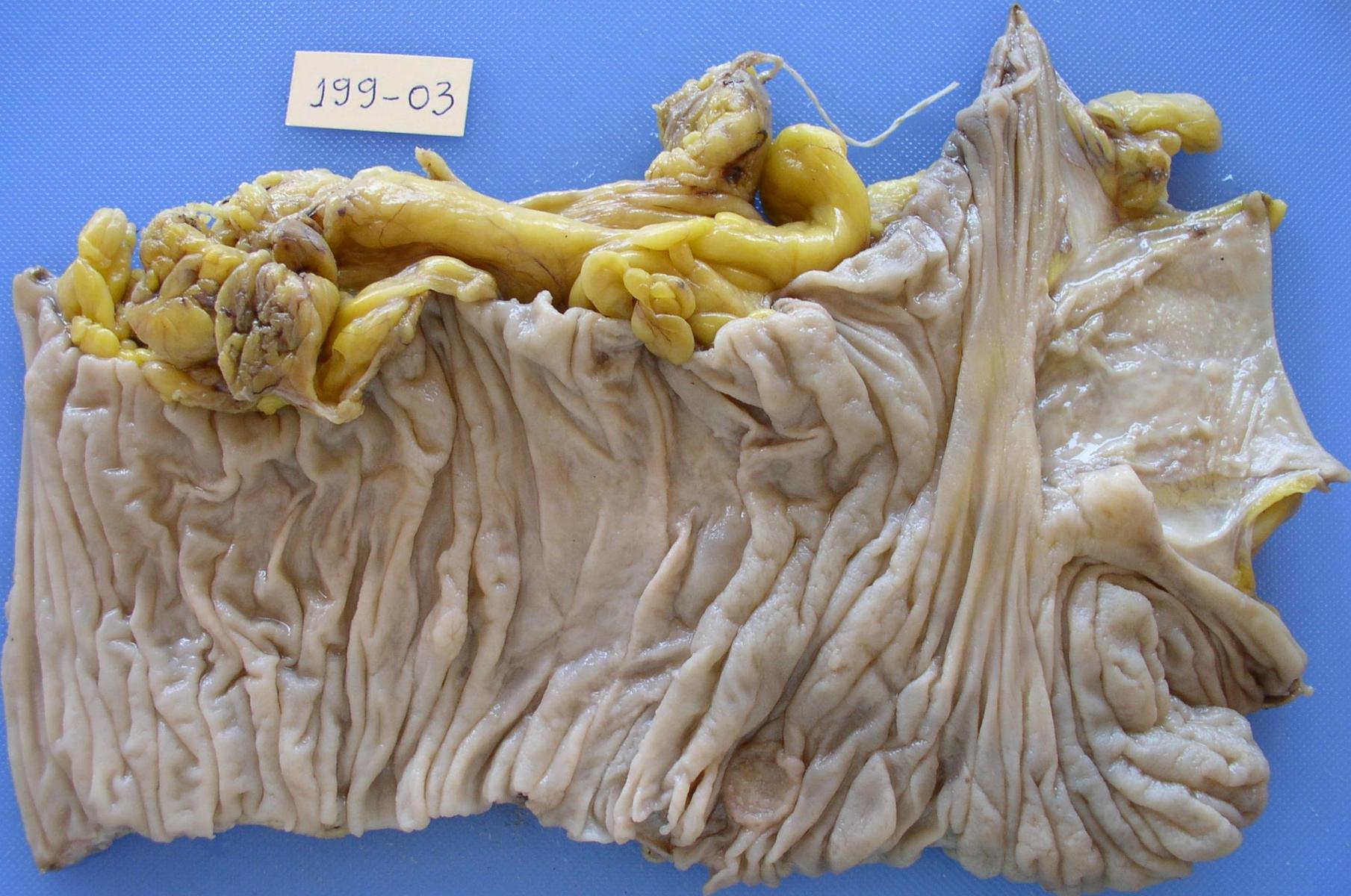
---

- Identificar tipo y componentes de la pieza quirúrgica y orientar.
- Abrir longitudinalmente por borde antimesentérico, lavar y fijar extendido.
- Describir: tipo de muestra, dimensiones, mesocolon y mesorecto si corresponde (integridad).





199-03



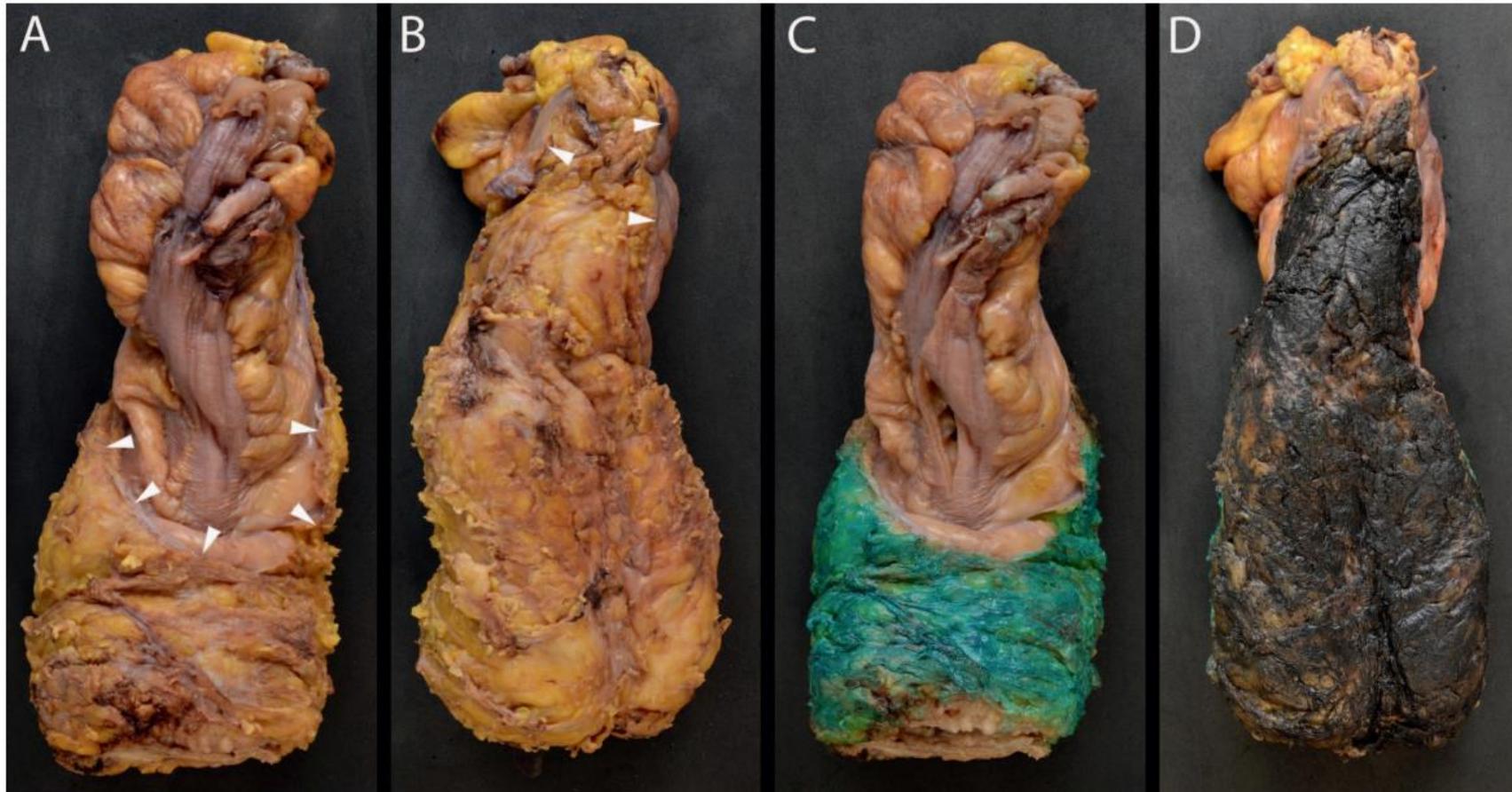


# Integridad del mesorecto

**Table 1. Macroscopic Evaluation of Total Mesorectal Excision Specimens<sup>a</sup>**

	<b>Assessment of the Mesorectum</b>	<b>Assessment of Surface Defects</b>	<b>Presence of Coning</b>	<b>Circumferential Margin</b>
Complete (mesorectal plane of resection)	Intact, smooth	Less than 5 mm	Not present	Smooth, even
Almost complete (intramesorectal plane of resection)	Moderate mass, irregular	Deeper than 5 mm but muscularis propria is not visible	Moderate	Uneven
Incomplete (muscularis propria plane of resection)	Little mass	Muscularis propria is visible	Marked	Uneven

<sup>a</sup> Data derived from Parfitt and Driman<sup>14</sup> and Smith et al.<sup>17</sup>



**Figure 1.** Total mesorectal excision specimen, postfixation. A, Anterior aspect with arrowheads marking the anterior peritoneal reflection. B, Posterior aspect where the peritoneal reflection is higher and tapers to a point; arrowheads mark reflection. C, Ink applied to the anterior radial margin. D, Ink applied to the posterior radial margin.

# Macroscopía

---

- Características de la lesión:
  - Localización.
  - Tamaño: 2 ejes.
  - Tipo macroscópico (clasificación de Paris)
  - Porcentaje de la circunferencia ocupado por tumor.
  - Distancia a los bordes quirúrgicos.
  - Nivel de invasión.
  - Margen radial si corresponde.
  - Compromiso del meso.

# Clasificación de Paris

Tabla 4. Tipos de tumores macroscópicos de colon y recto según la clasificación de Paris [12].

Tipo 0: polipoídeo superficial, plano/deprimido o tumores excavados

Tipo 0-I: tipo polipoídeo

Tipo 0-Ip: protuberante, pediculado

Tipo 0-Is: protuberante, sésil

Tipo 0-II: tipo no polipoídeo (plano)

Tipo 0-IIa: ligeramente elevado

Tipo 0-IIb: completamente plano

Tipo 0-IIc: ligeramente deprimido

Tipo 1: carcinomas polipoideos, generalmente unidos a una superficie amplia

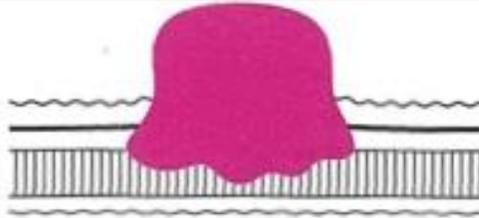
Tipo 2: carcinomas ulcerados con márgenes elevados y claramente definidos

Tipo 3: carcinomas ulcerados e infiltrantes, sin límites definidos

Tipo 4: carcinomas infiltrantes difusos, no ulcerados

Tipo 5: carcinomas avanzados inclasificables

**Type 1**



Polypoid tumors, sharply demarcated from the surrounding mucosa, usually attached on a wide base

**Type 2**



Ulcerated carcinomas with sharply demarcated and raised margins

**Type 3**



Ulcerated carcinomas without definite limits, infiltrating into the surrounding wall

**Type 4**



Diffusely infiltrating carcinomas in which ulceration is usually not a marked feature

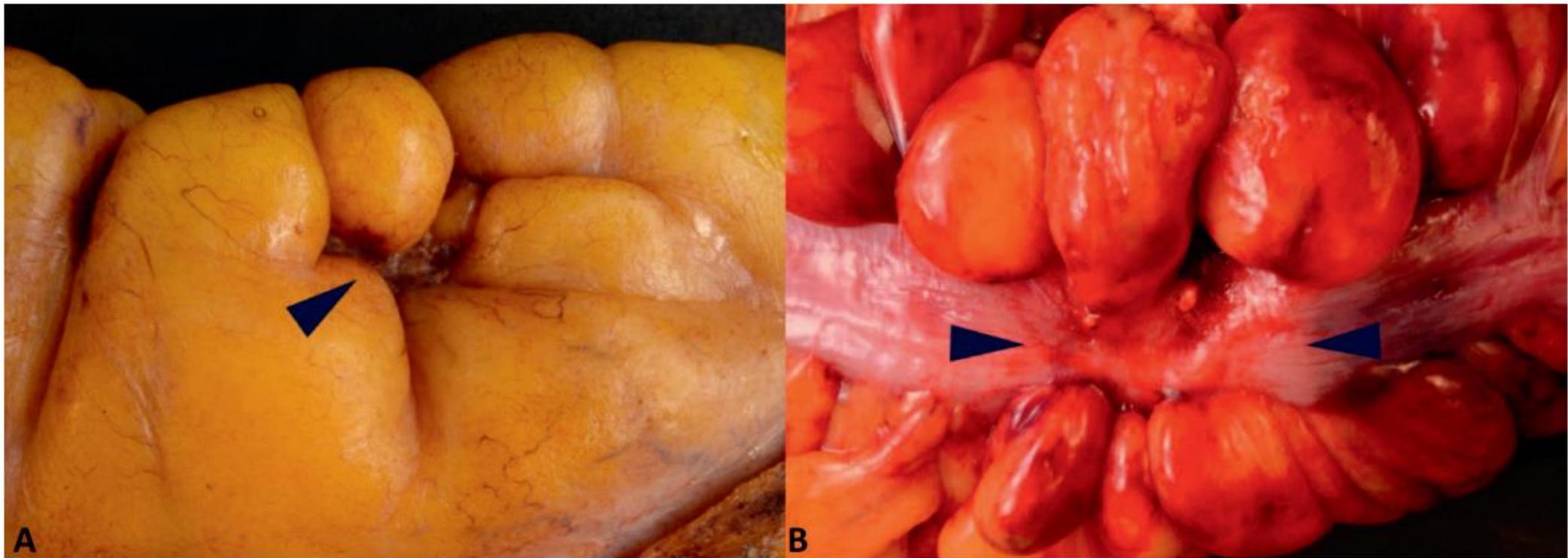
**Type 5**

**Gastric carcinoma that cannot be classified into any types above**





# Evaluación serosa



# Macroscopía

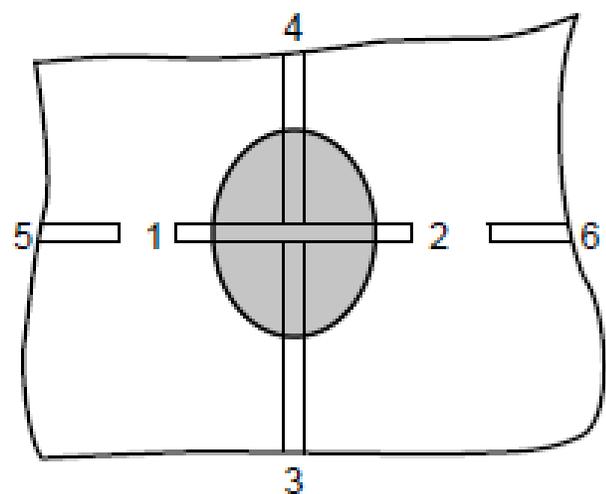
---

- Describir presencia de perforación, dilatación, mucosa remanente, otras lesiones.
- Describir tamaño del meso, identificar ligaduras y disección ganglionar.
- Describir otras muestras: epiplón, arandelas, apéndice cecal.

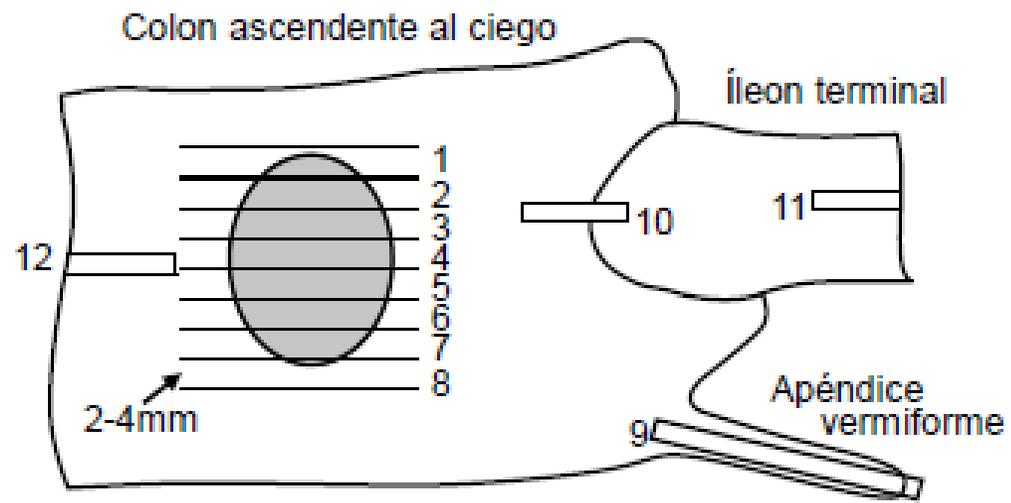
# Procesamiento

---

- Pintar con tinta bordes proximal, distal y radial.
- Cortes de la lesión deben realizarse perpendiculares a los pliegues de la mucosa.
- Al menos 4 cortes de la lesión que incluya:
  - Transición con mucosa sana.
  - Zona de mayor invasión.
  - Compromiso de órganos contiguos.
  - Margen radial si corresponde.

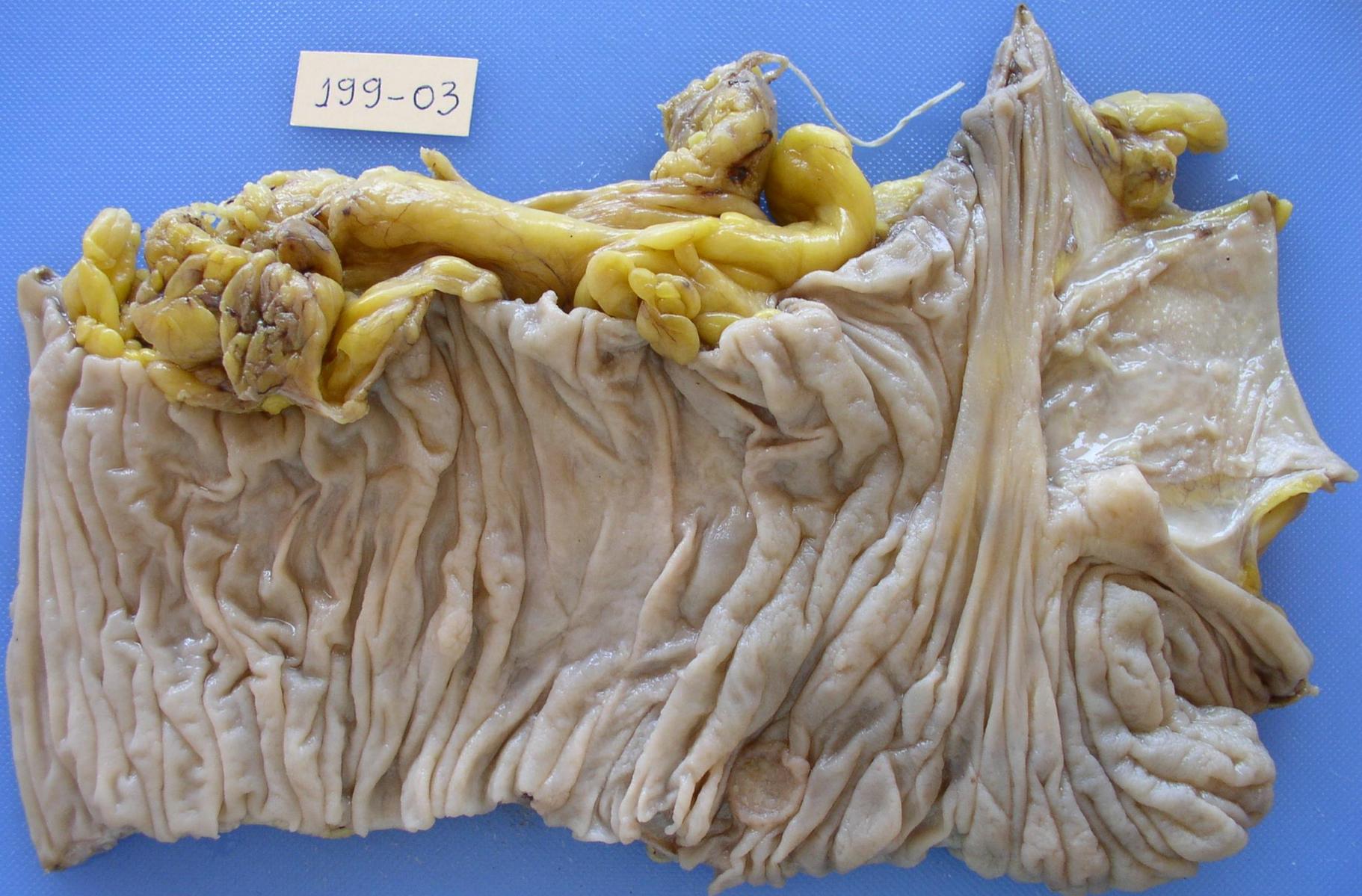


a. carcinoma avanzado

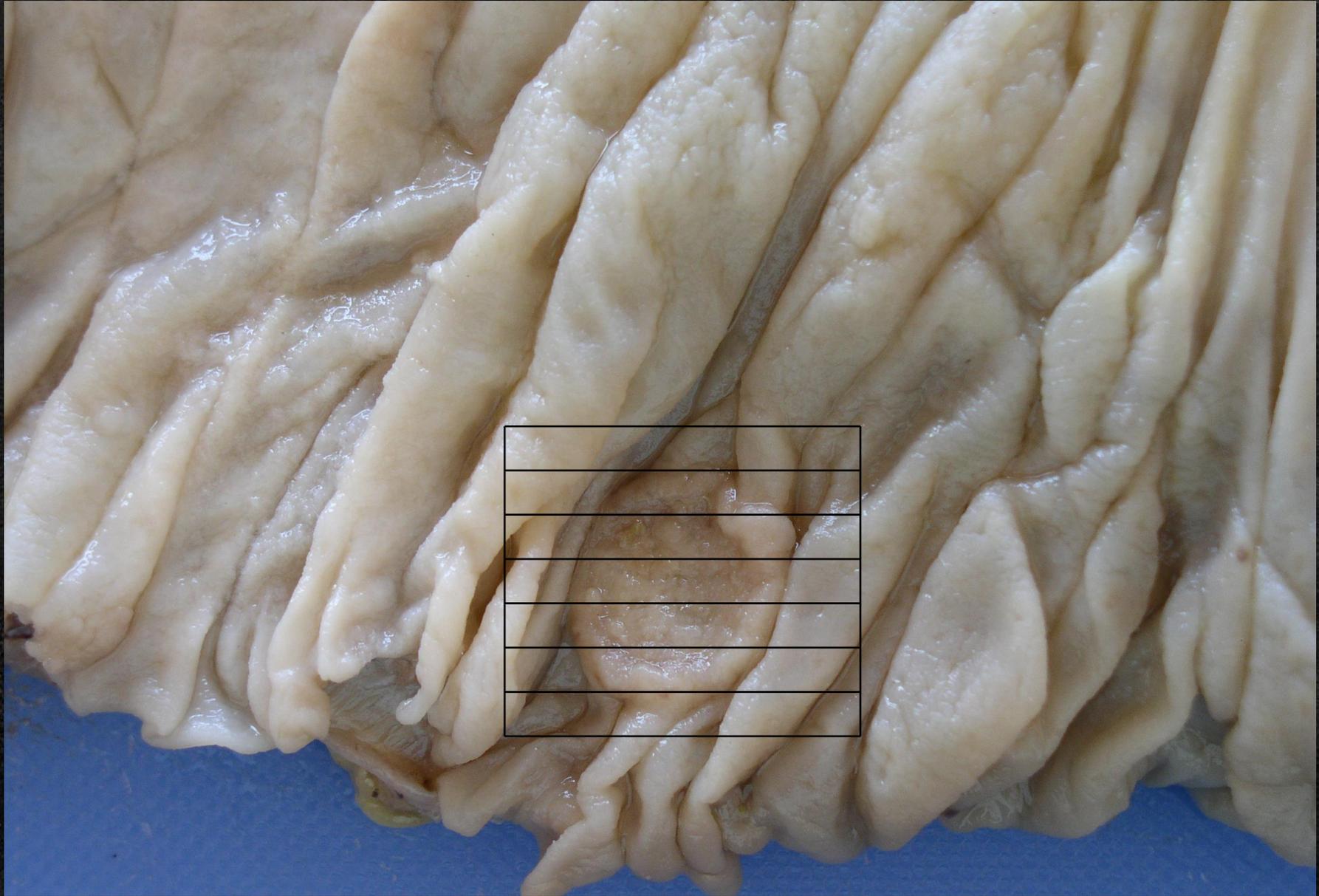


b. carcinoma temprano

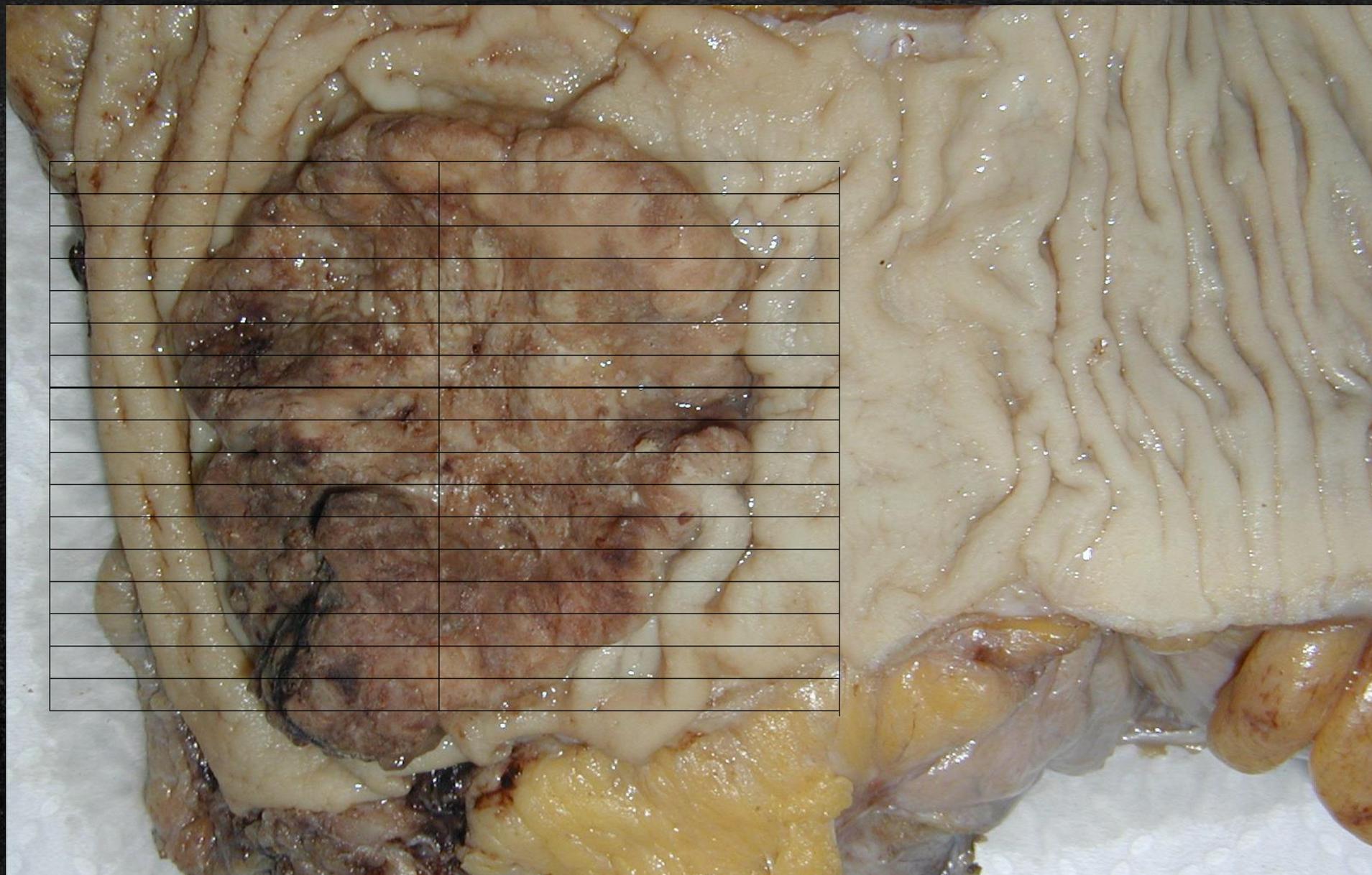
199-03







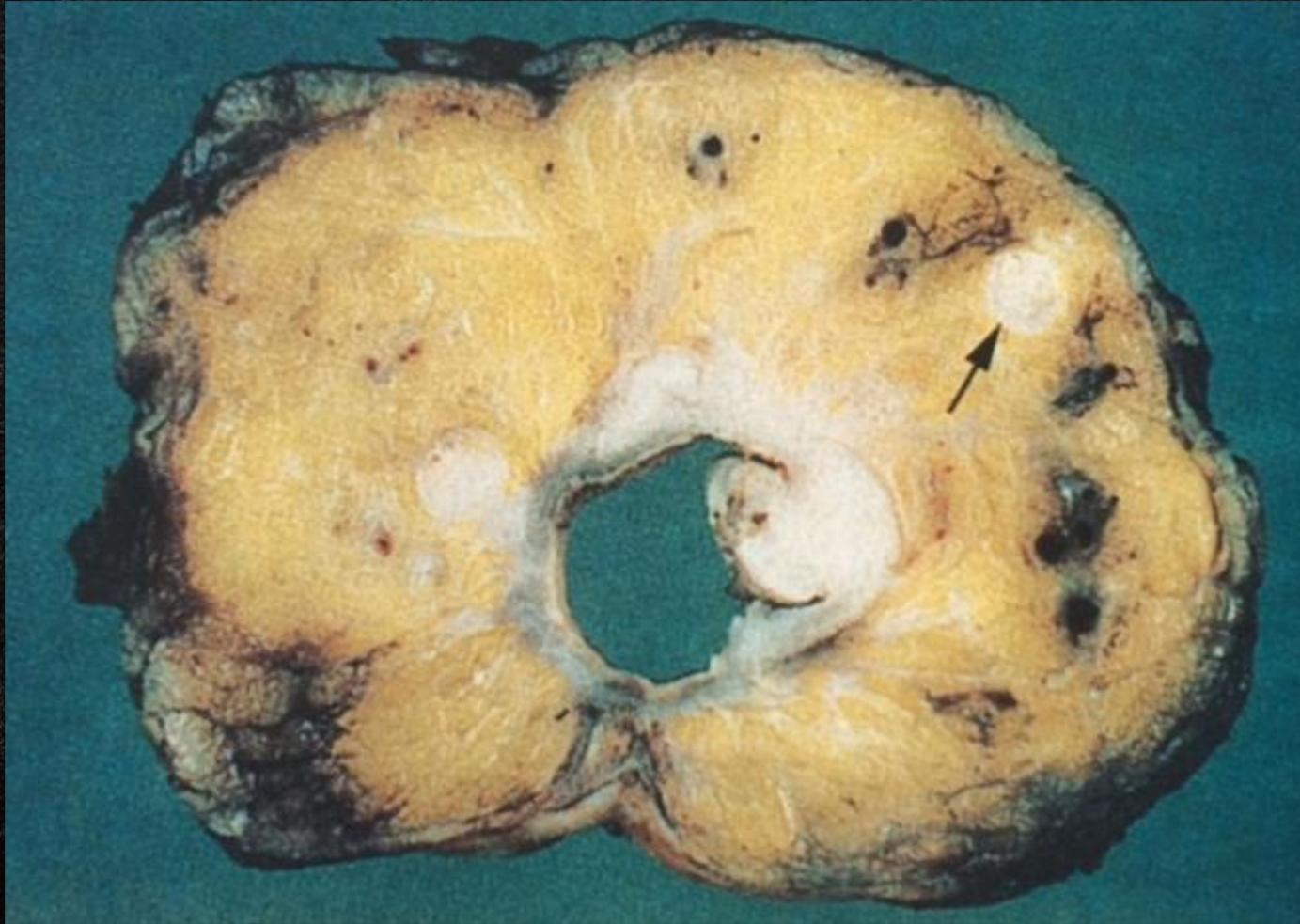




8  
9  
10  
11  
12  
13







# Procesamiento

---

- Cortes representativos de otras lesiones.
- Cortes de la mucosa no neoplásica (1-2).
- Cortes de bordes quirúrgicos proximal y distal.
- Cortes de apéndice cecal, ileon, VIC, u otros órganos si están presentes.
- Todos los nódulos del tejido adiposo pericolónico/rectal y del mesocolon/recto.
- Identificar ramas vasculares y seccionar ligadura.

# Diagnóstico e Informe AP

---

- 1.- Tipo de resección quirúrgica.
- 2.- Ubicación de la lesión.
- 3.- Tipo macroscópico y tamaño de la lesión.
  - Consignar presencia de úlcera, perforación, etc.
- 4.- Tipo histológico (clasificación OMS)
- 5.- Grado Histológico (clasificación G1 a G3)
- 6.- Invasión de la neoplasia
  - Mucosa, submucosa, muscular propia, subserosa, serosa/peritoneo visceral.
  - Compromiso de estructuras adyacentes.

# Tipo histológico

---

## Adenocarcinoma:

- Adenocarcinoma Tubular.
- Adenocarcinoma Papilar.
- Adenocarcinoma Mucinoso.
- Carcinoma de células en anillo de sello.

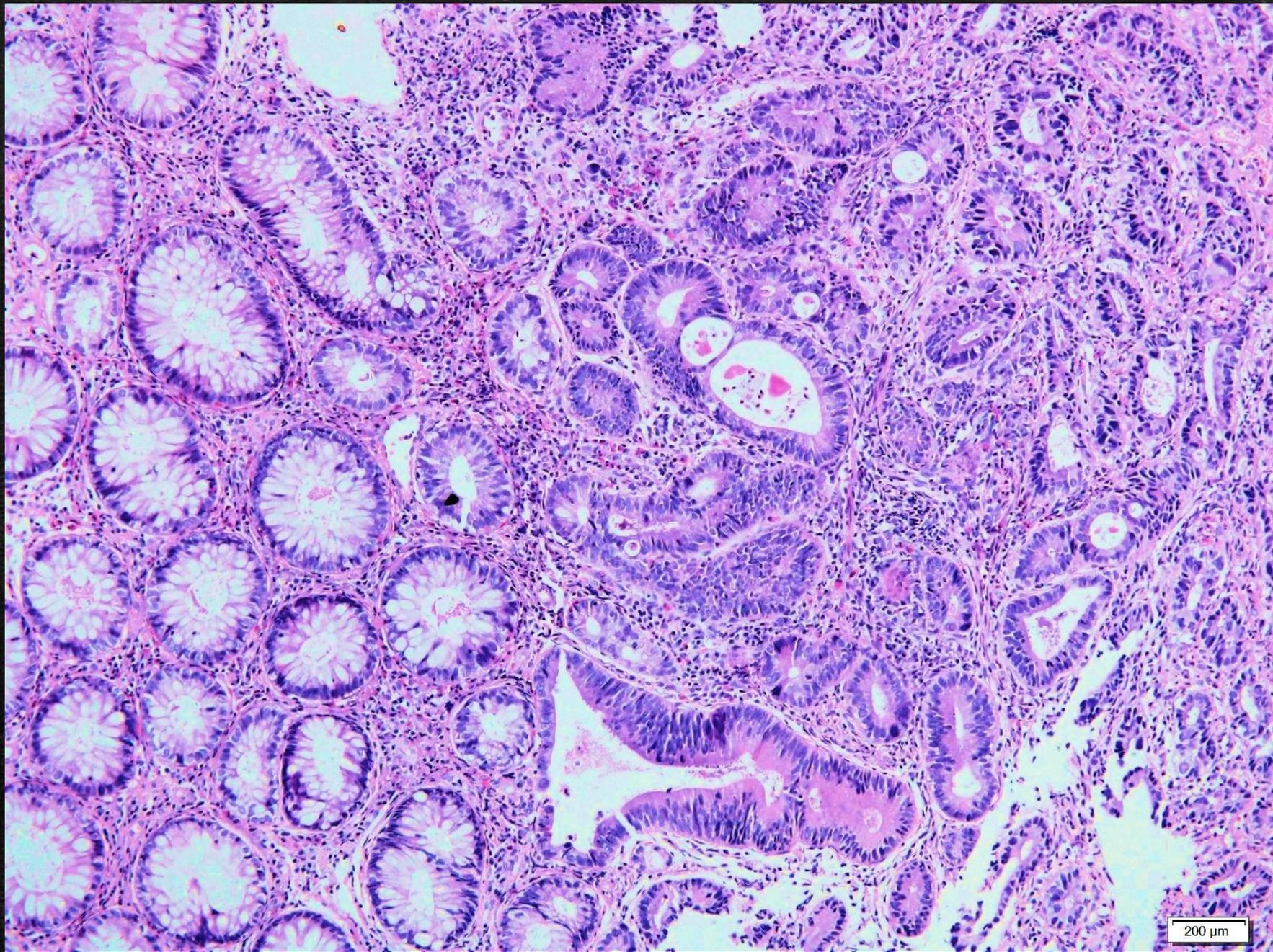
Carcinoma Medular

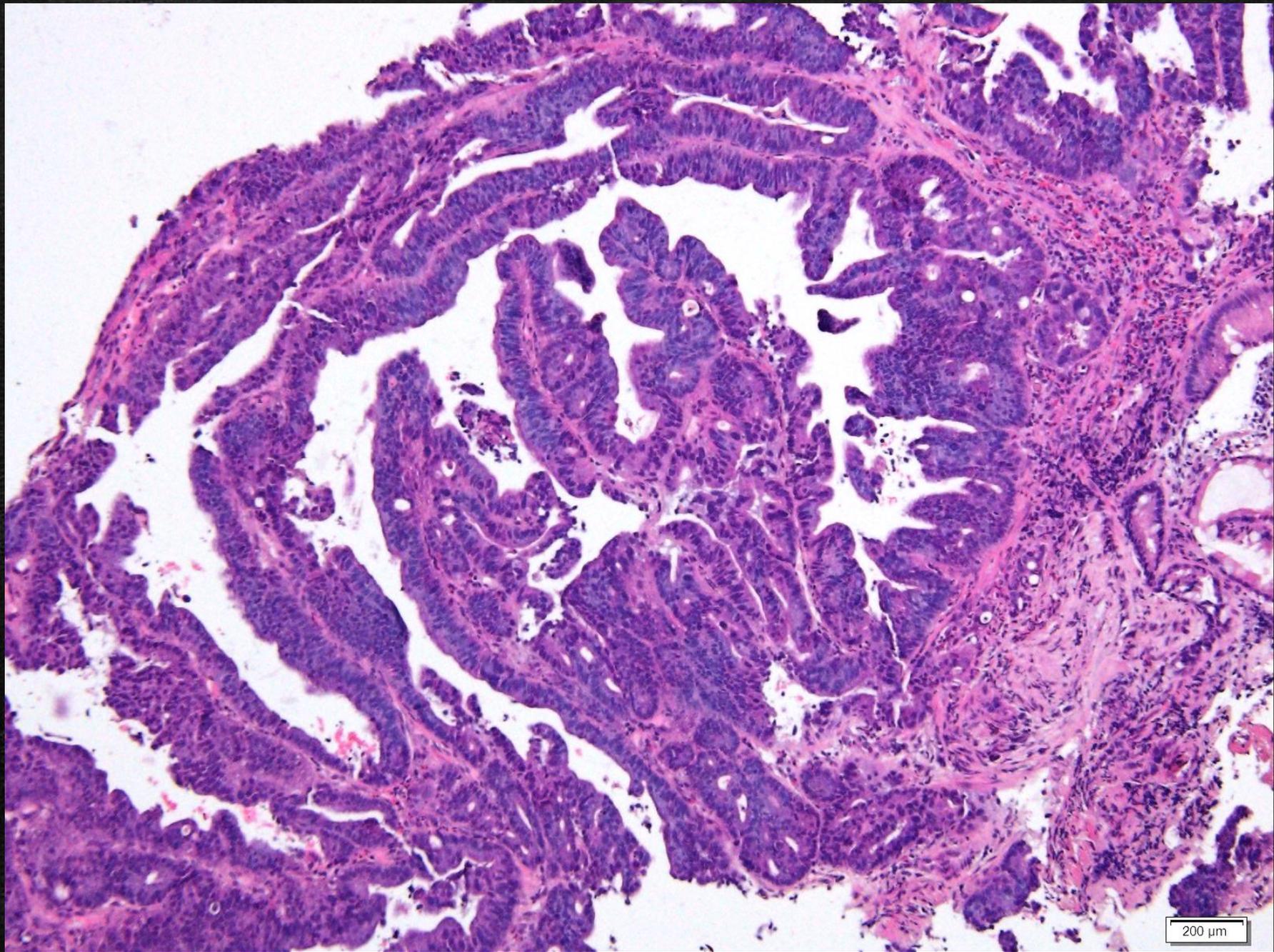
Adenocarcinoma Aserrado

Carcinoma Escamoso

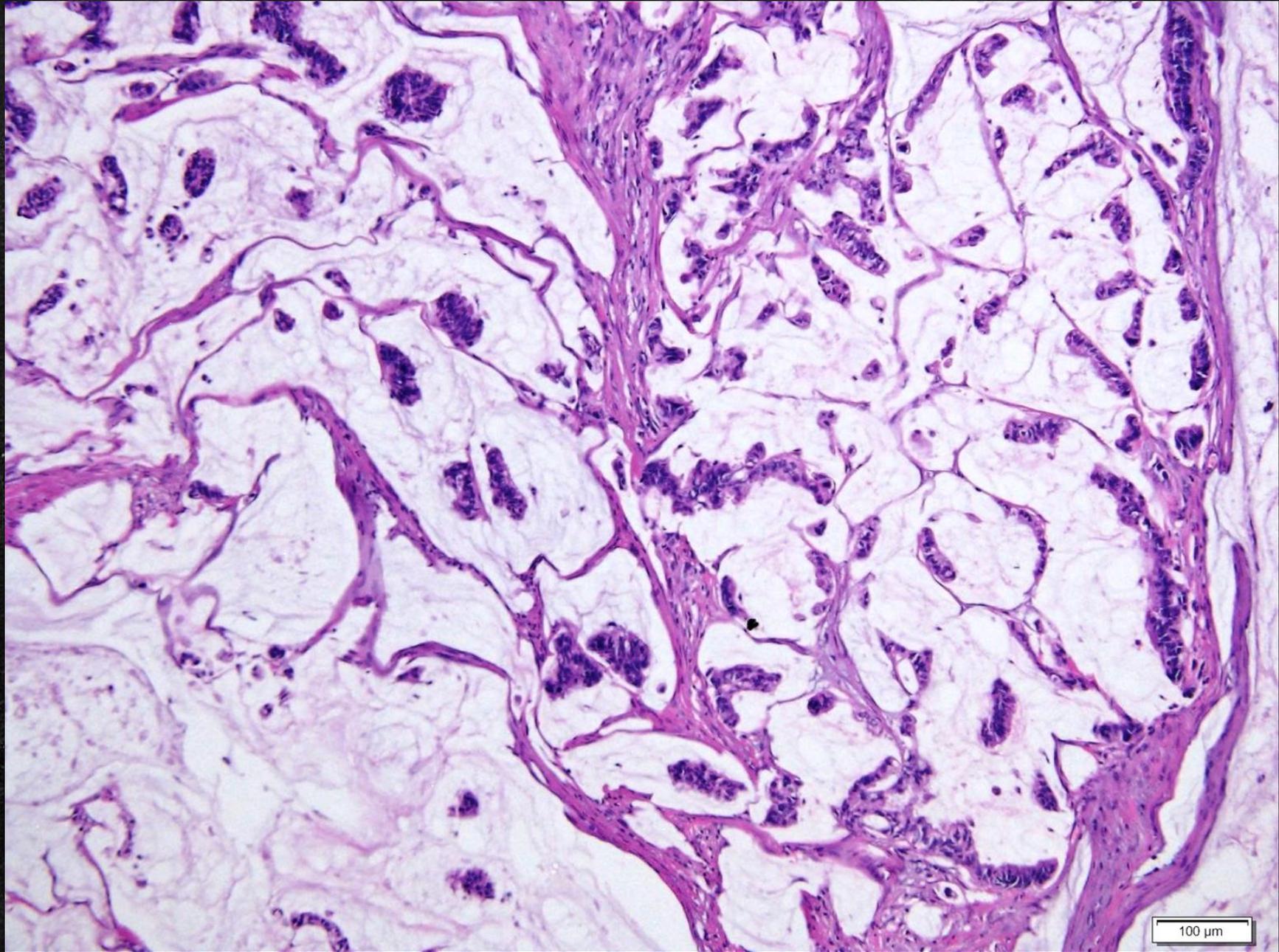
Carcinoma Adenoescamoso

Carcinoma Indiferenciado

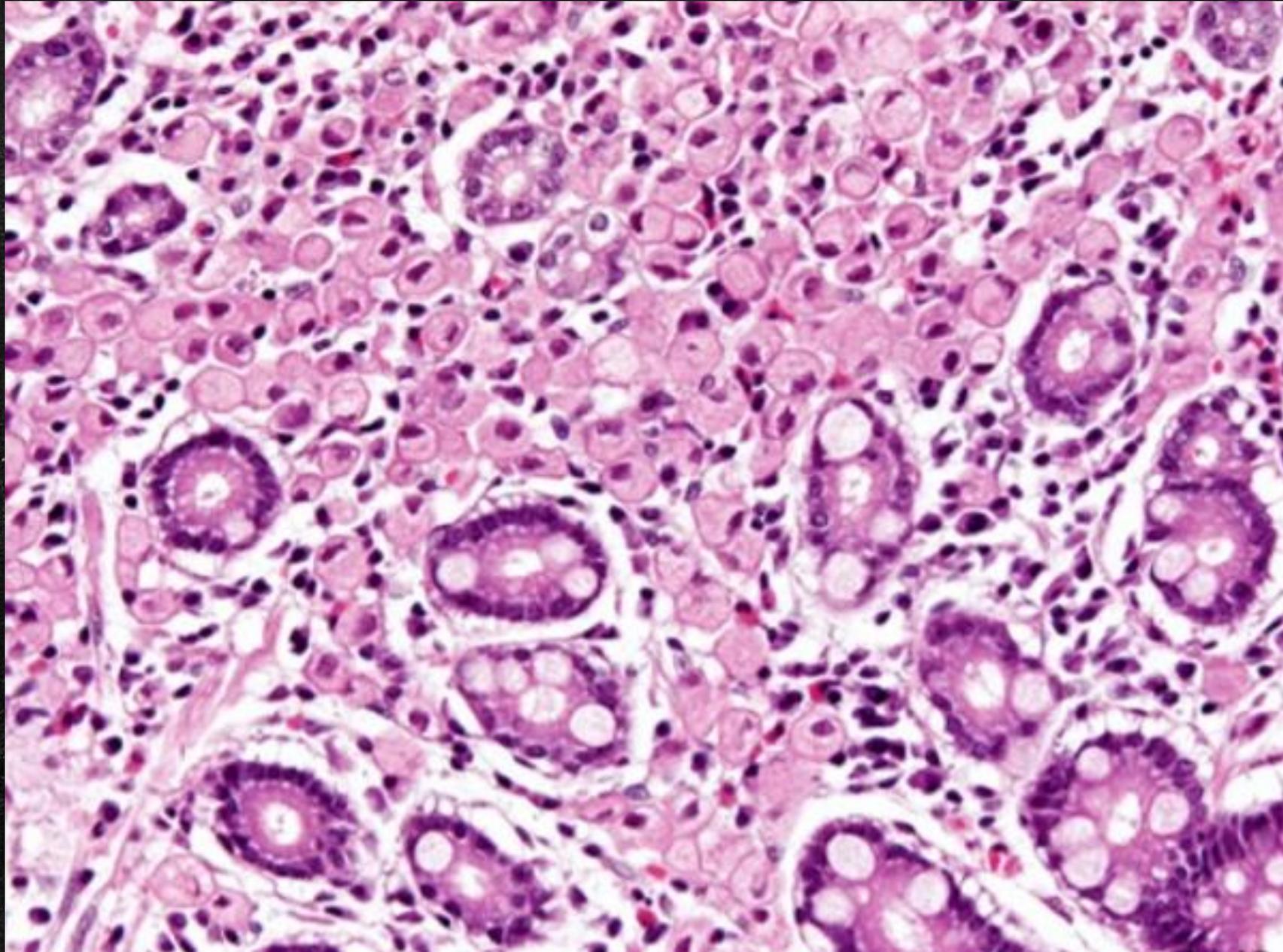


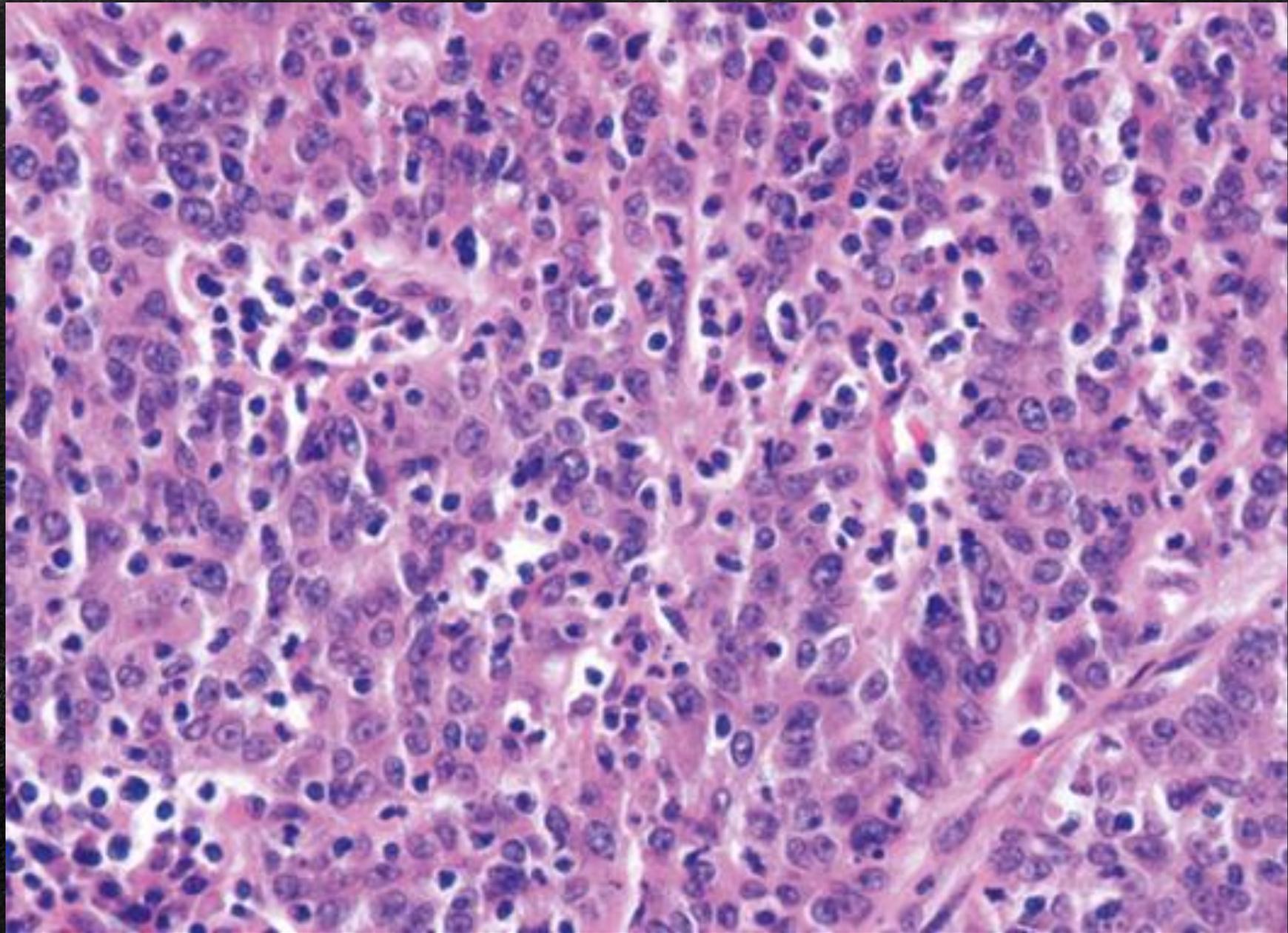


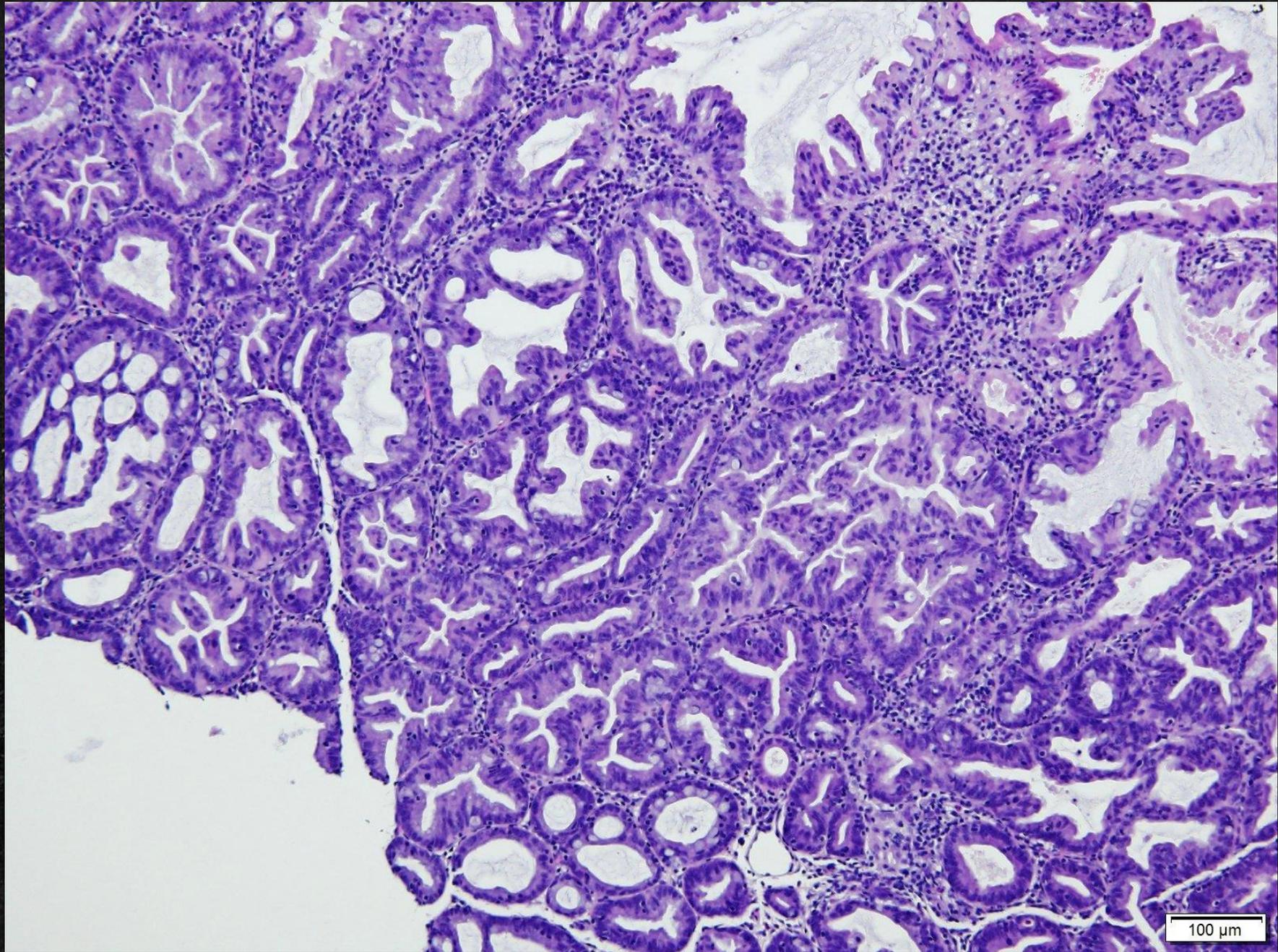
200  $\mu$ m

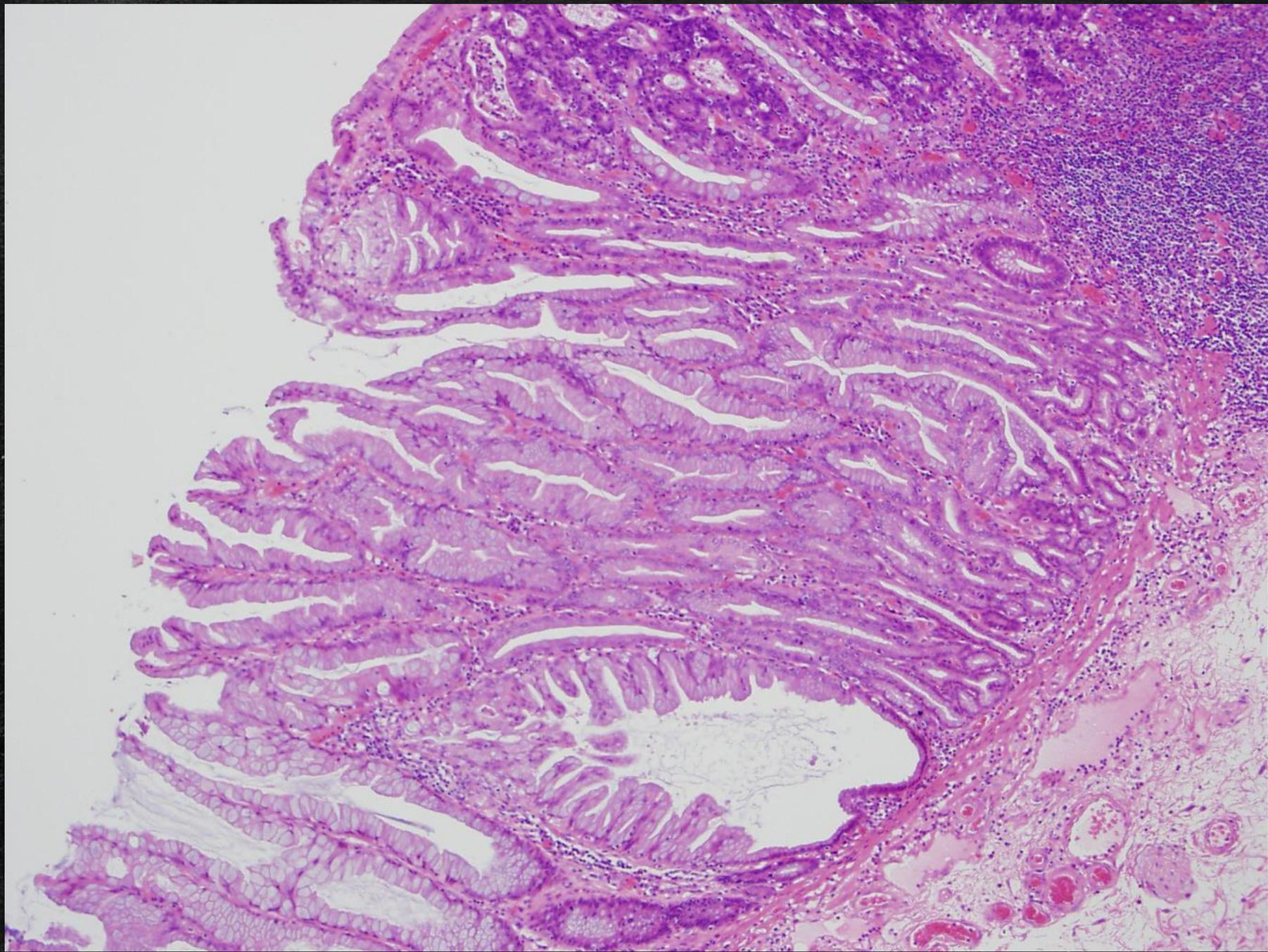


100  $\mu$ m

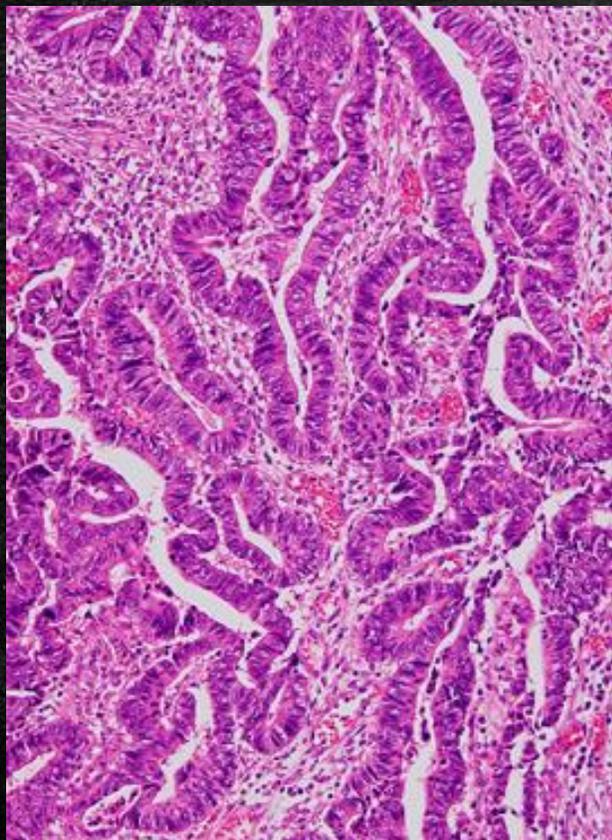




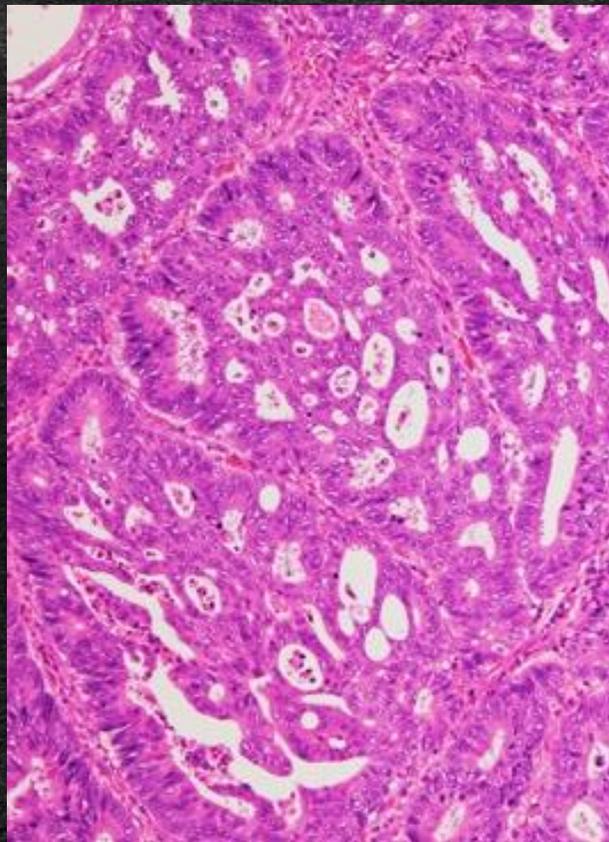




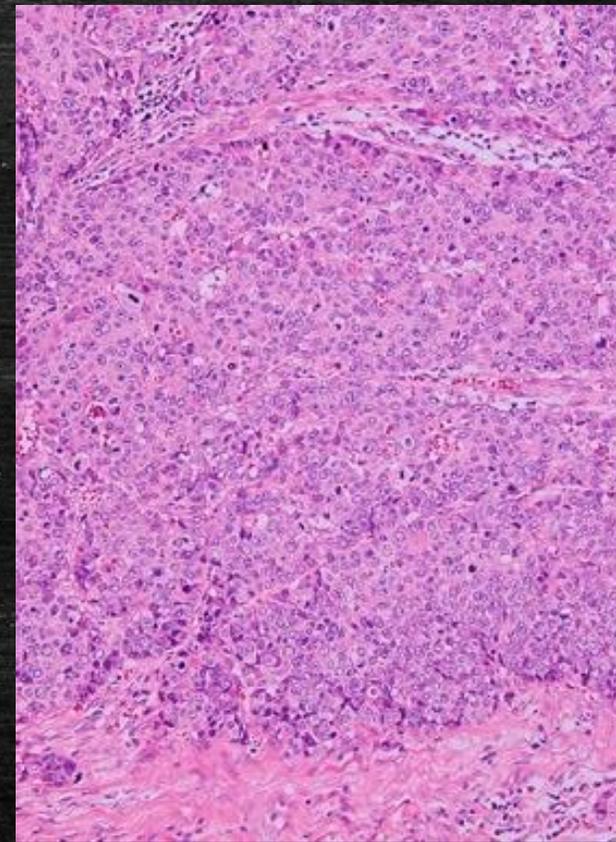
# Grado histológico



G1 > 95%



G2 50 – 94%



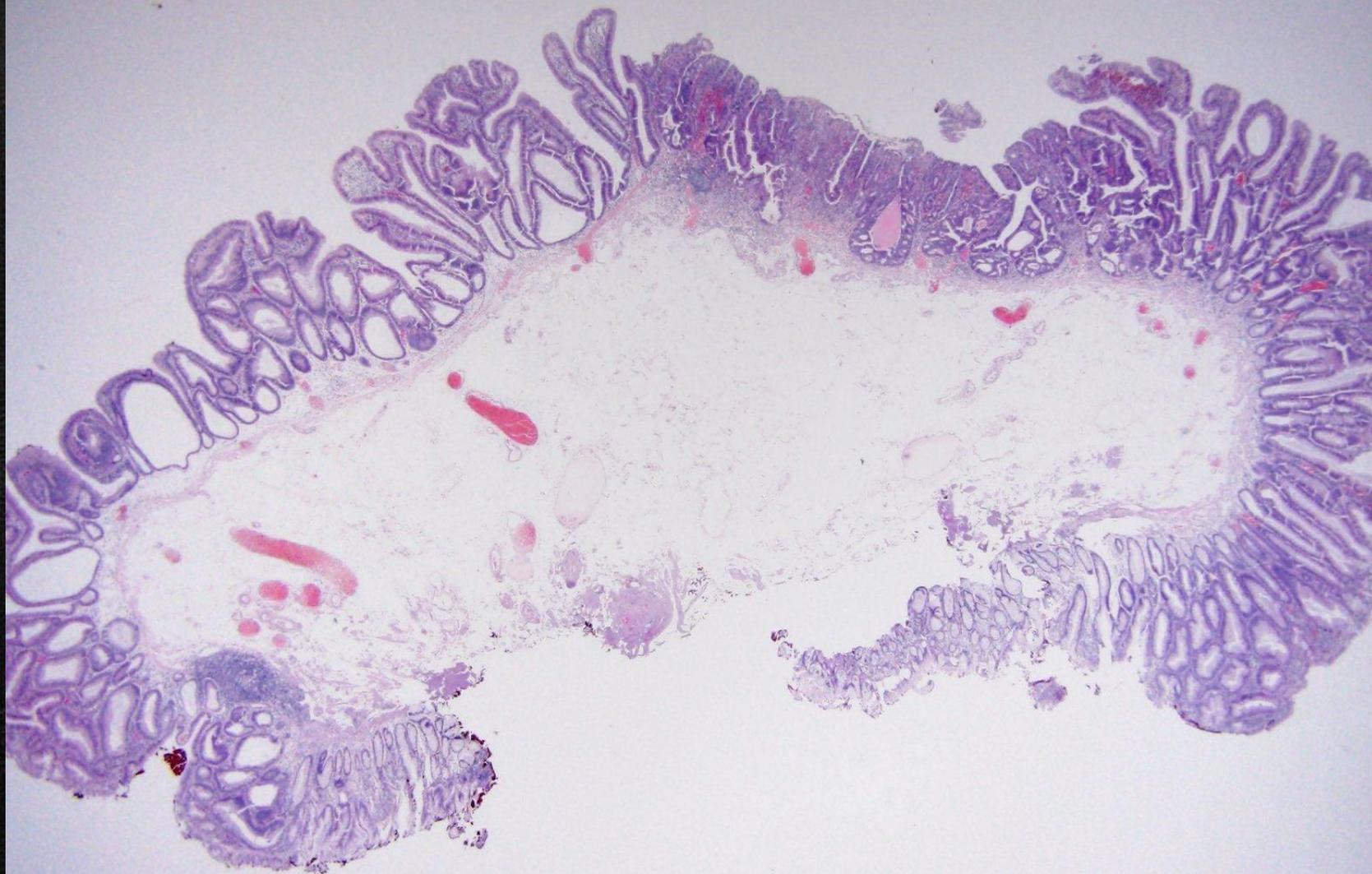
G3 <49%

# Nivel de Invasión

---

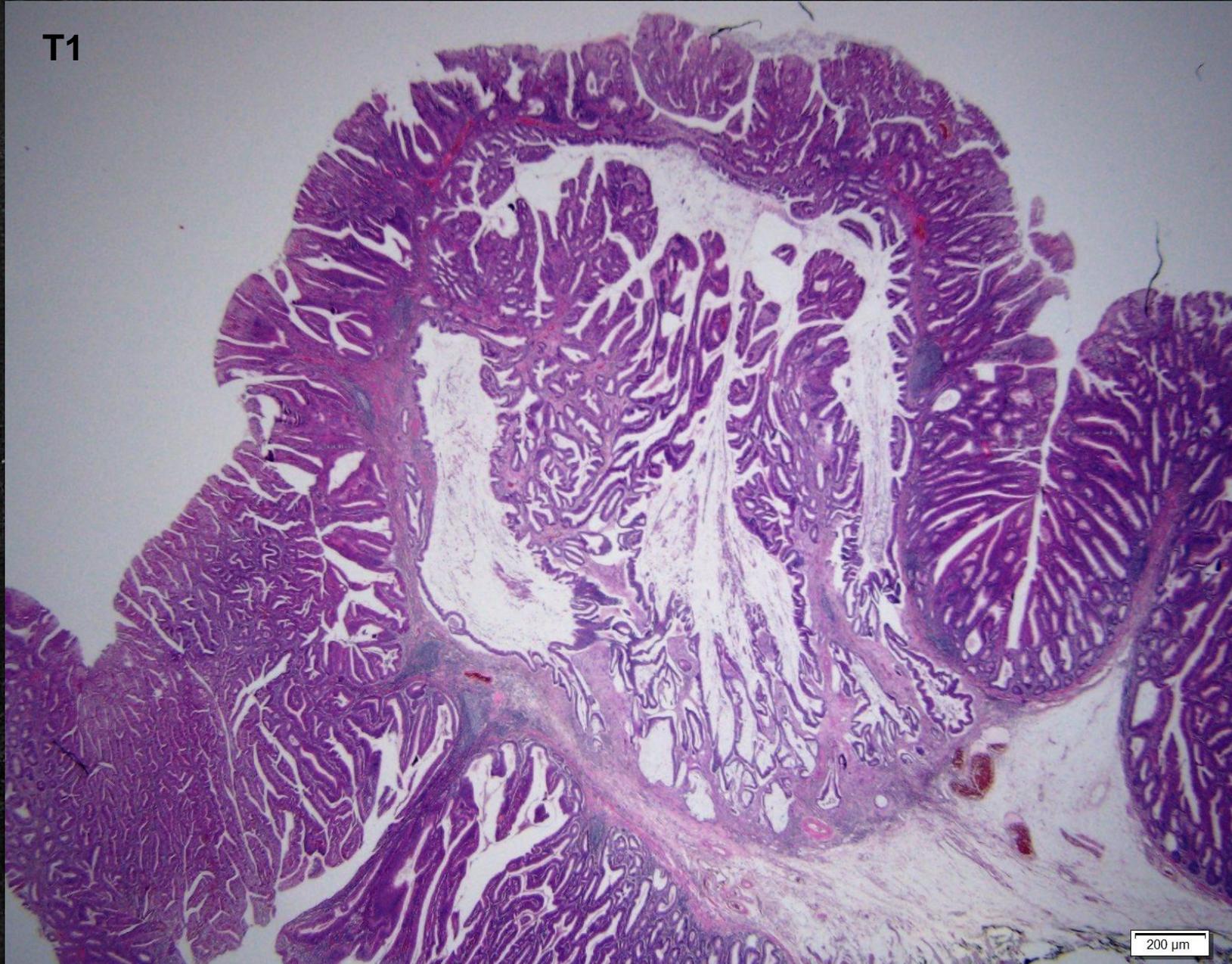
- Mucosa
- Submucosa
- Muscular propia
- Subserosa
- Serosa
- Órganos adyacentes

Tis

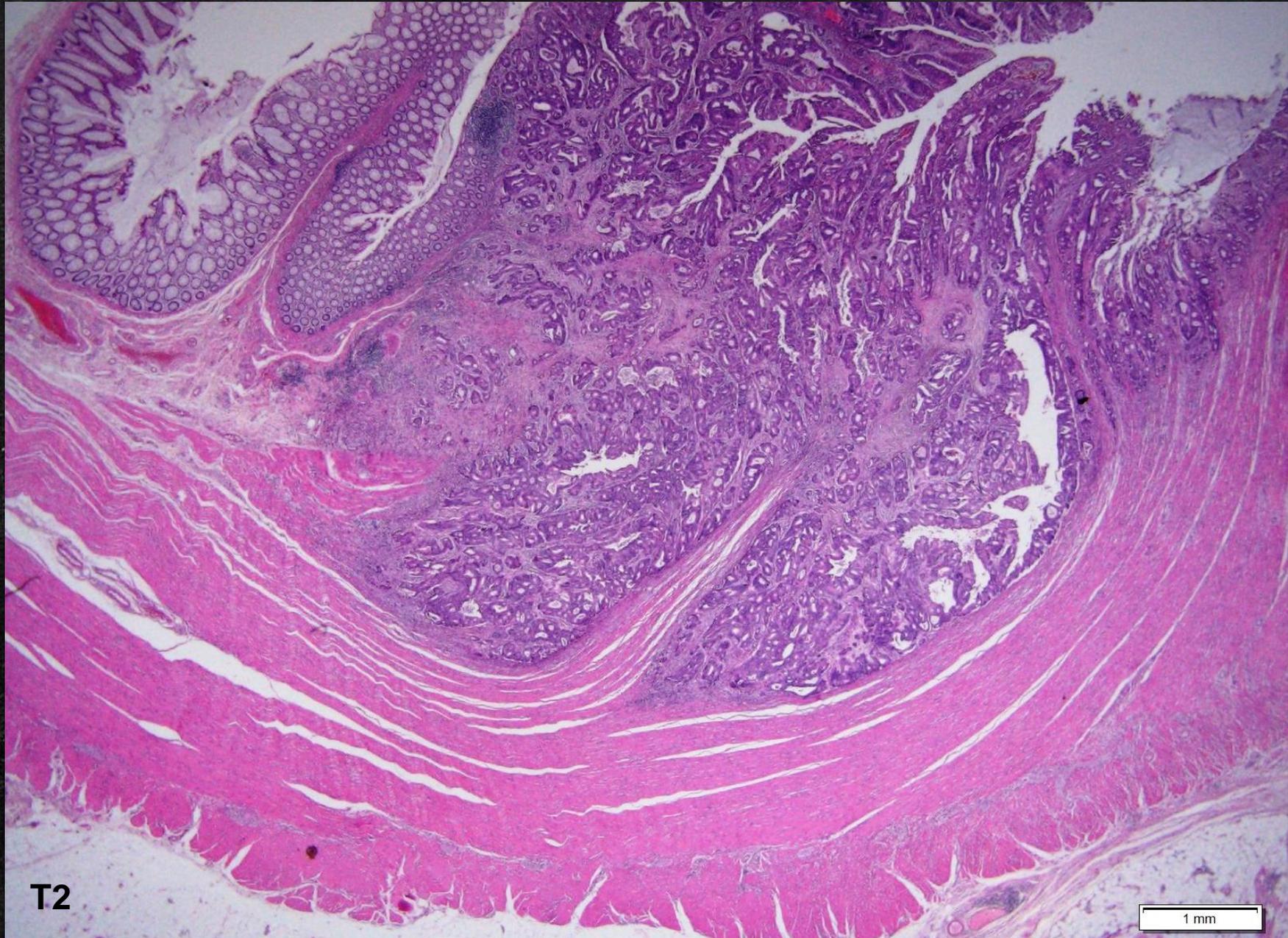


1 mm

T1



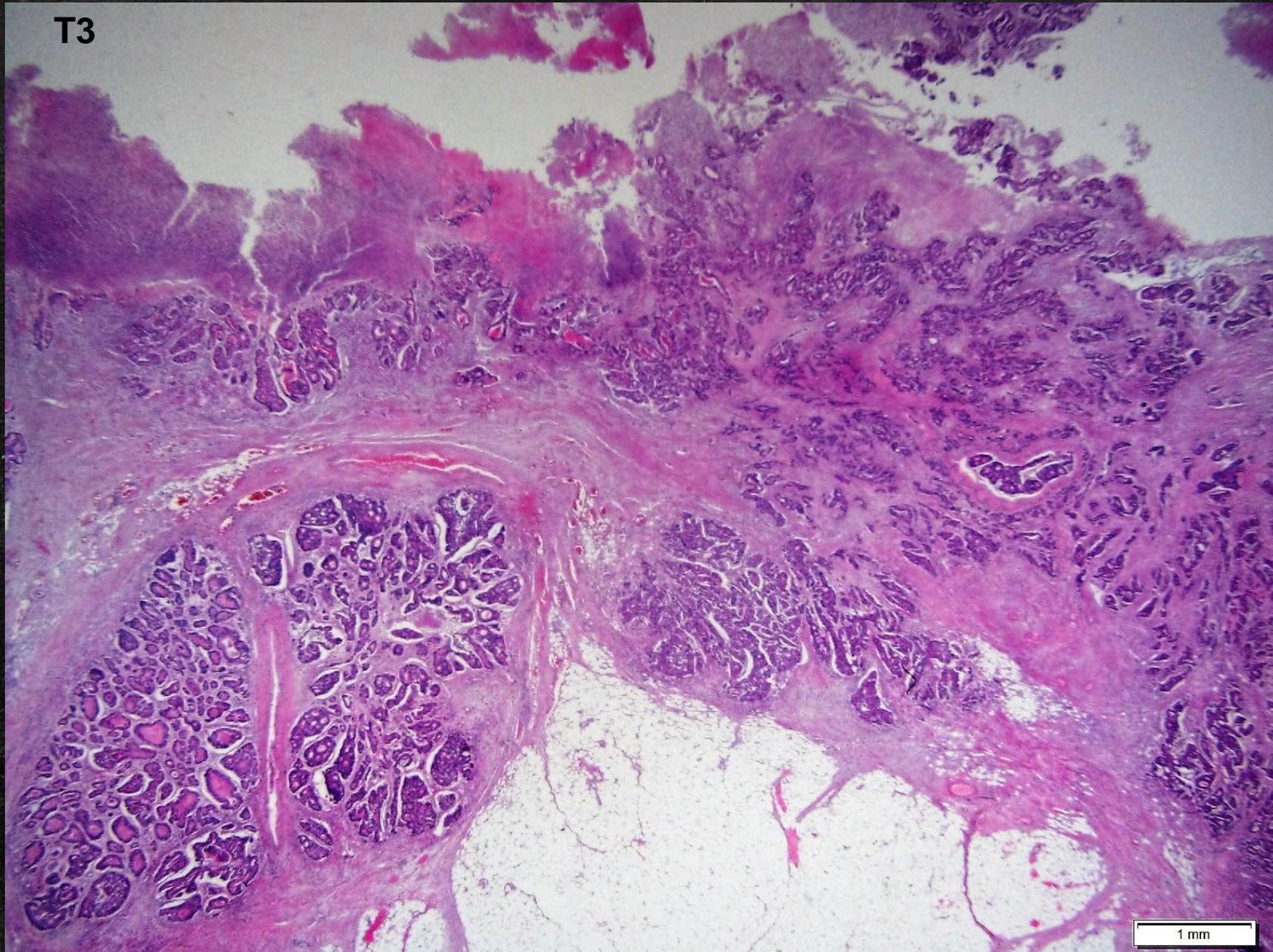
200  $\mu$ m

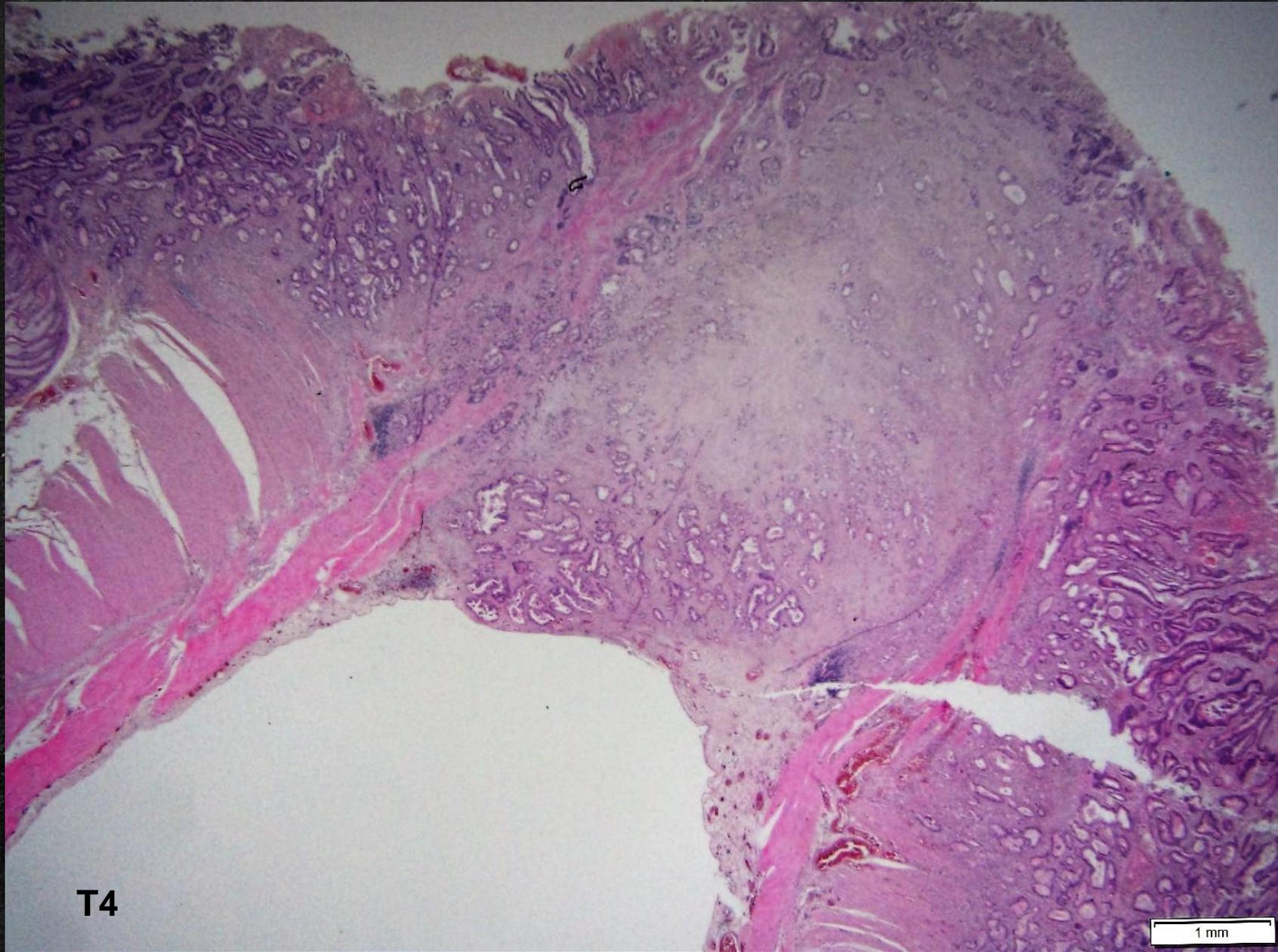


T2

1 mm

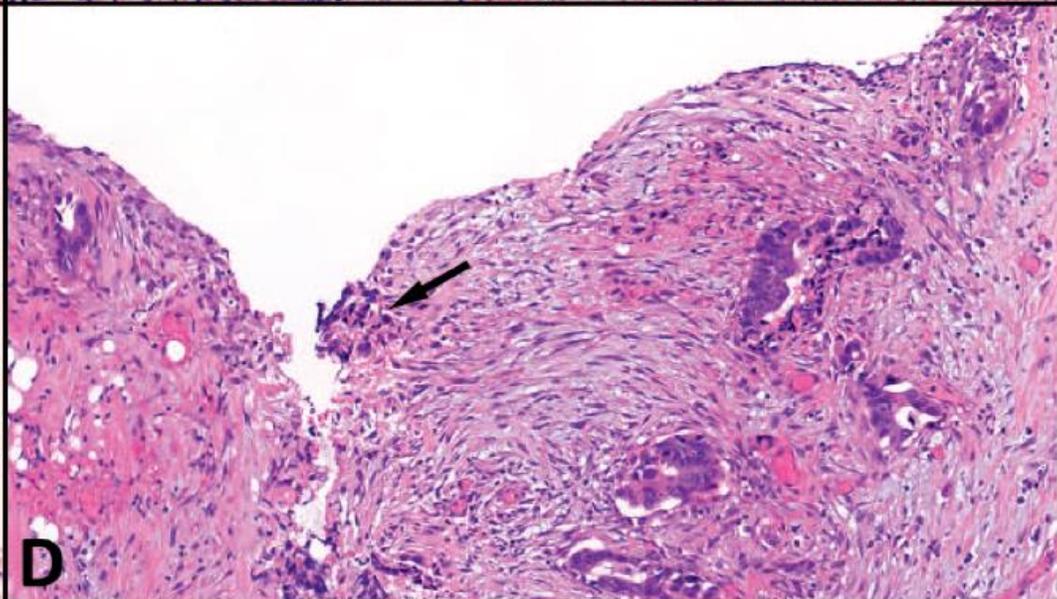
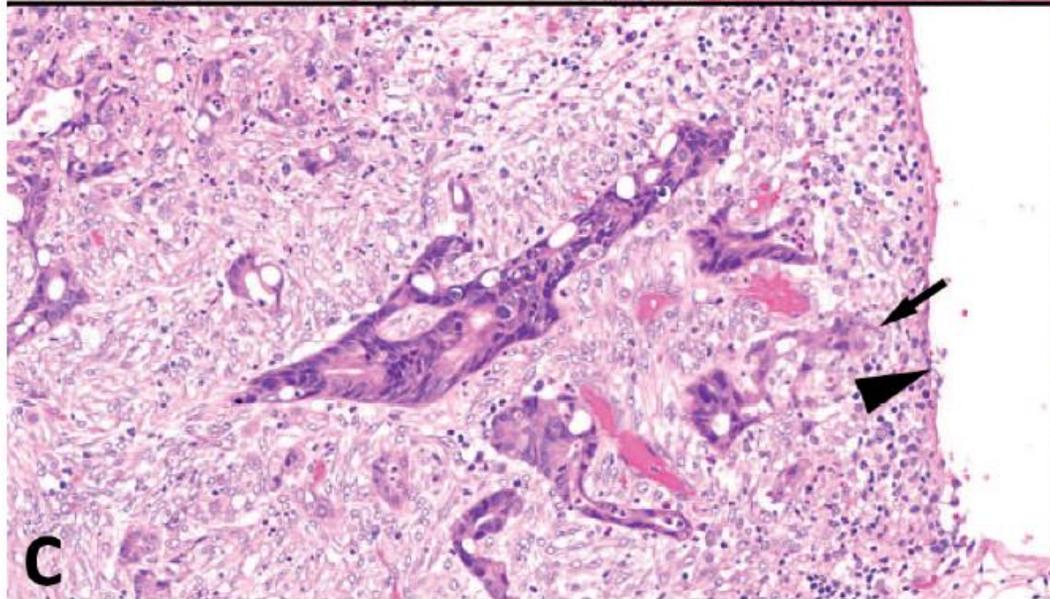
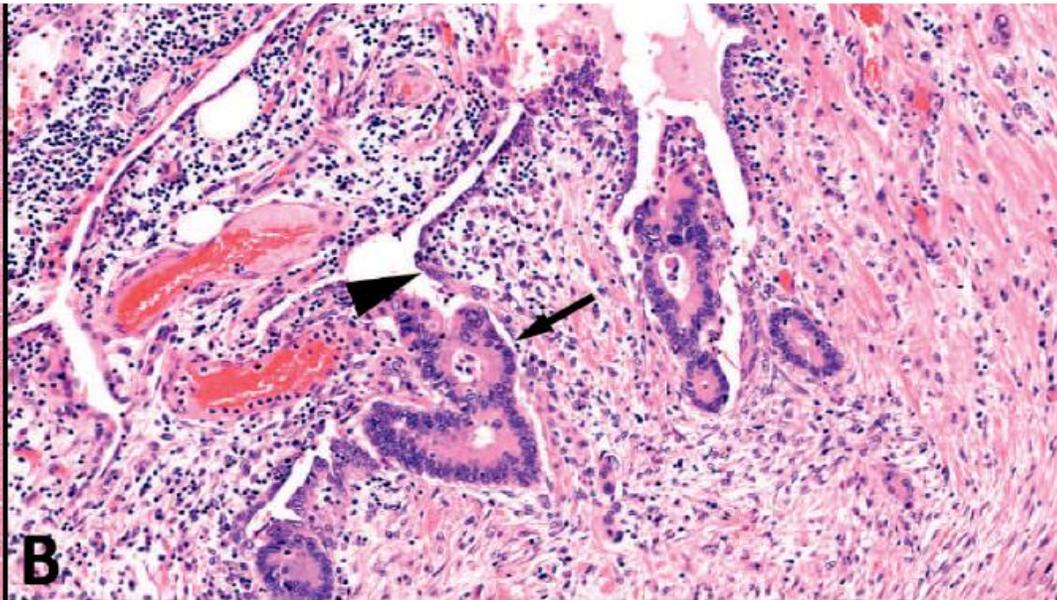
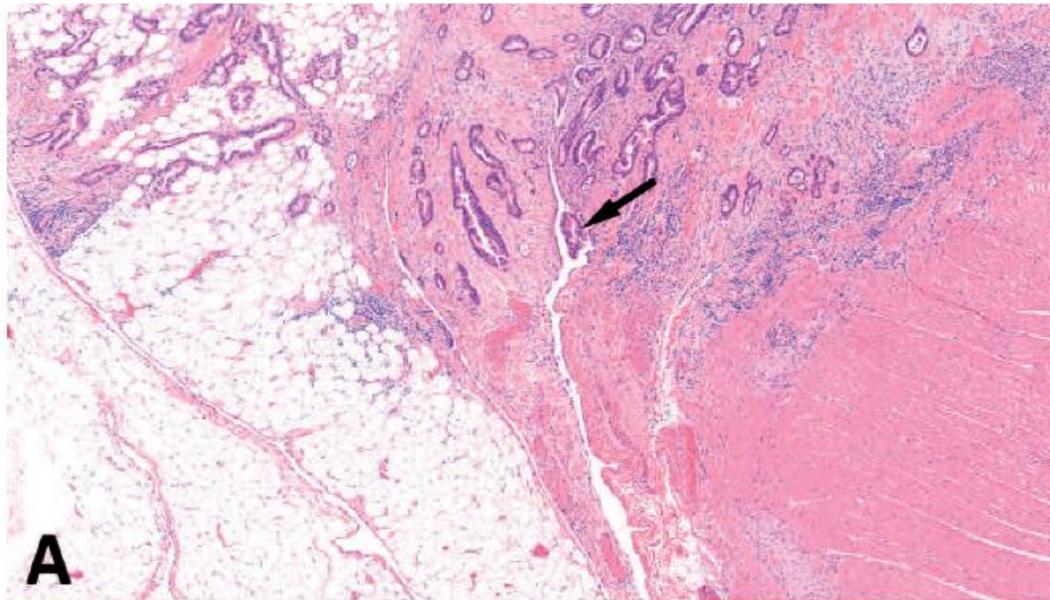
T3





T4

1 mm

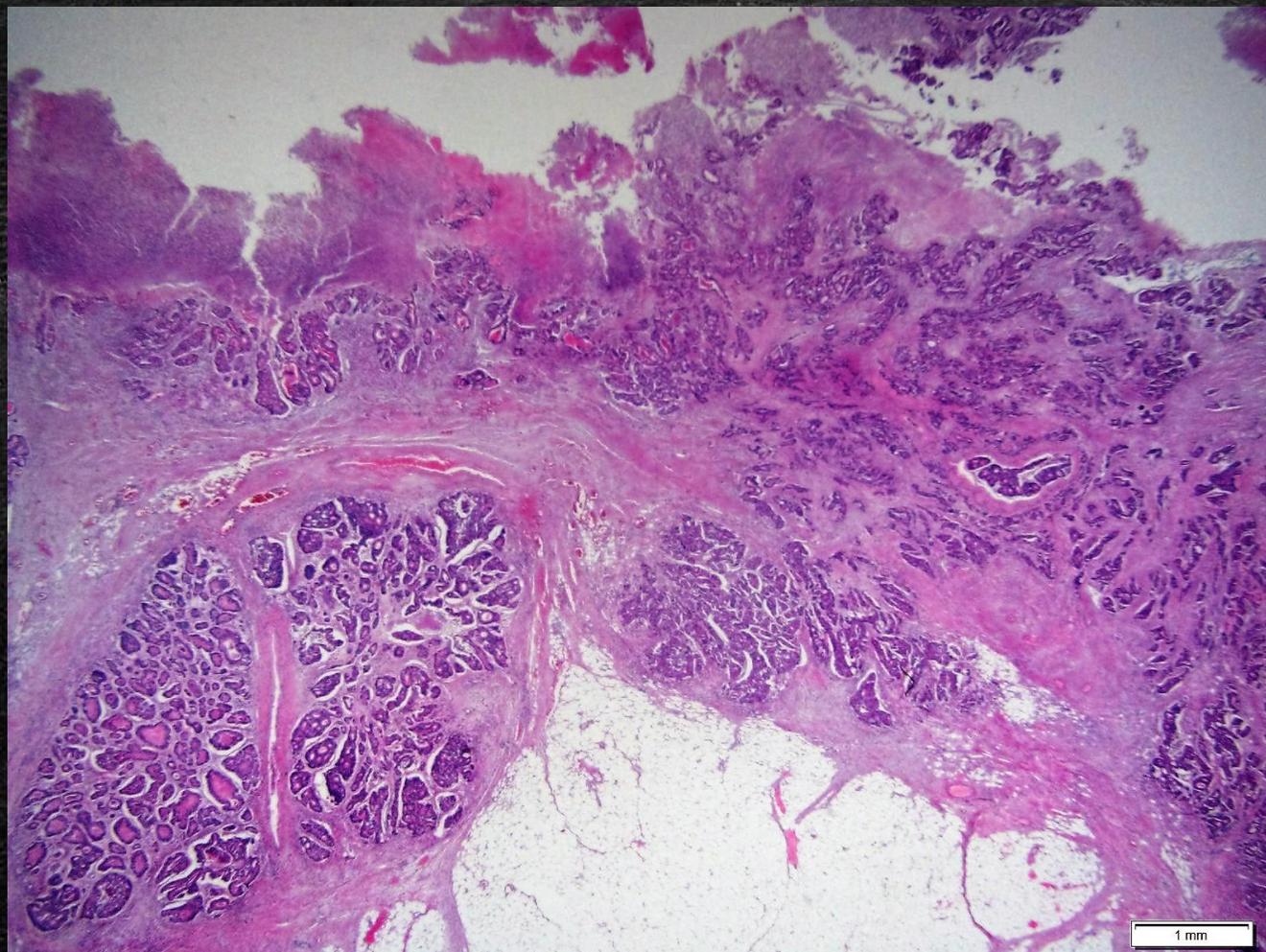


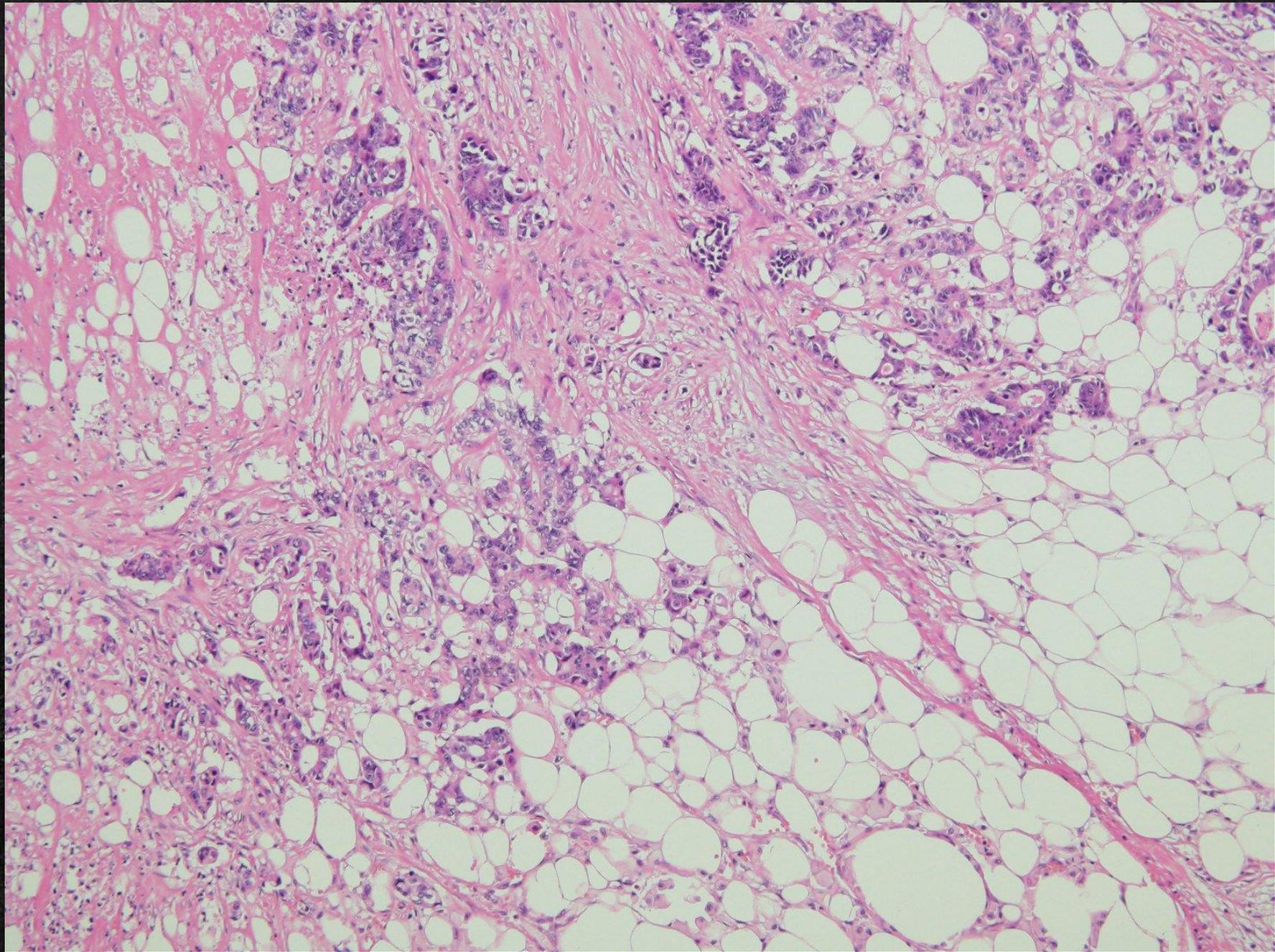
# Diagnóstico e Informe AP

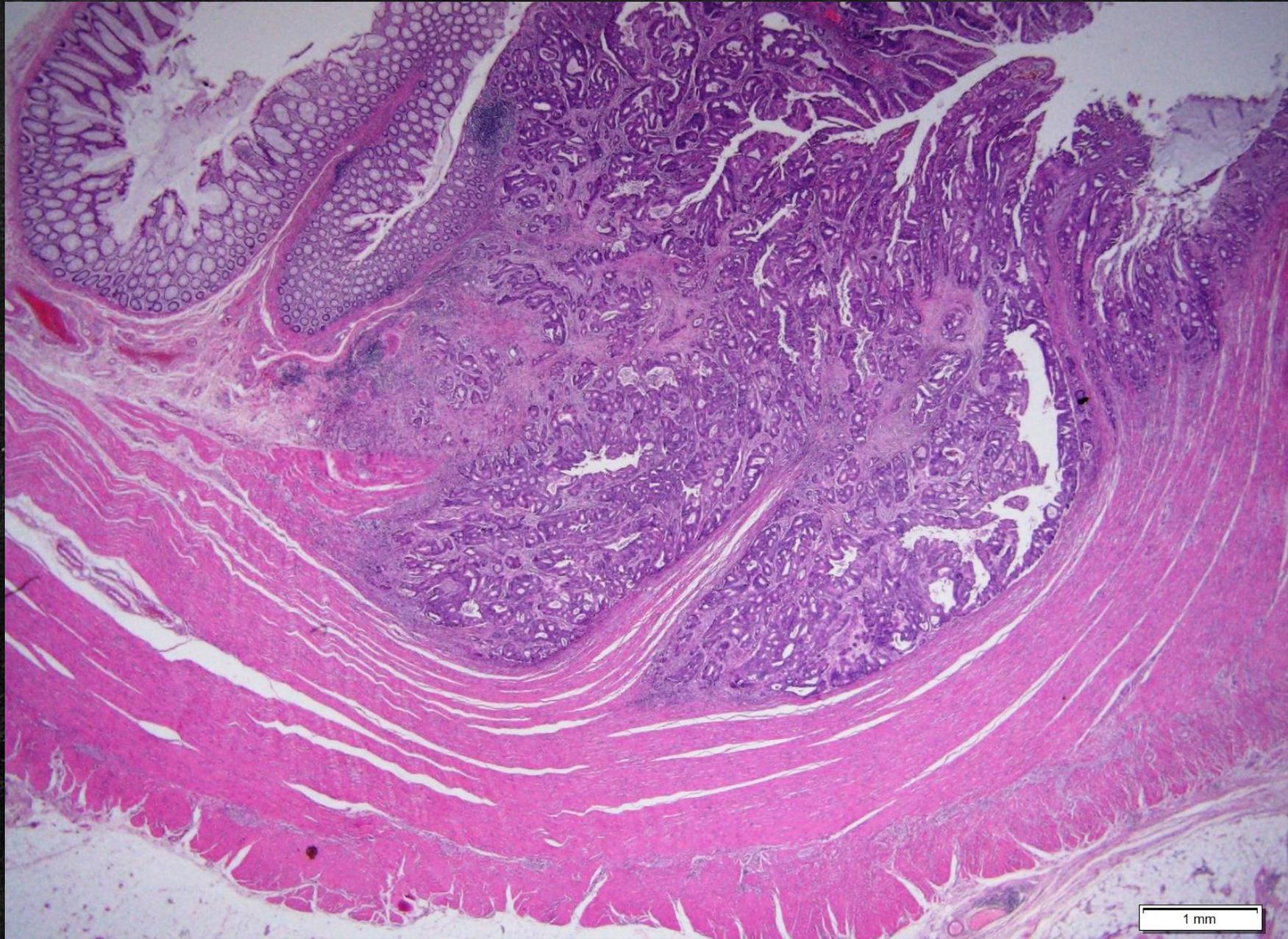
---

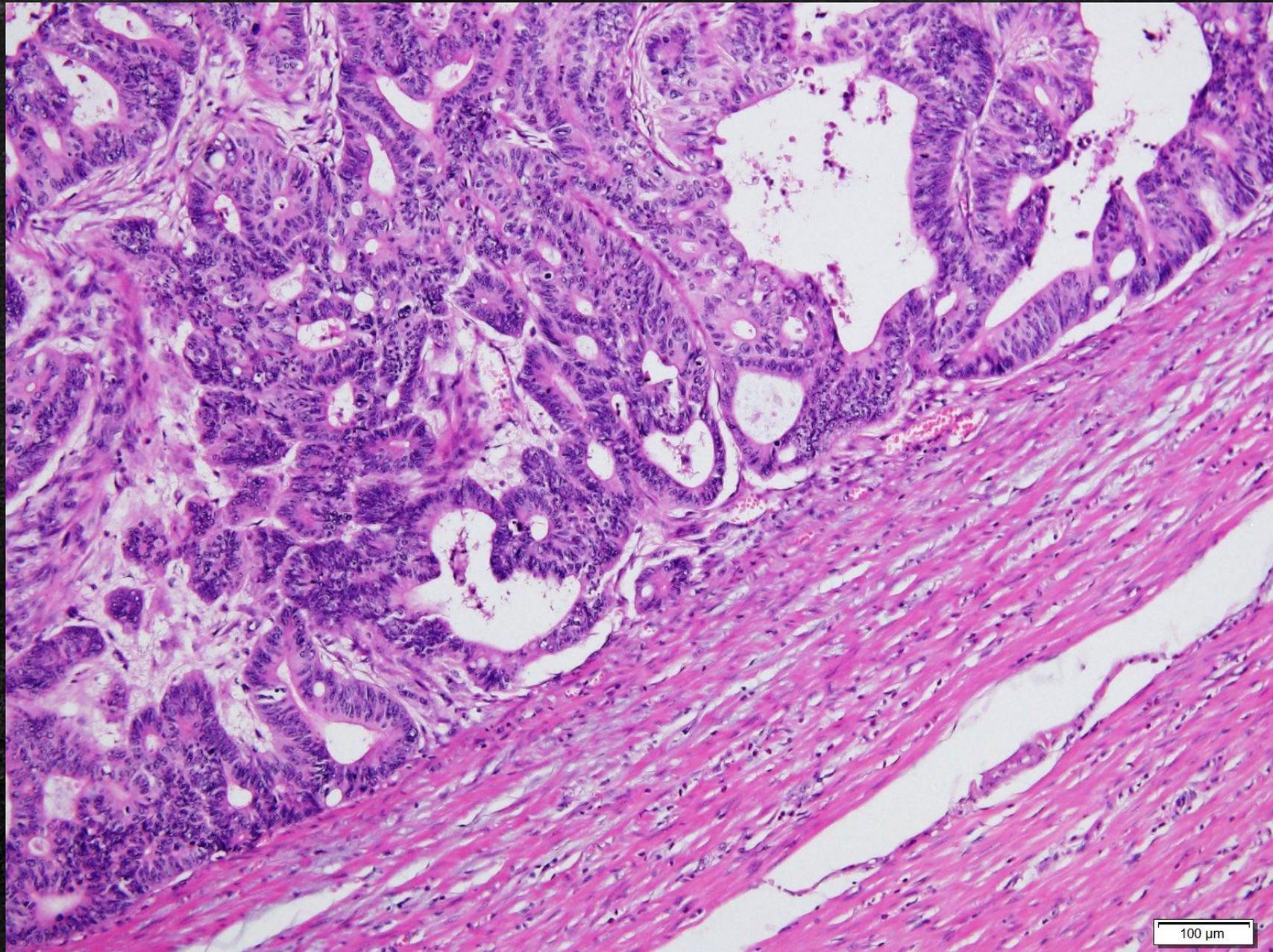
- 7.- Borde de crecimiento tumoral.
- 8.- Respuesta linfocitaria intra y peritumoral
  - ausente, leve a moderada, marcada o tipo Crohn
- 9.- Budding tumoral
  - consignar score y número de focos observados
- 10.- Compromiso vascular
  - no observado, linfático y/o venoso
- 11.- Compromiso perineural.

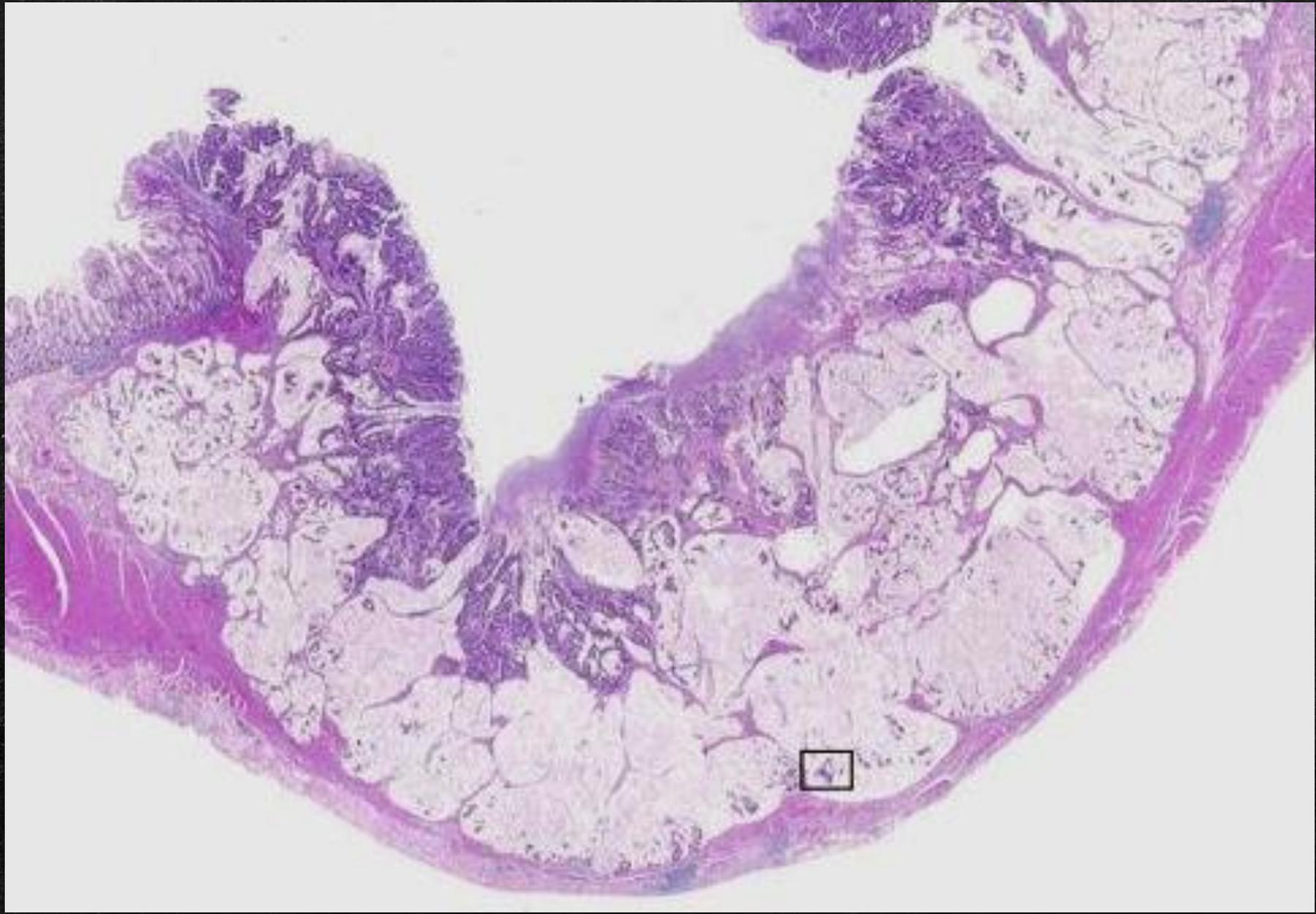
# Borde de crecimiento tumoral







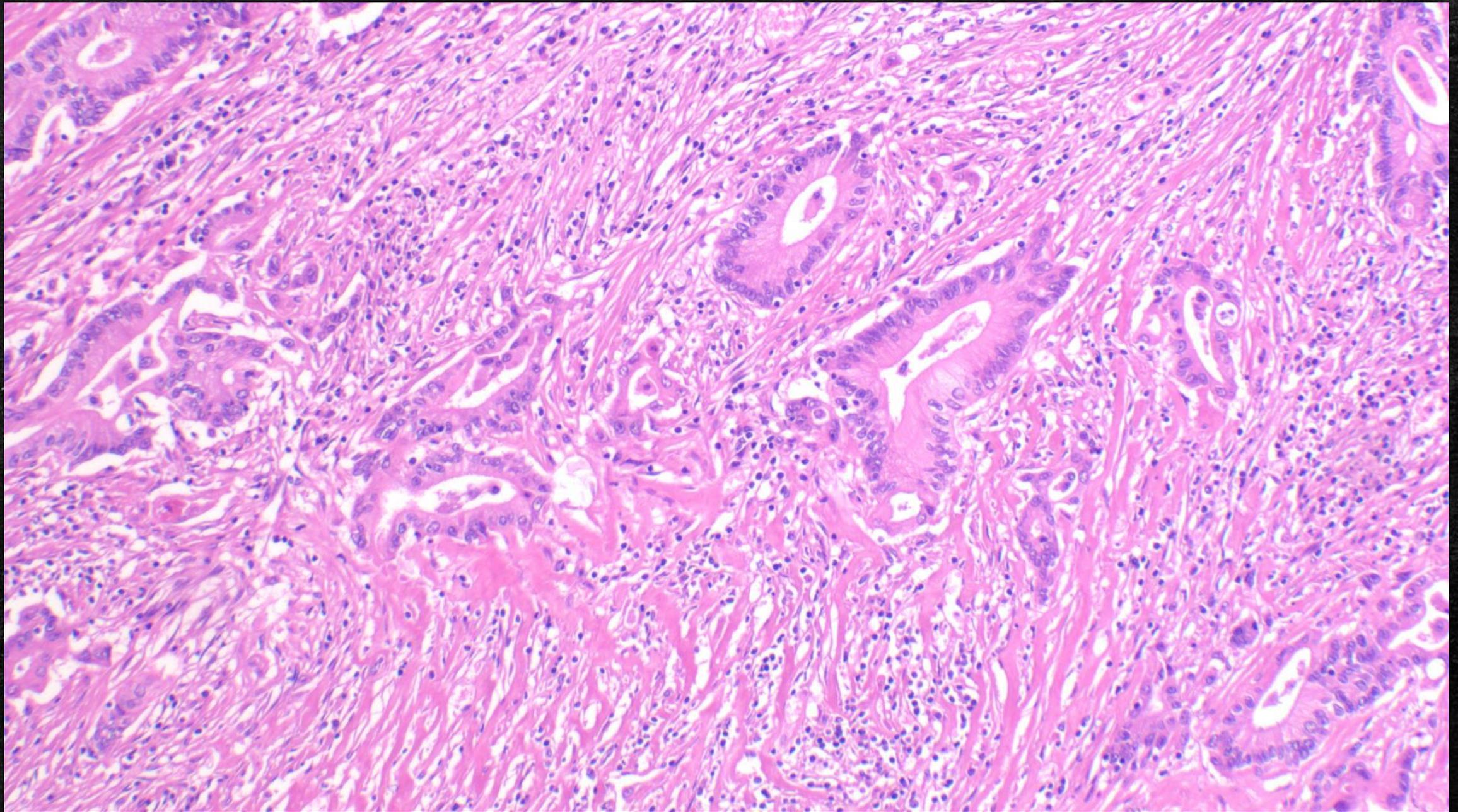


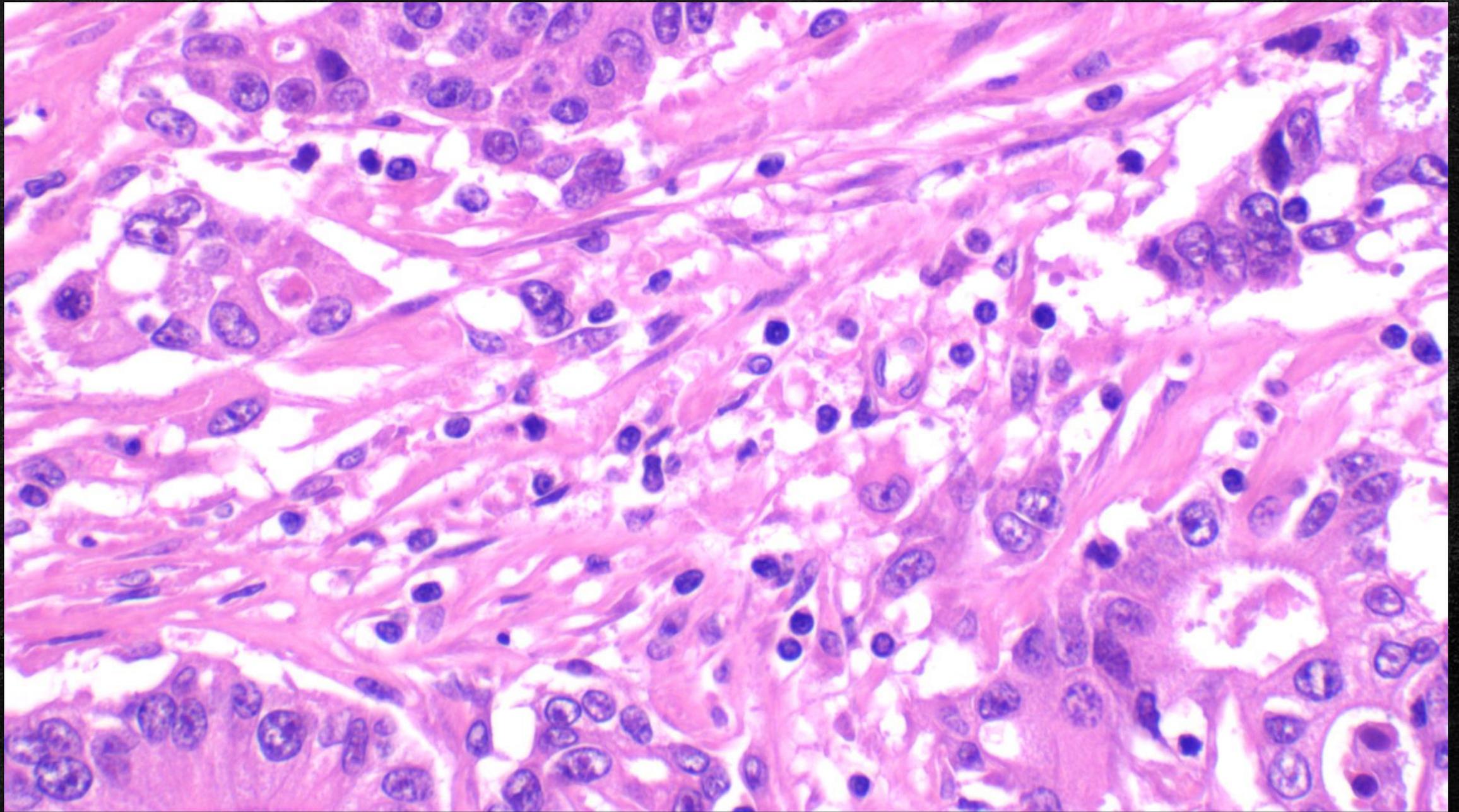


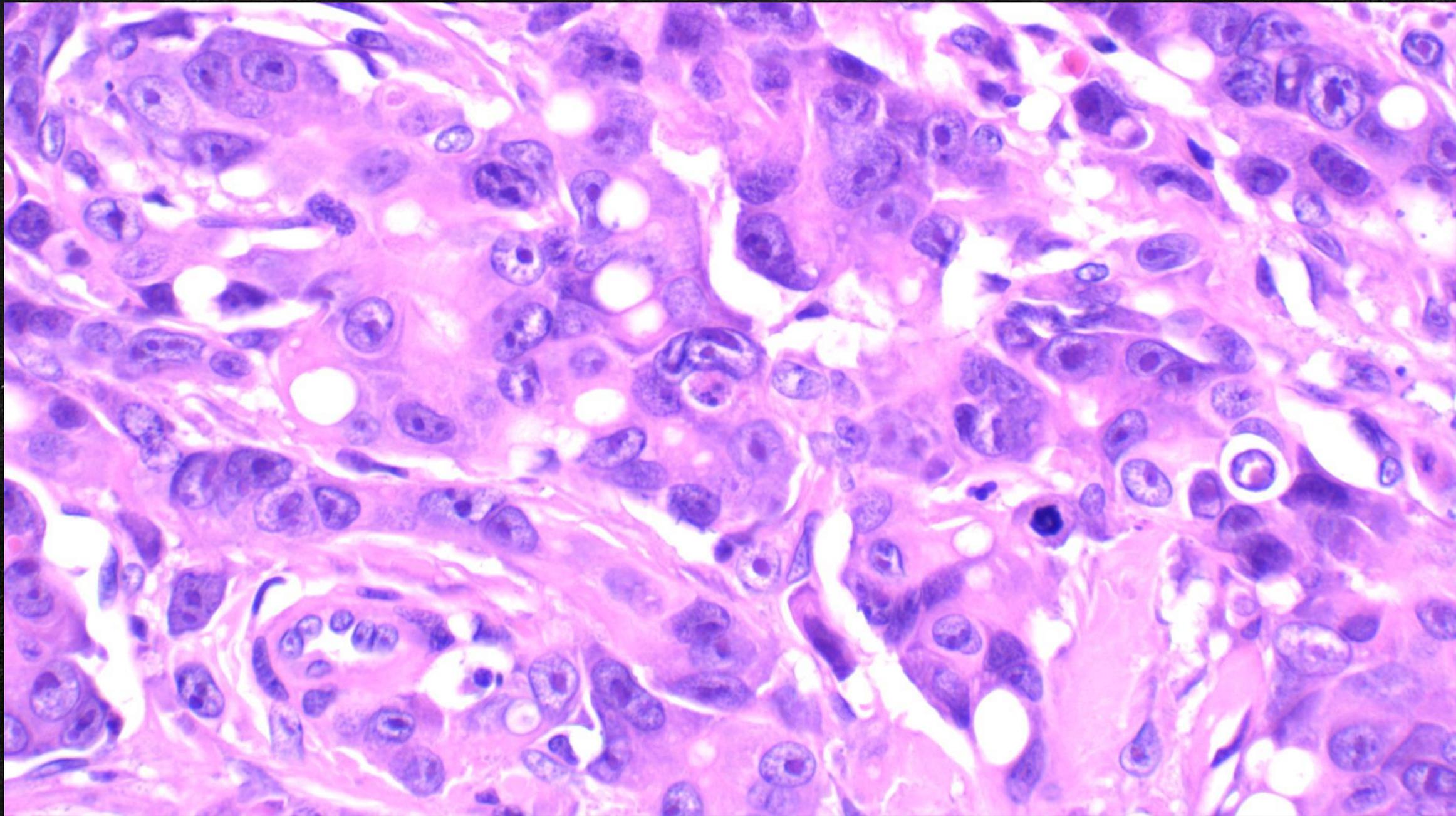
# Respuesta linfocitaria intra y peritumoral

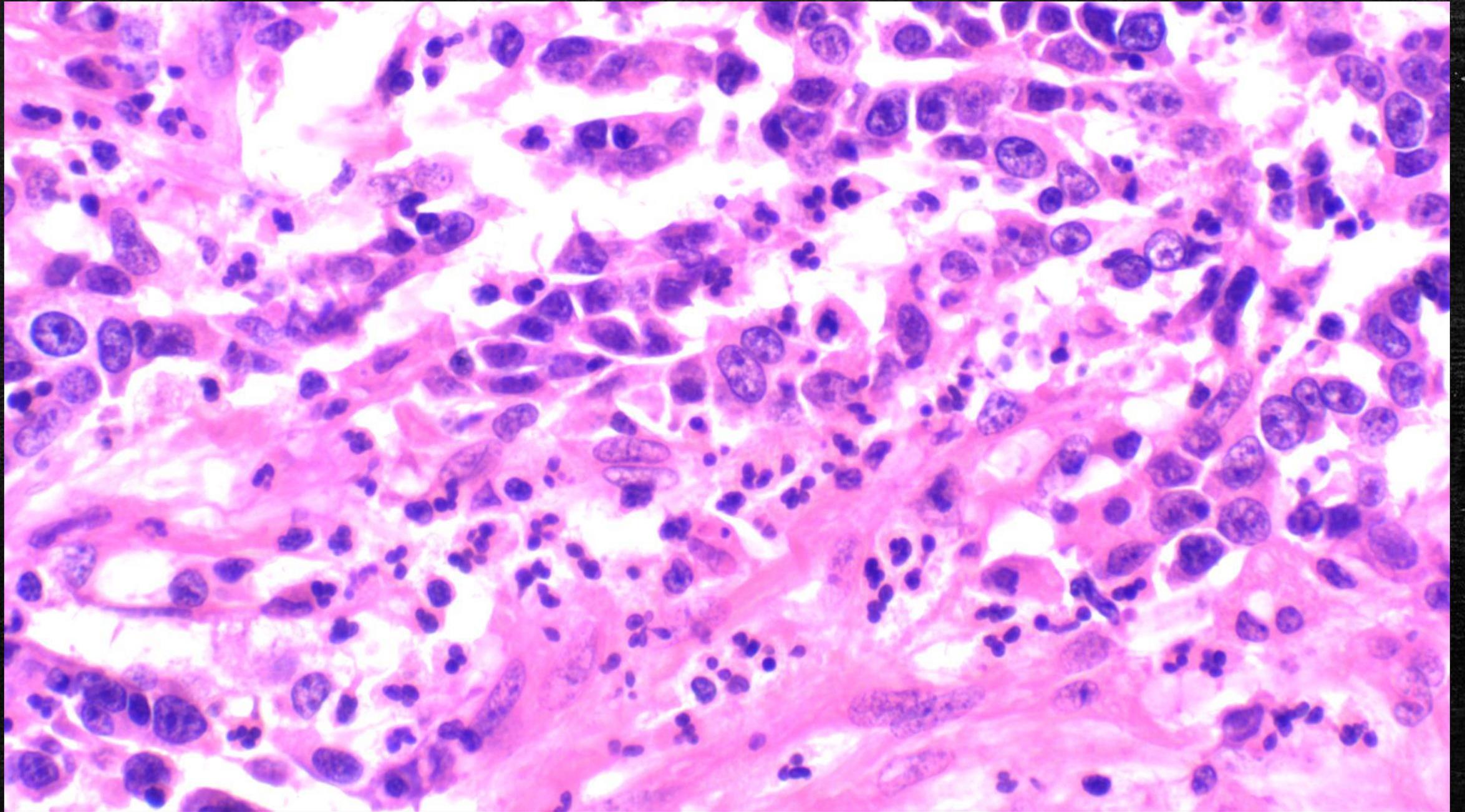
<b>Respuesta linfocitaria Intratumoral</b>	
Ausente	
Leve a Moderada	0-2 por CAM (400x)
Acentuada	≥3 por CAM (400x)

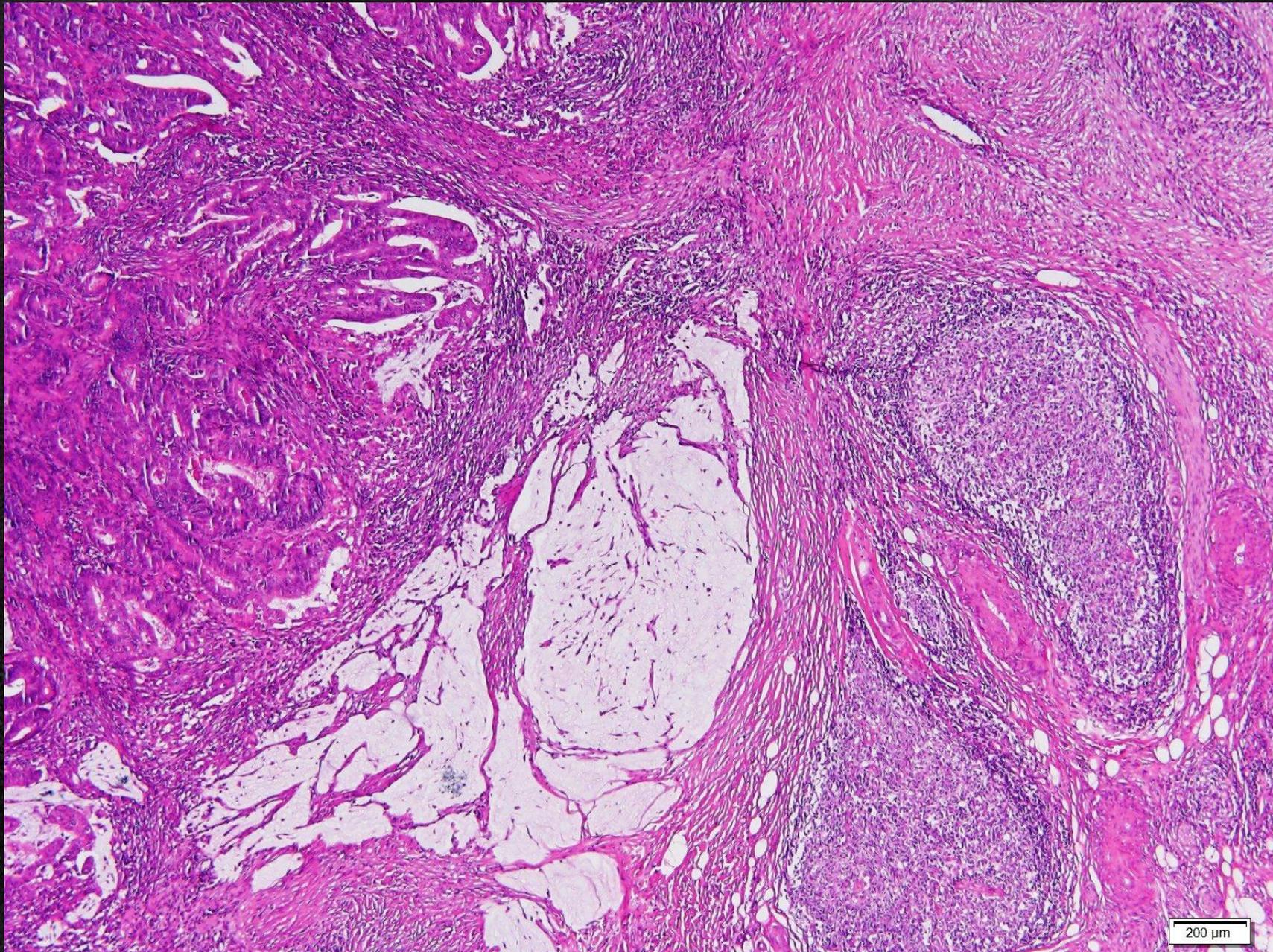
<b>Respuesta linfocitaria Peritumoral (tipo Crohn)</b>	
Ausente	
Leve a Moderada	Agregados ocasionales y dispersos
Acentuada	Numerosos agregados con o sin centros germinales y/o en banda











200  $\mu$ m

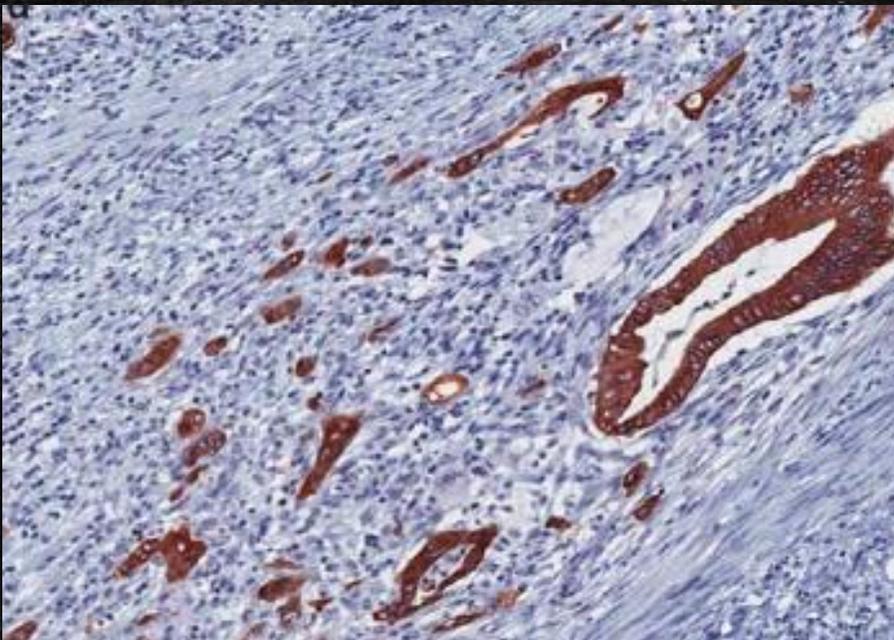
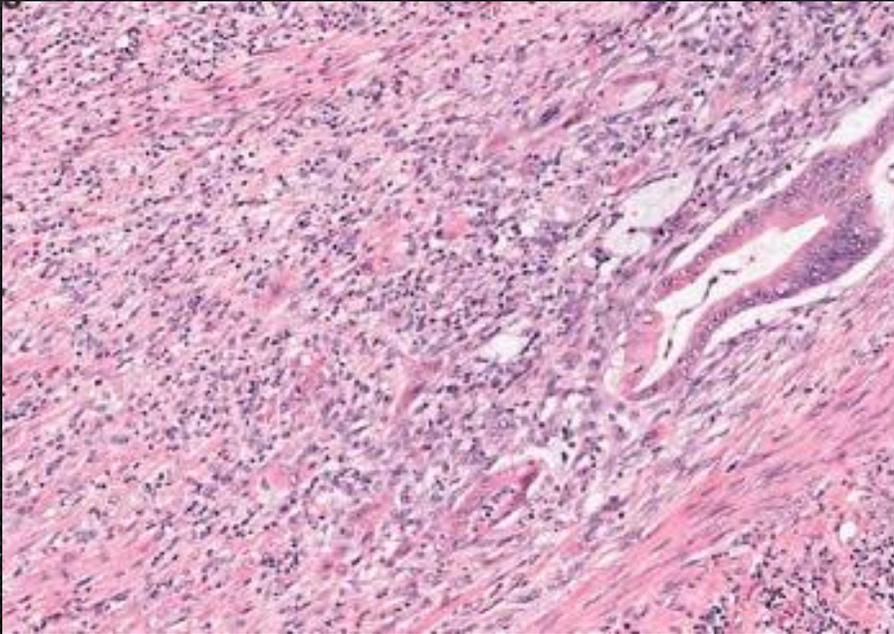
# Budding tumoral

---

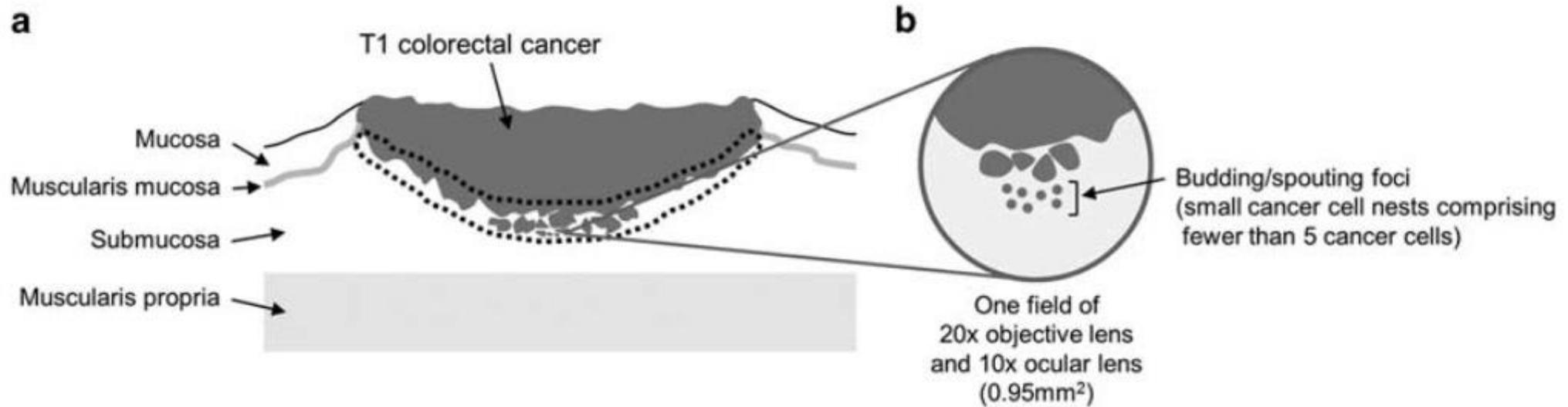
- Fenómeno definido como la presencia de células neoplásicas malignas, aisladas o en grupos de menos de 5 células, en el frente de invasión tumoral.
- Evaluado con objetivo 20x y ocular de 10x.
- Debe evaluarse en **1 campo hot spot** (de 0,785 mm<sup>2</sup>) en el frente de invasión tumoral.
- Variable predictora independiente de metástasis ganglionar en CCR pT1.
- Variable predictora independiente de sobrevida en CCR en Estadío II (T3/T4 N0 M0).

*Ueno, Histopathology 2002; 40(2): 127-132*

*Lugli, Mod Pathol 2017;00:1-13*

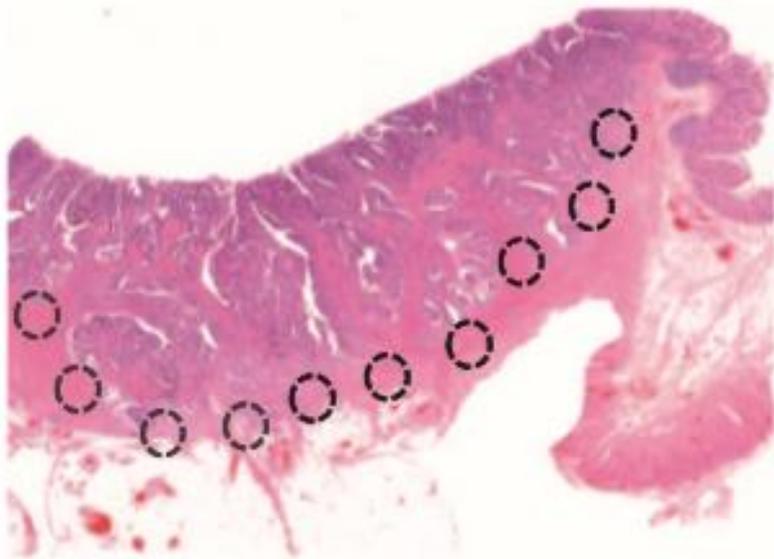


<b>Grado</b>	<b>N° Grupos</b>
Grado 1	0 a 4
Grado 2	5 a 9
Grado 3	>10

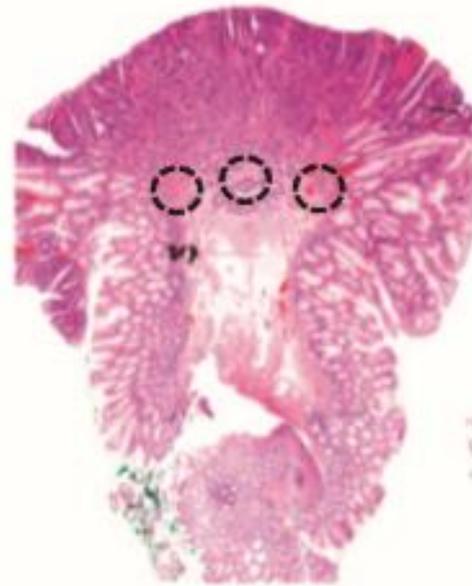


- Evaluar a bajo aumento (2x/4x) todo el frente de invasión tumoral.
- Área con patrón de crecimiento infiltrativo.
- Frente de invasión tumoral irregular.
- Interfase entre el tumor y el estroma subyacente poco definida.

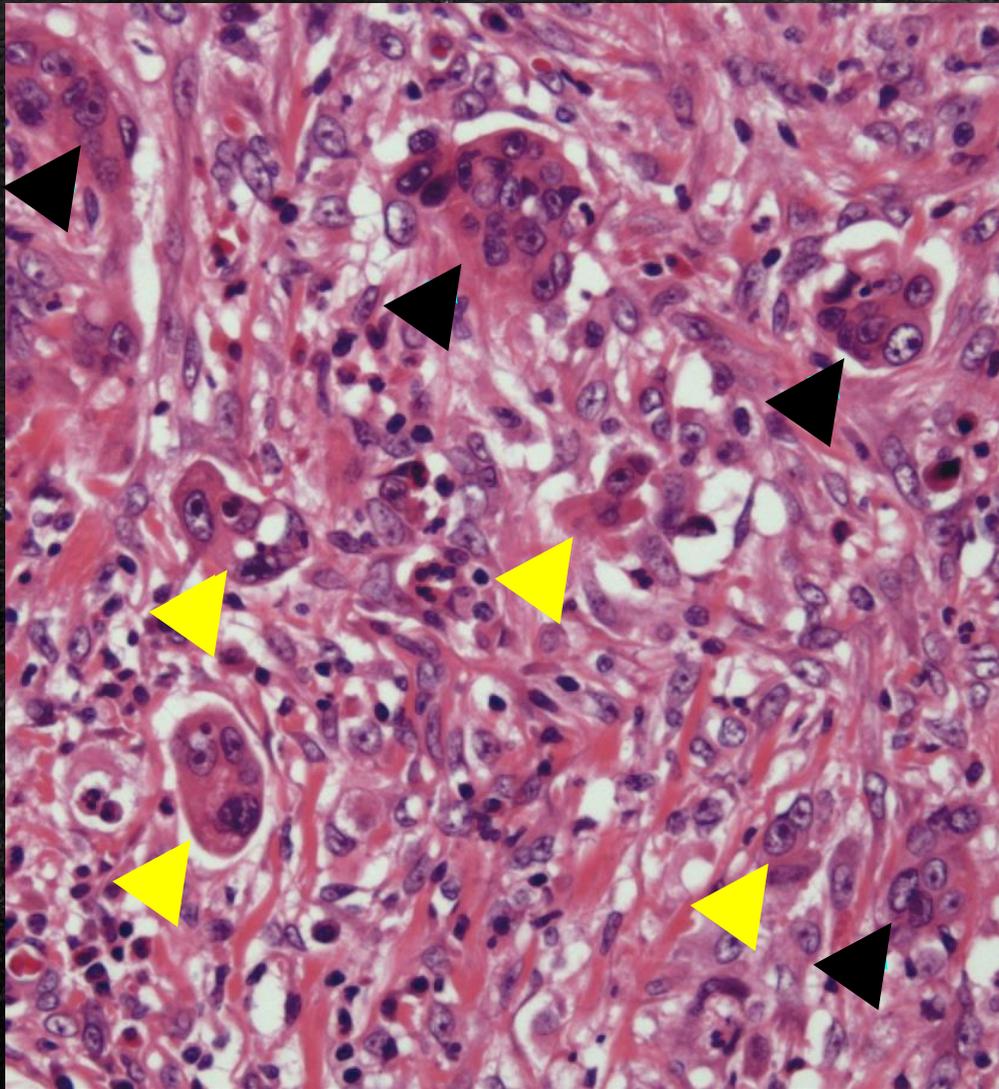
# Budding tumoral



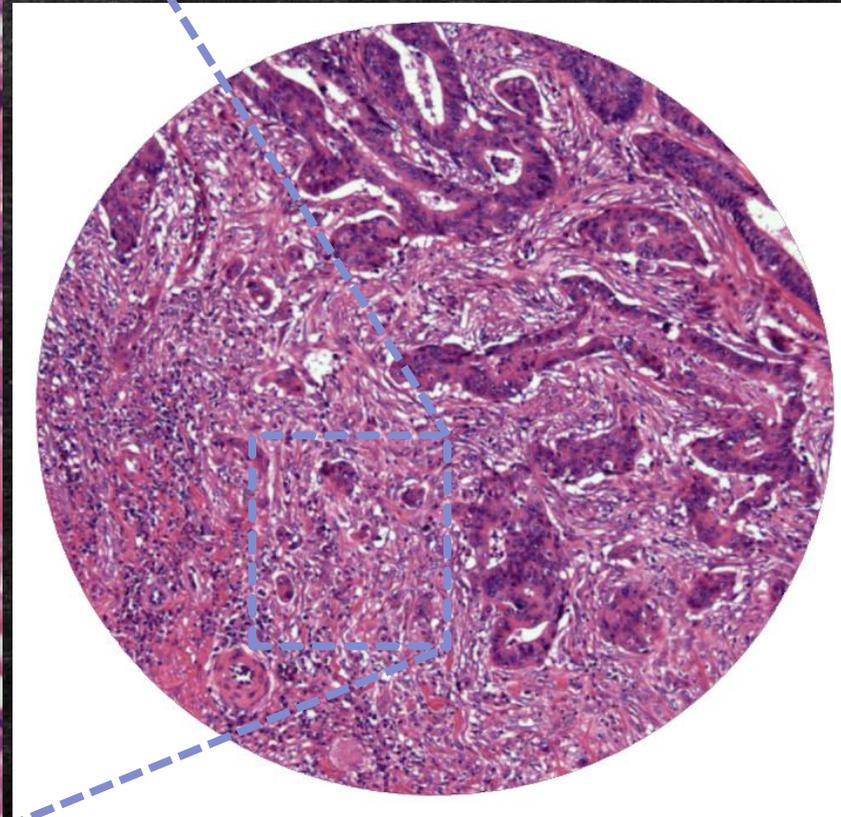
For surgical resection specimens, scan 10 fields

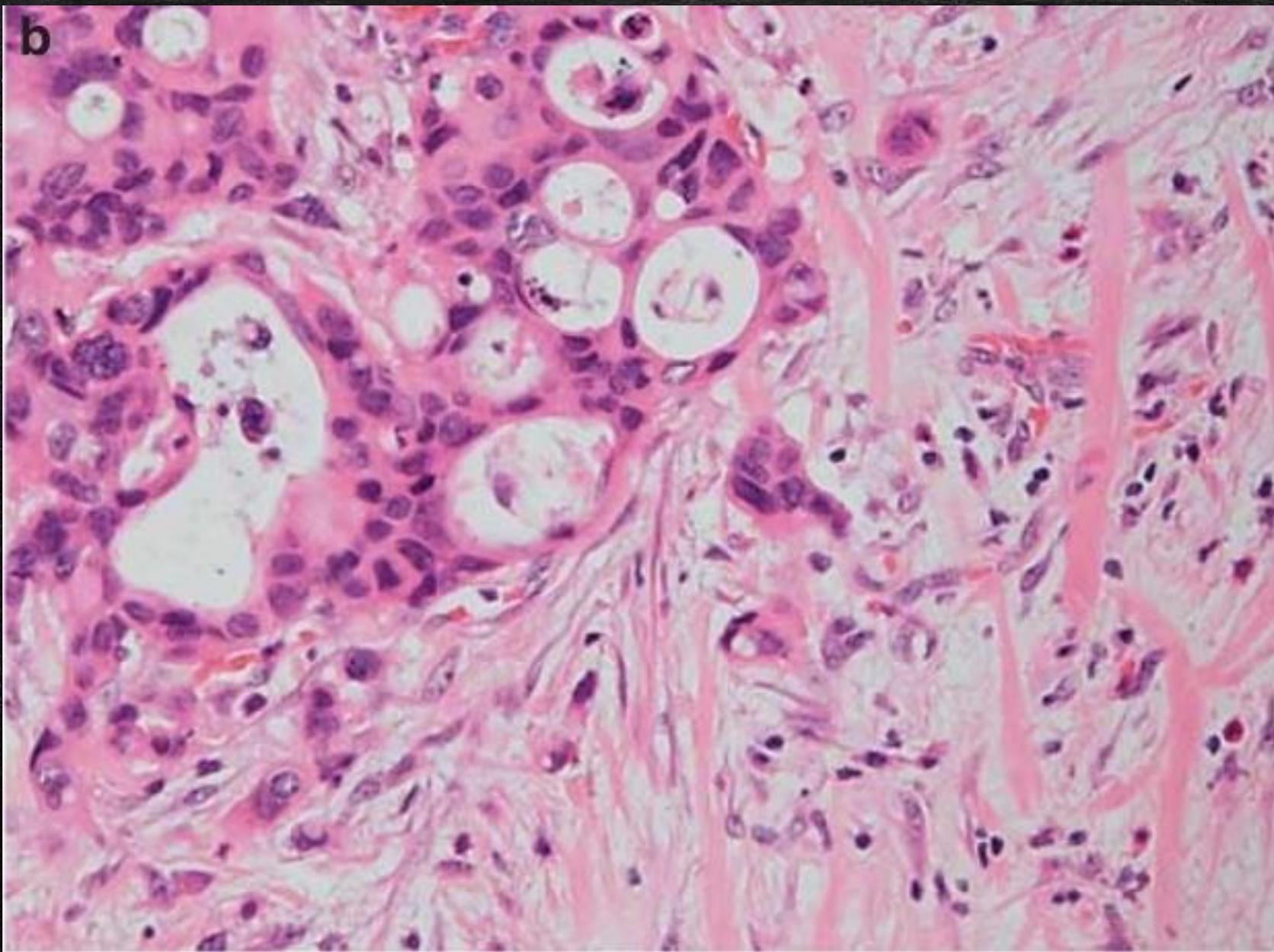


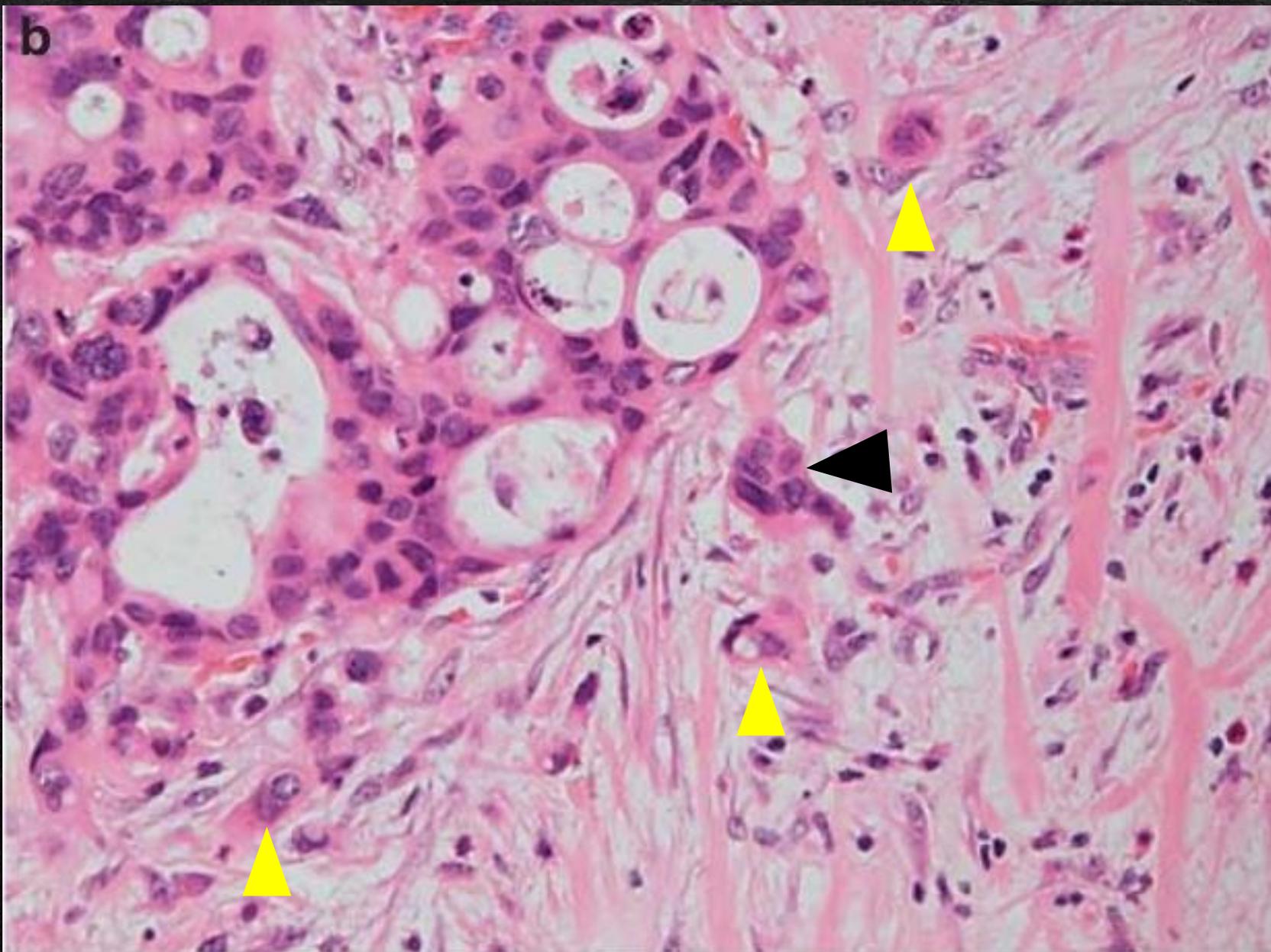
For pT1 endoscopic resections (usually <10 fields available), scan all



◀ Budding





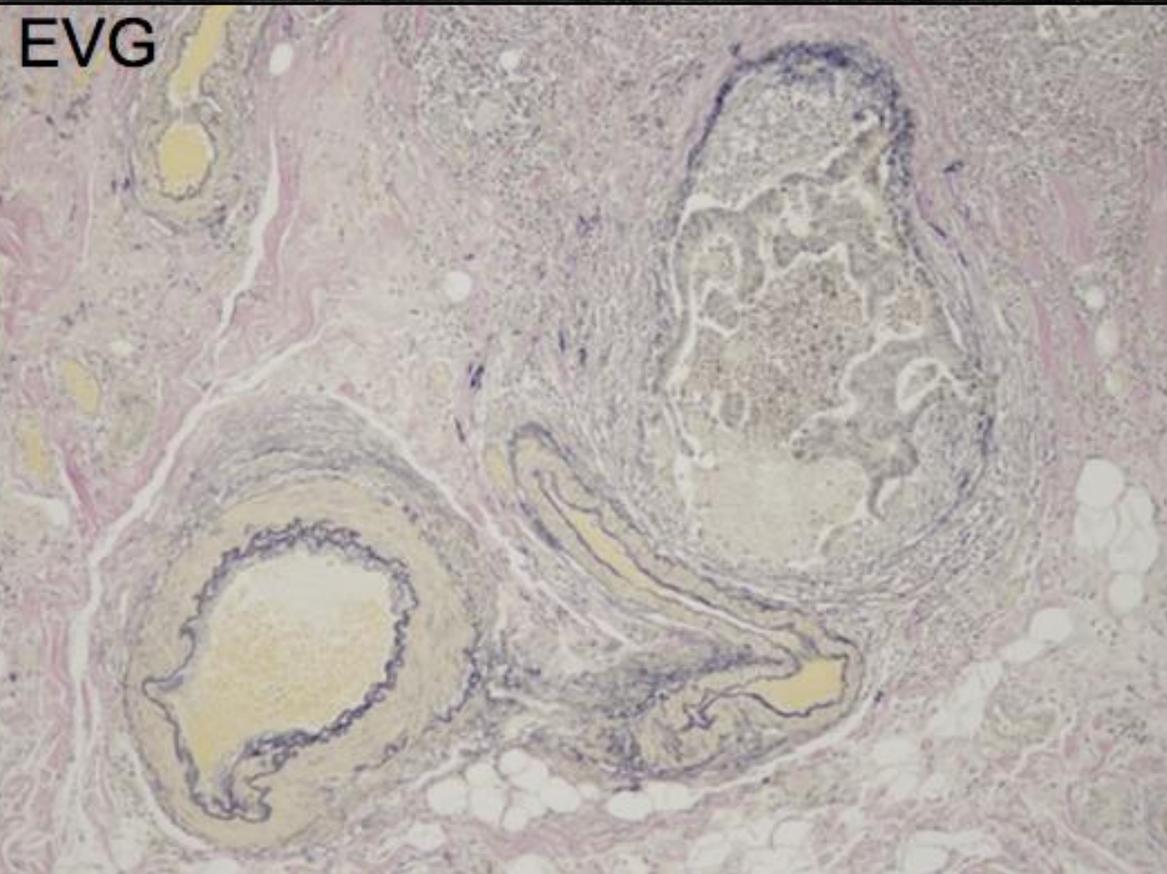
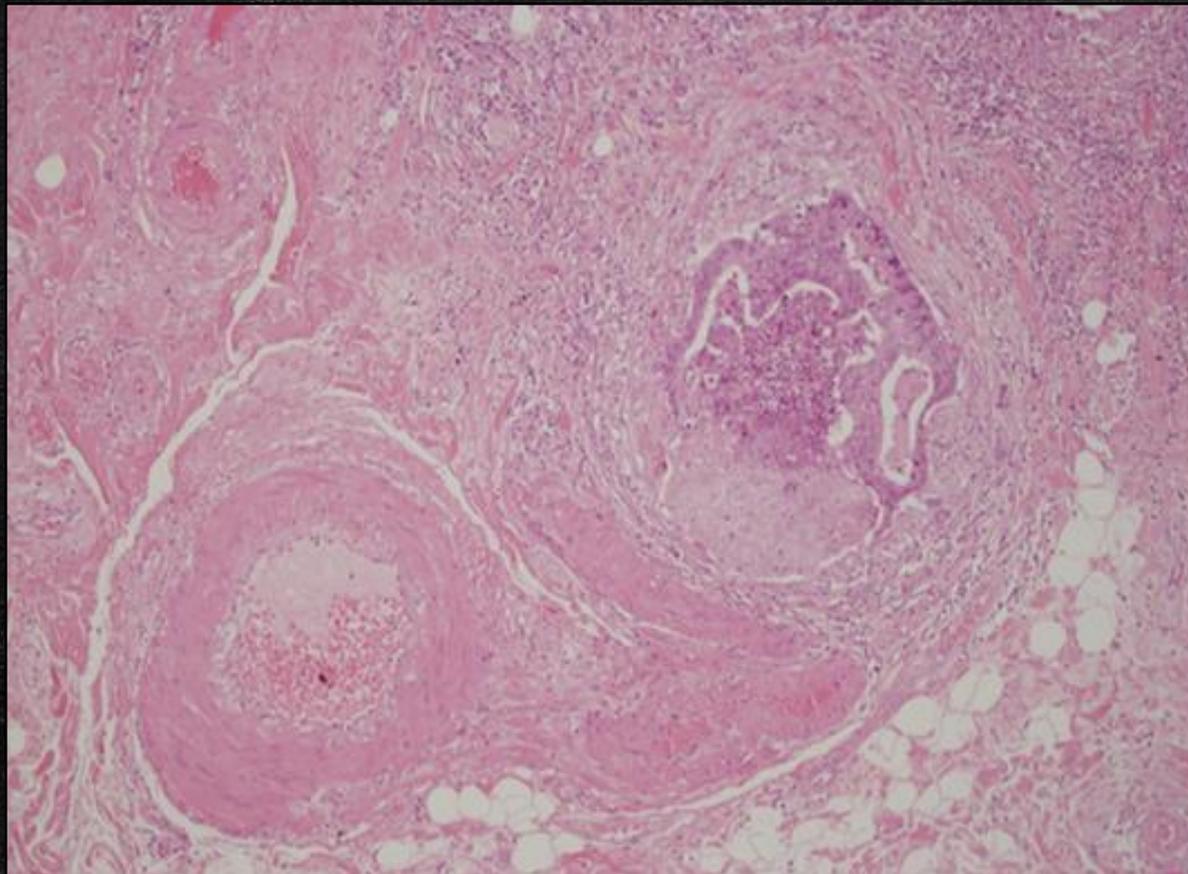


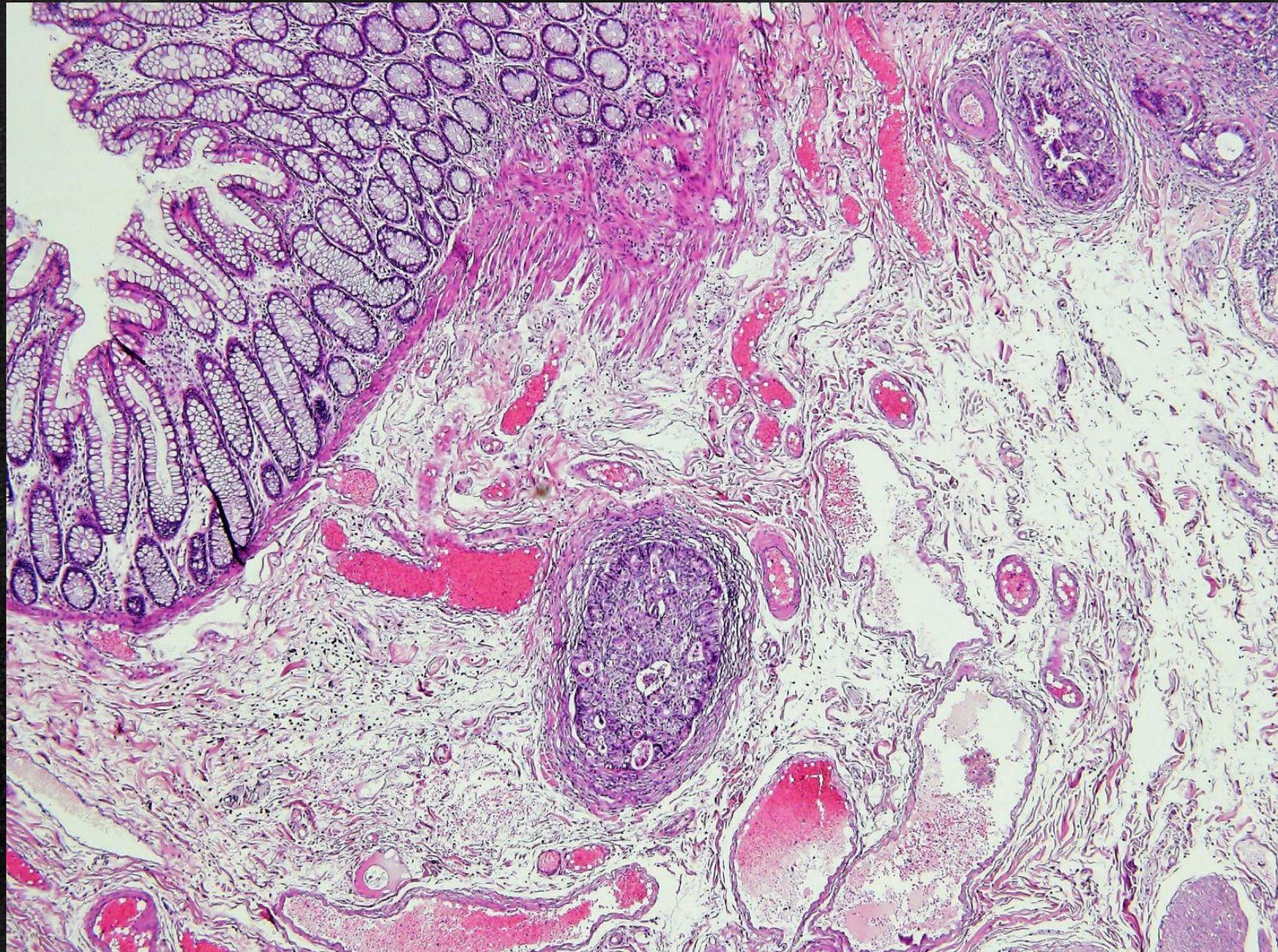
# Budding tumoral - Problemas

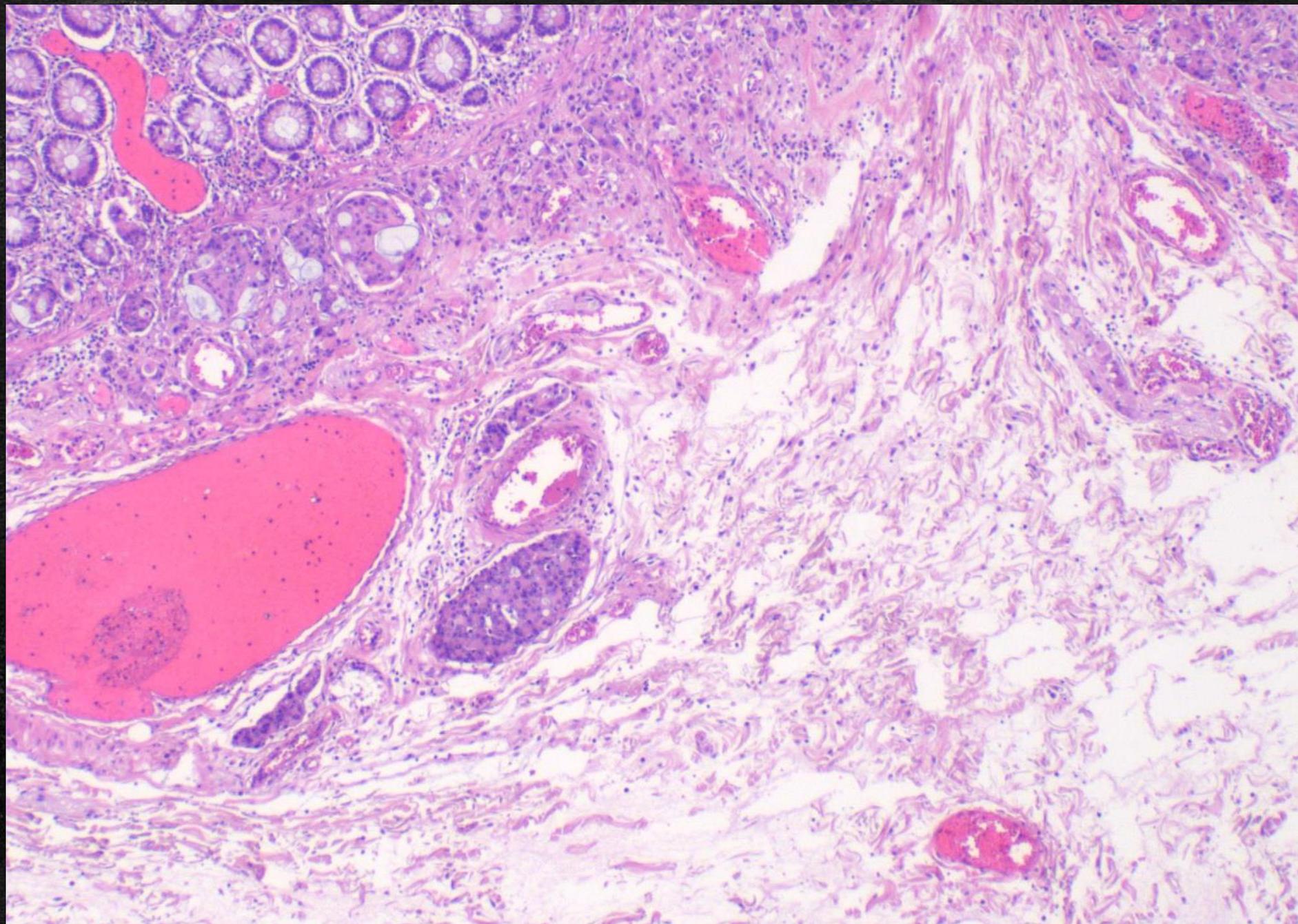
---

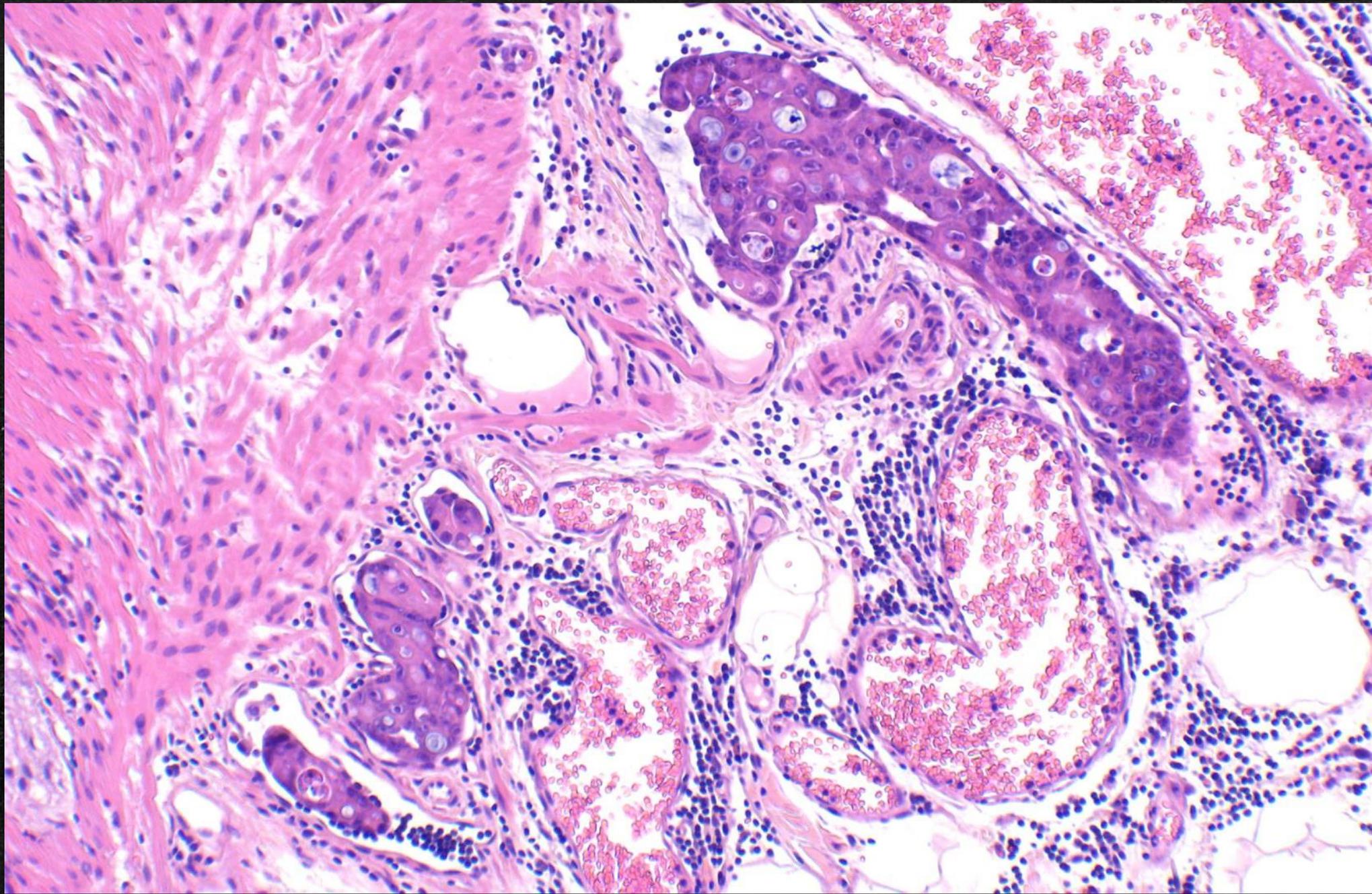
- Numerosos histiocitos y linfocitos en el frente de invasión tumoral.
- Reacción estromal marcada con fibroblastos.
- Glándulas irregulares por acentuada inflamación aguda polimorfonuclear.
- Lagos de mucina en frente de invasión tumoral con células neoplásicas dispersas.
- Glándulas irregulares con artefacto de retracción del estroma circundante

# Compromiso vascular

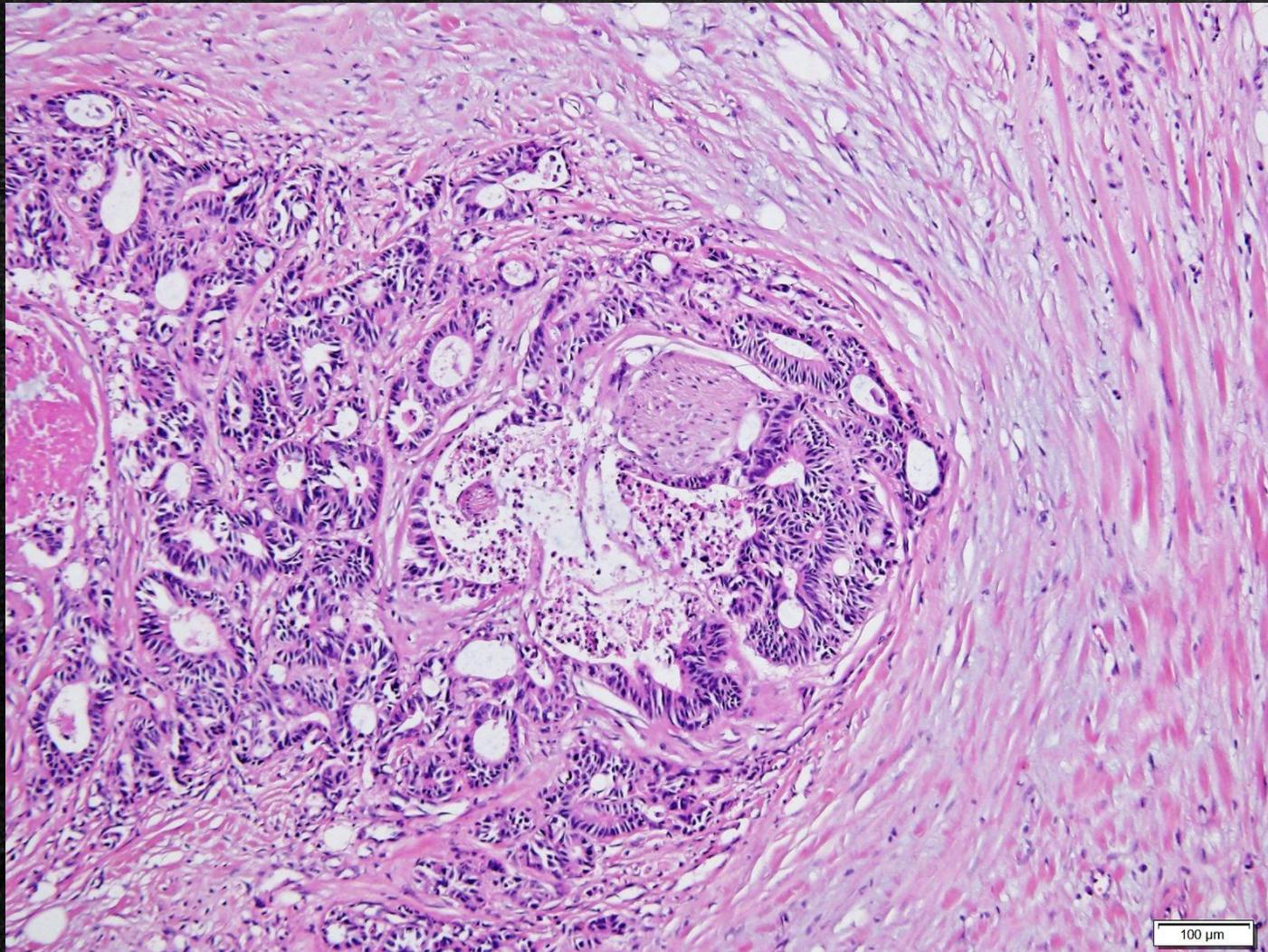


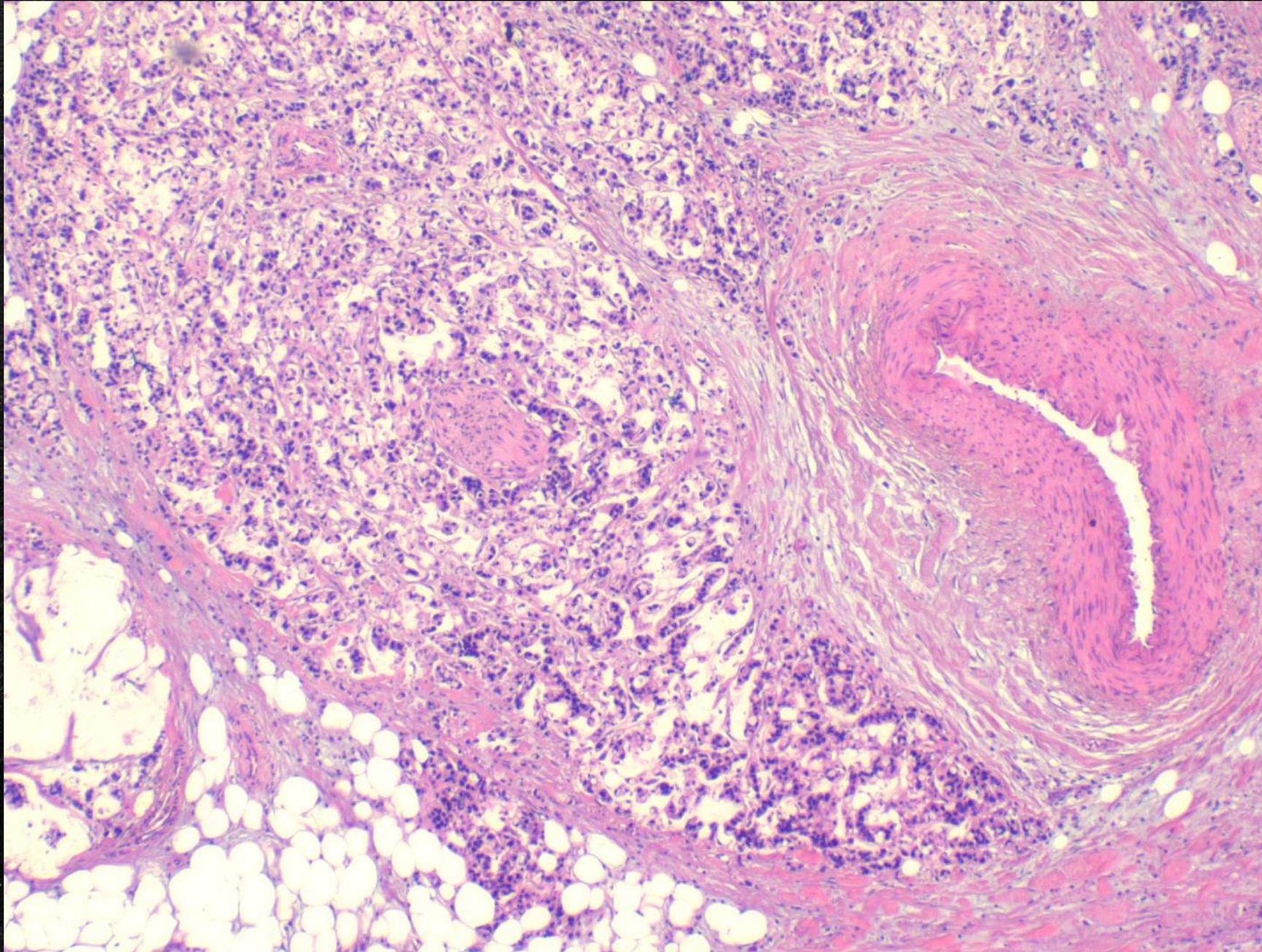






# Infiltración perineural



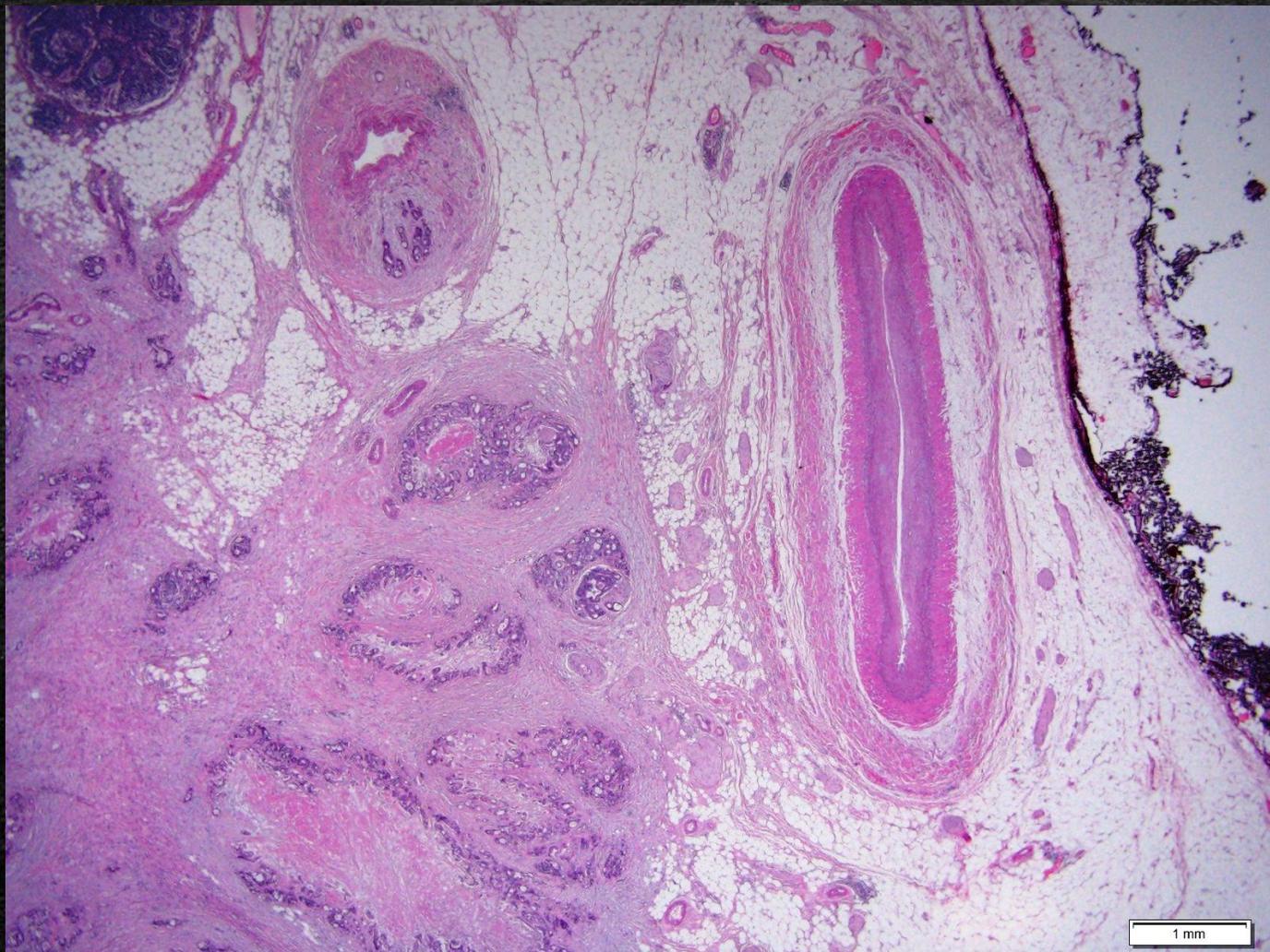


# Diagnóstico e Informe AP

---

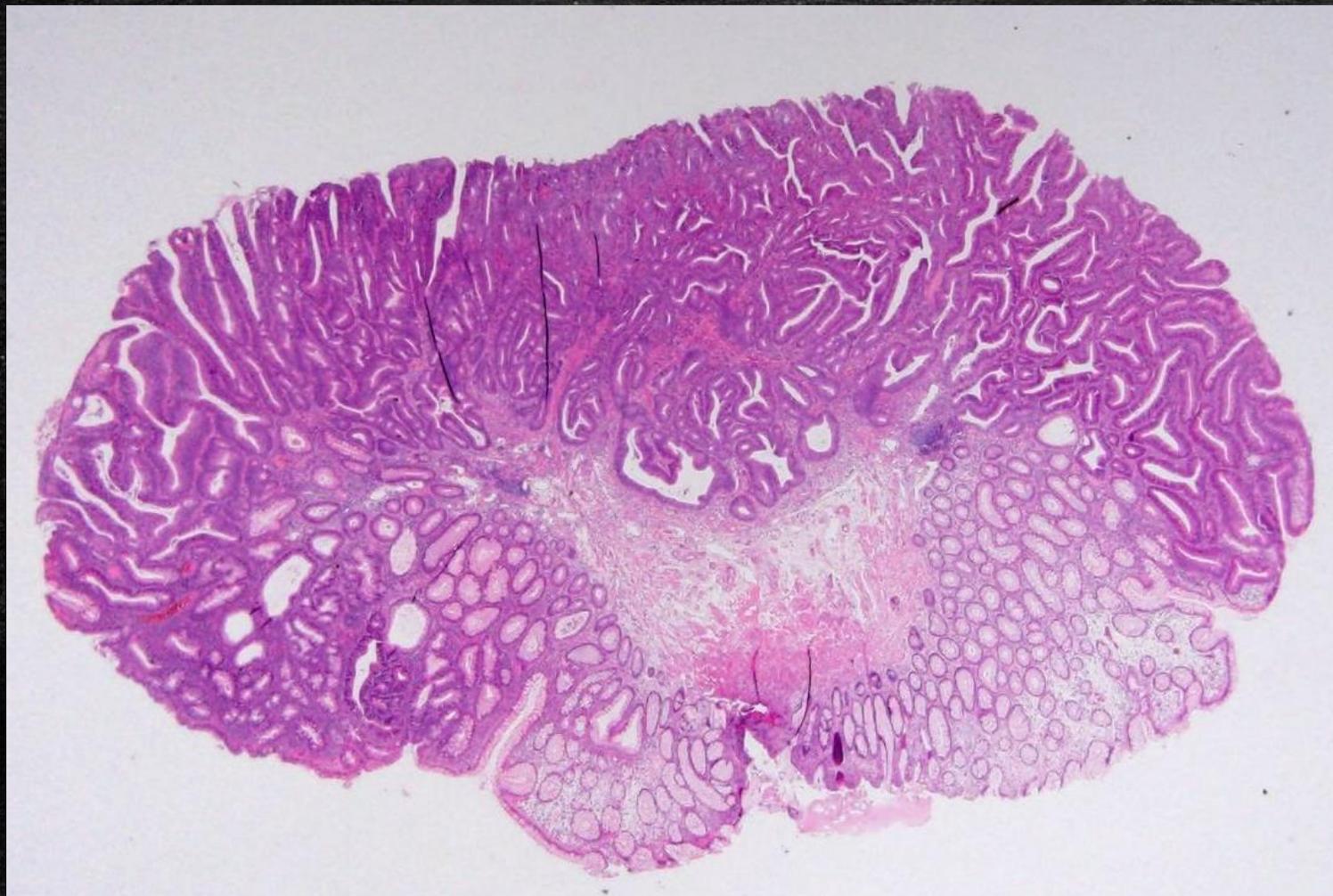
- 12.- Bordes quirúrgicos proximal y distal.
  - Consignar distancia en cm.
- 13.- Margen radial si corresponde.
  - Consignar integridad de mesorecto.
  - Consignar distancia en mm ó cm.
- 14.- Desarrollado en Adenoma si corresponde.
- 15.- Depósitos neoplásicos peritumorales.
  - Consignar número y tamaño de focos neoplásicos discontinuos al tumor.
- 16.- Compromiso de ganglios linfáticos regionales.
  - Número de ganglios linfáticos (total y comprometidos)

# Margen radial



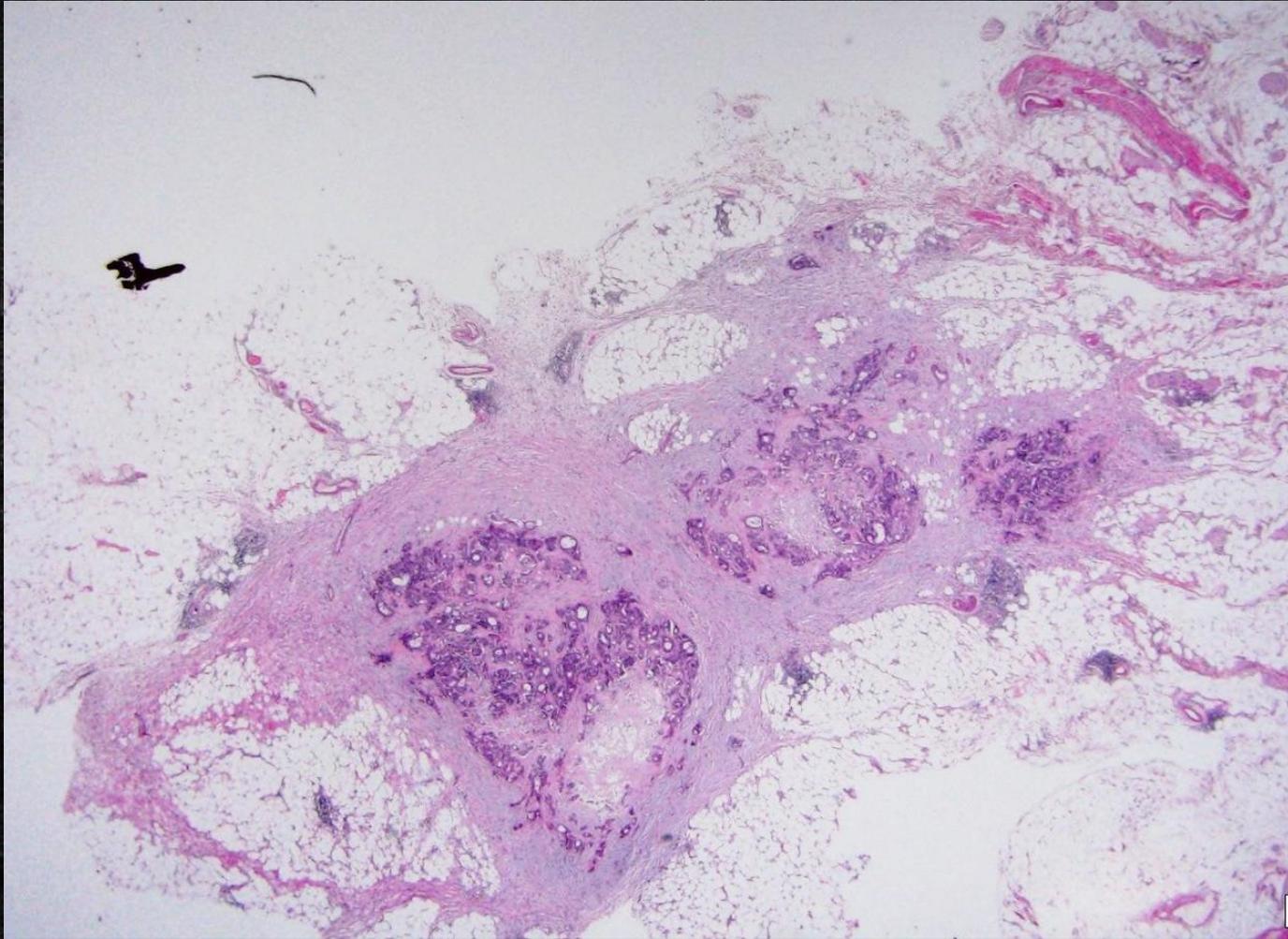
# Adenoma asociado

---

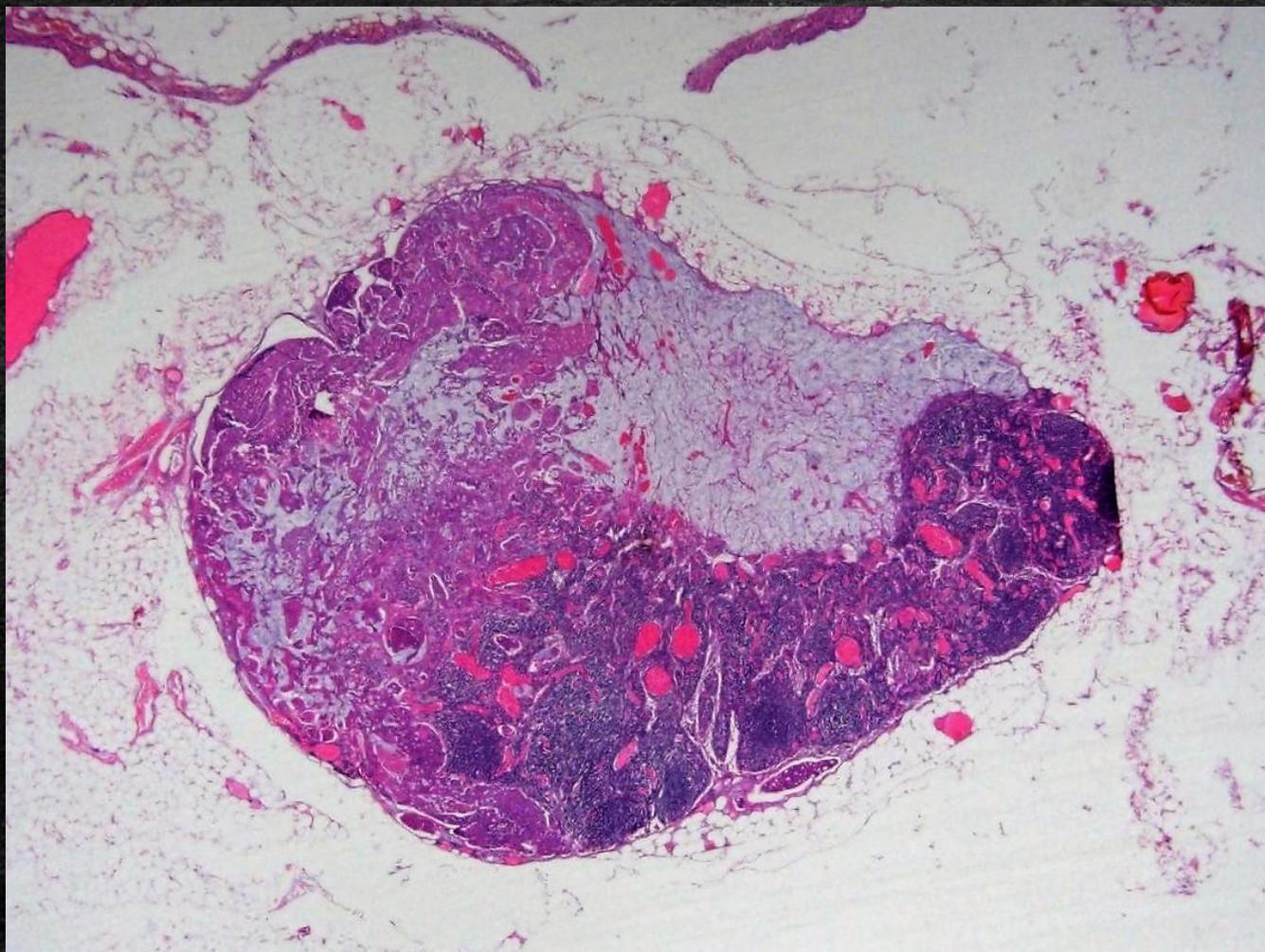


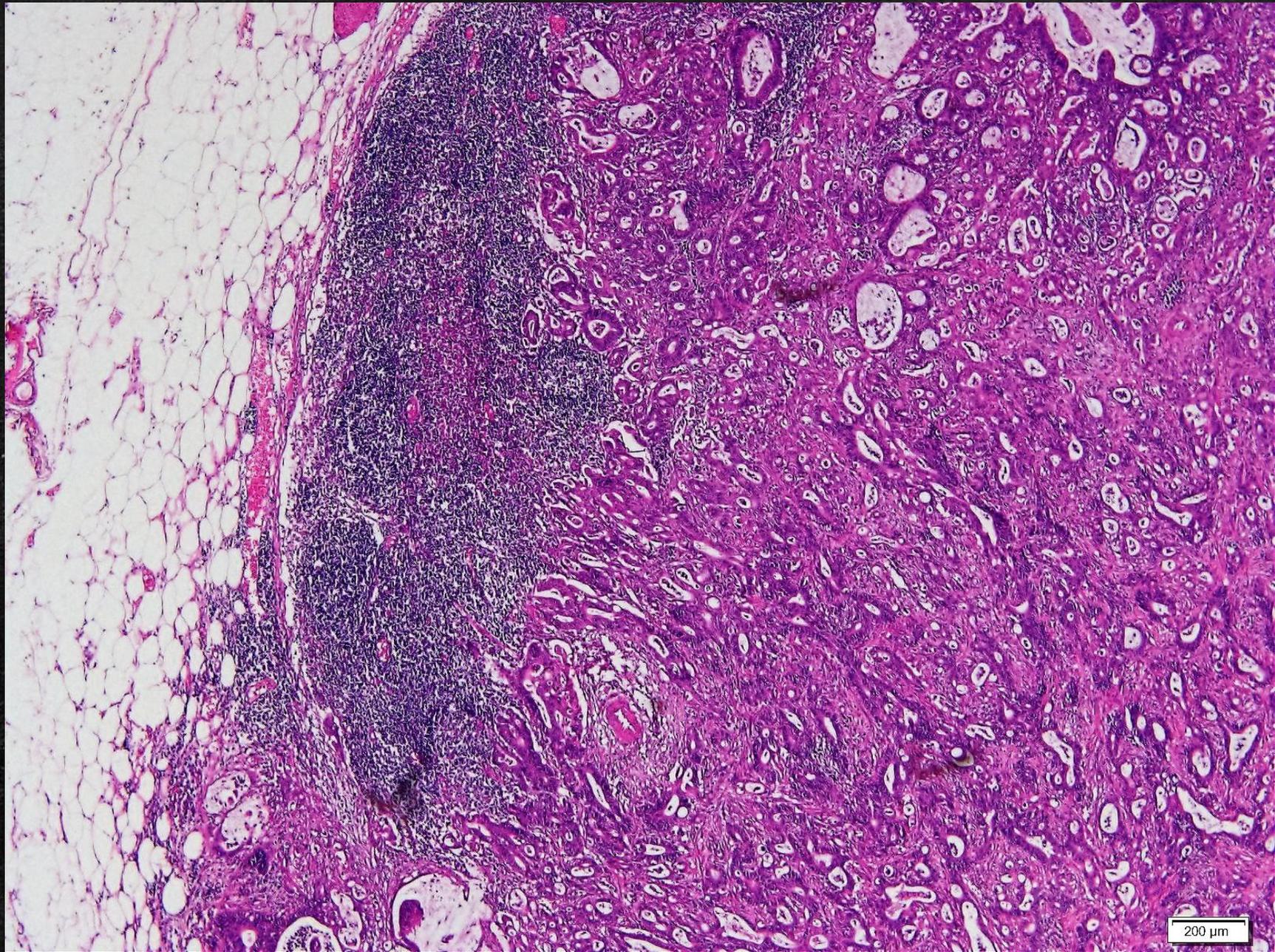
# Depósitos neoplásicos peritumorales

---



# Compromiso Ganglios linfáticos





200  $\mu$ m

# Diagnóstico e Informe AP

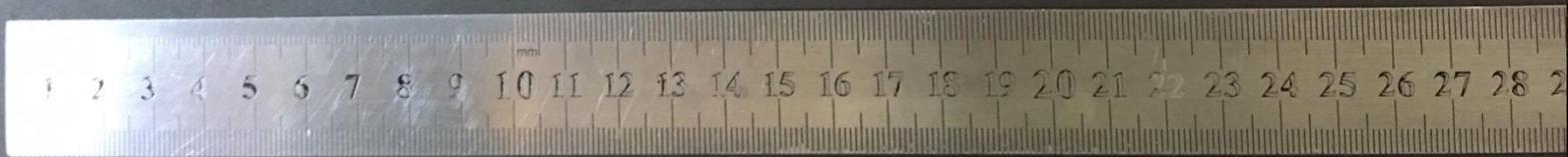
---

- 17.- Hallazgos adicionales (otros órganos enviados a estudio)
- 18.- Estadio patológico (pTNM)  
AJCC 8va edición
- 19.- Estudios adicionales complementarios

# Resección Ca. Recto post Neoadyuvancia

---

- Misma macroscopía y procesamiento.
- Consignar grado de regresión tumoral modificado de Ryan.
- Evaluar sólo tumor primario.
- No consignar budding tumoral.
- Lagos de mucina acelular se considera respuesta completa.

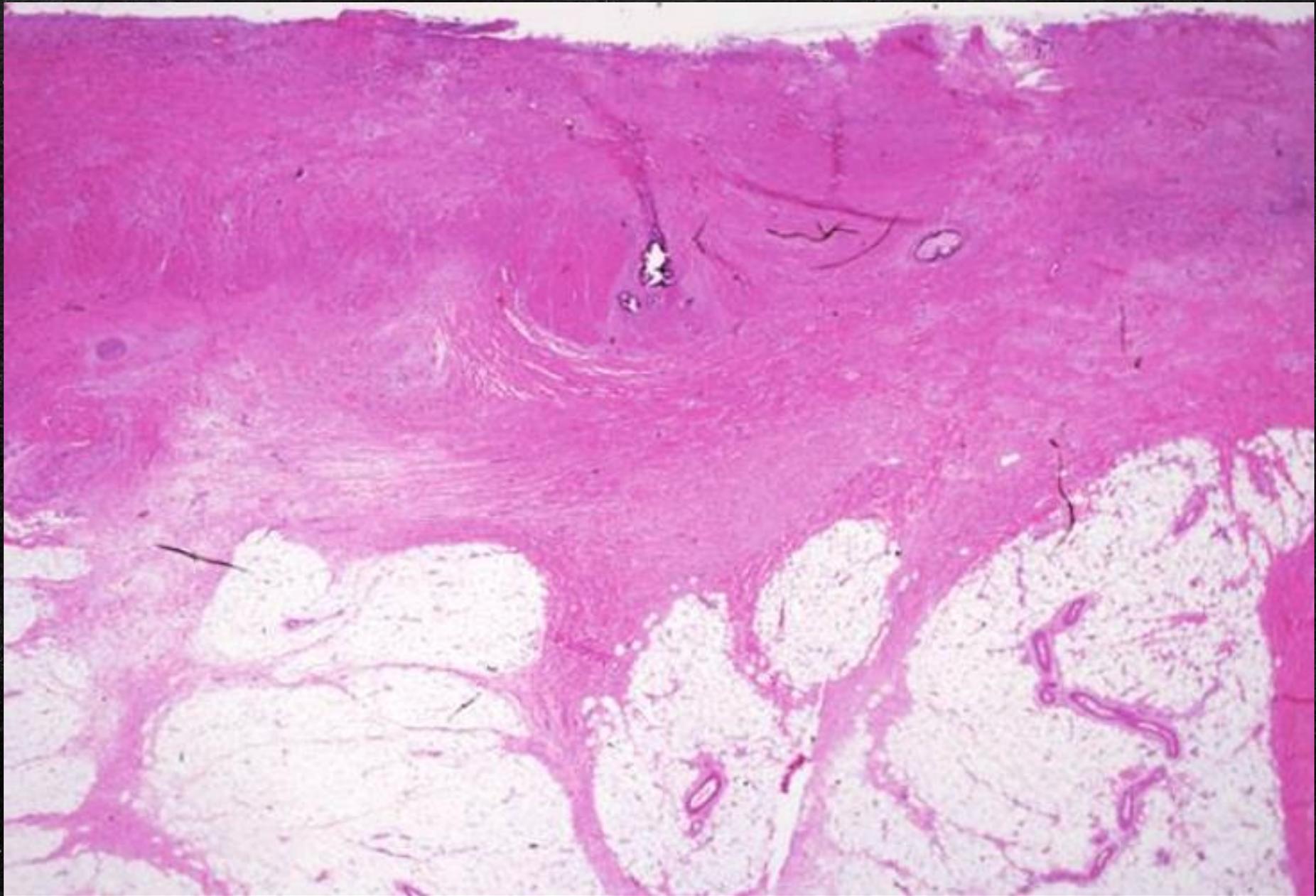


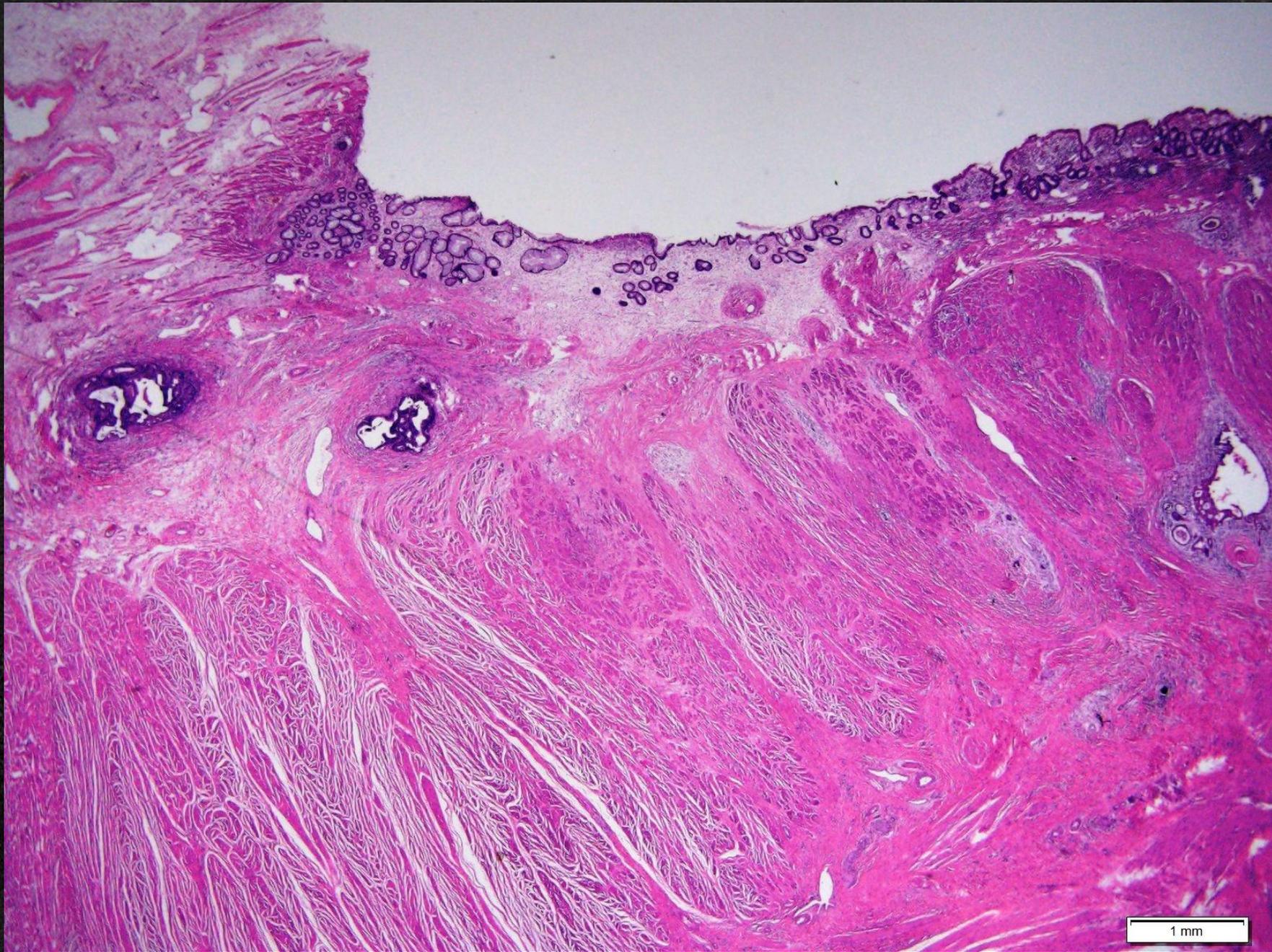


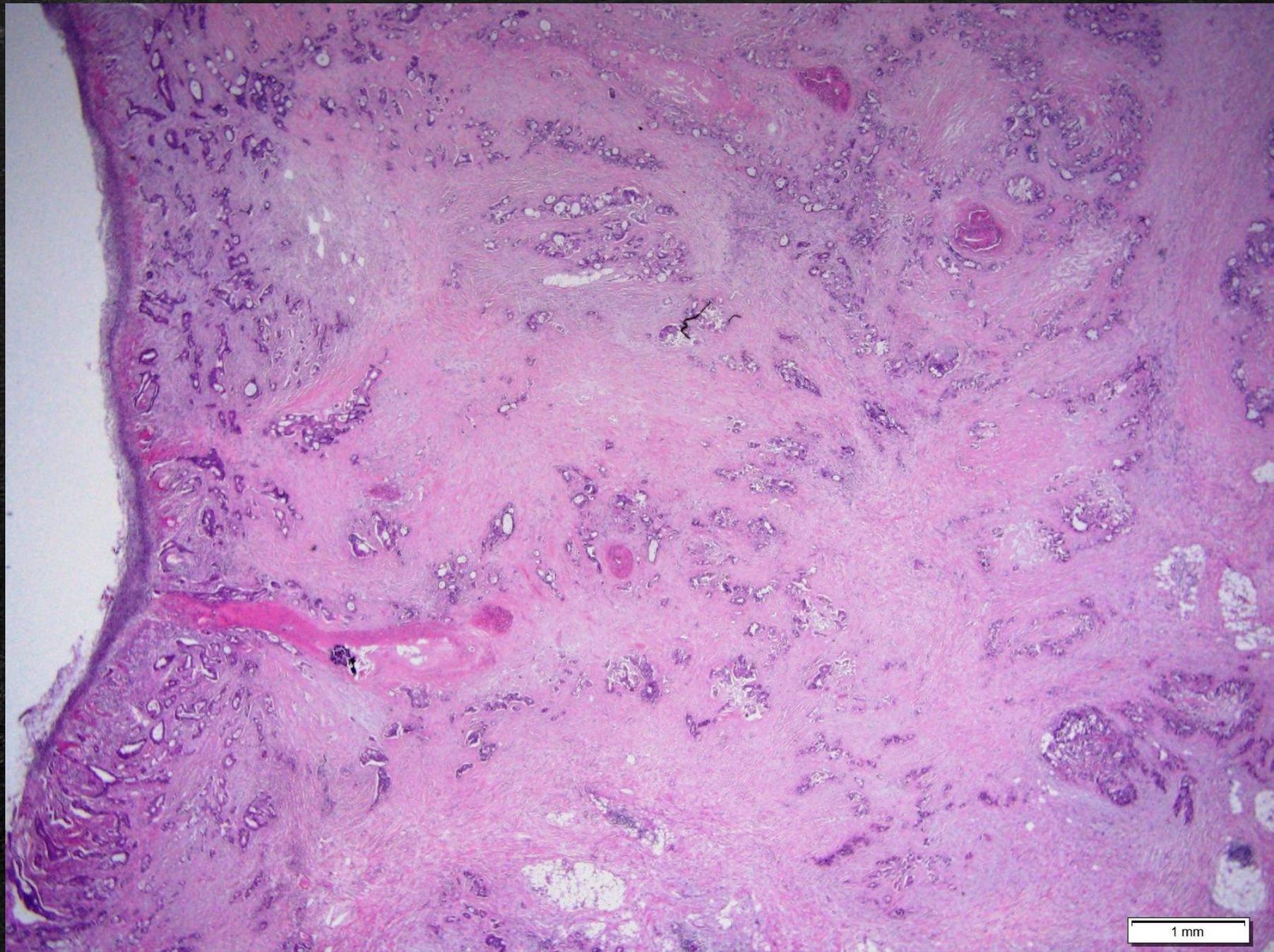
# Grado de regresión tumoral modificado de Ryan

Descripción	Score de regresión tumoral
No hay células viables (Respuesta completa)	0
Células individuales o grupos pequeños y escasos de células neoplásica (Respuesta casi completa)	1
Cáncer residual con evidente regresión tumoral, pero más de células individuales o grupos pequeños y aislados de células neoplásicas (Respuesta parcial)	2
Extenso cáncer residual sin evidencias de regresión (Sin respuesta o pobre respuesta)	3









1 mm

# Estadio Patológico (pTNM)

## Tumor Primario (pT)

pTx	Tumor primario no puede ser evaluado
pT0	No hay evidencia de tumor primario
pTis	Carcinoma in situ a carcinoma intramucoso
pT1	Tumor invade la submucosa
pT2	Tumor invade la muscular propia
pT3	Tumor invade más allá de la muscular propia en tejido pericorrecal
pT4	Tumor invade directamente otros órganos o estructuras y/o perfora el peritoneo visceral
	pT4a Tumor invade el peritoneo visceral
	pT4b Tumor invade directamente órganos o estructuras adyacentes

# Estadio Patológico (pTNM)

## Ganglios linfáticos regionales (pN)

pNx	Ganglios linfáticos no puede ser evaluados
pN0	No hay metástasis en ganglios linfáticos
pN1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales ( $\geq 0,2$ mm) o DTS sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
	pN1a Metástasis en 1 ganglio linfático regional
	pN1b Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales
	pN1c Depósitos tumorales satélites en subserosa, meso o tejido pericorectal, sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
pN2	Metástasis en $\geq 4$ ganglios linfáticos regionales
	pN2a Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales
	pN2b Metástasis en $\geq 7$ ganglios linfáticos regionales

# Estadio Patológico (pTNM)

---

## Metástasis a distancia (pM)

pM1	Metástasis en 1 o más sitios u órganos o metástasis peritoneal
	pM1a Metástasis en 1 sitio u órgano; sin metástasis peritoneal
	pM1b Metástasis en $\geq 2$ sitios u órganos; sin metástasis peritoneal
	pM1c Metástasis peritoneal, con o sin compromiso de otro sitio u órgano

# Estudios Adicionales

---

- Evaluación y solicitud caso a caso por Comité Oncológico.
- Biomarcadores:
  - *IMS*
  - *Genes RAS*
  - *BRAF*
- Distintas técnicas: IHQ, PCR, Sanger.
- Valor Diagnóstico, terapéutico, predictivo, pronóstico.

# Inestabilidad Microsatelital

---

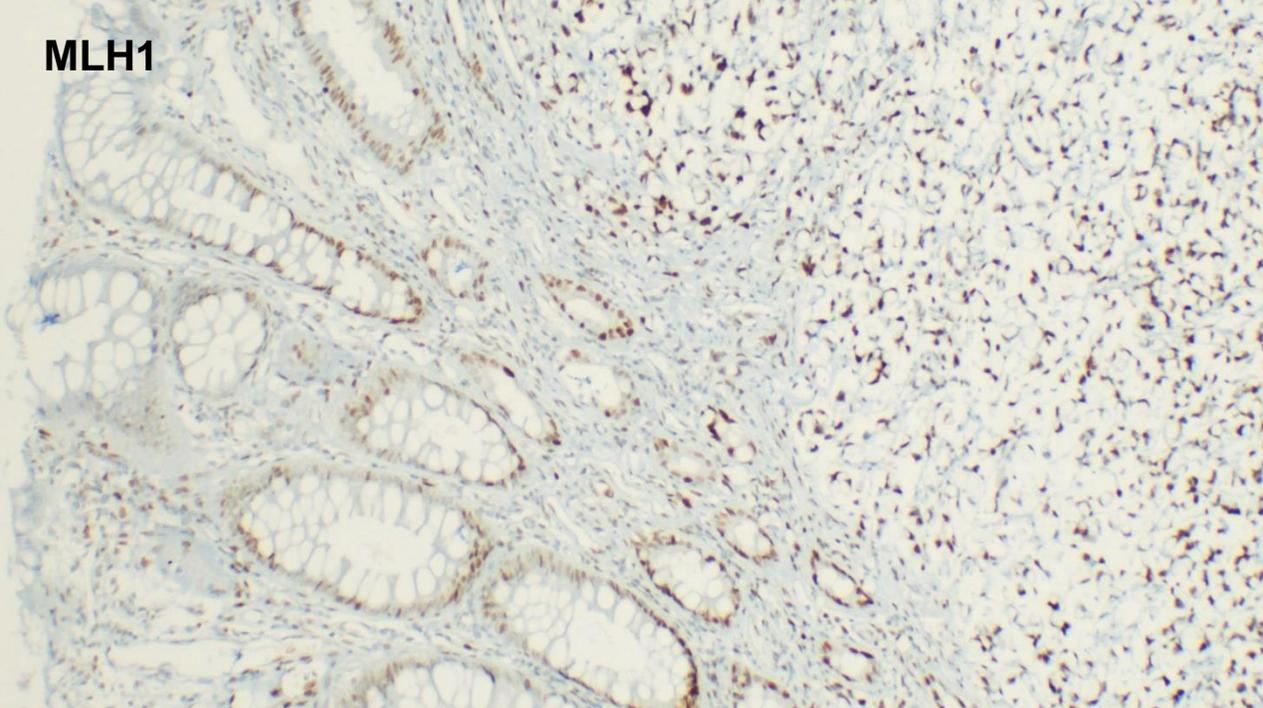
- La IMS resulta del mecanismo defectuoso de reparación de errores en la replicación del ADN.
- Evaluación IHQ alta sensibilidad y especificidad, bajo costo y sencilla.
- Diagnóstico Sd de Lynch (2-3%) o mutaciones esporádicas.
- Tratamiento

# Inestabilidad Microsatelital

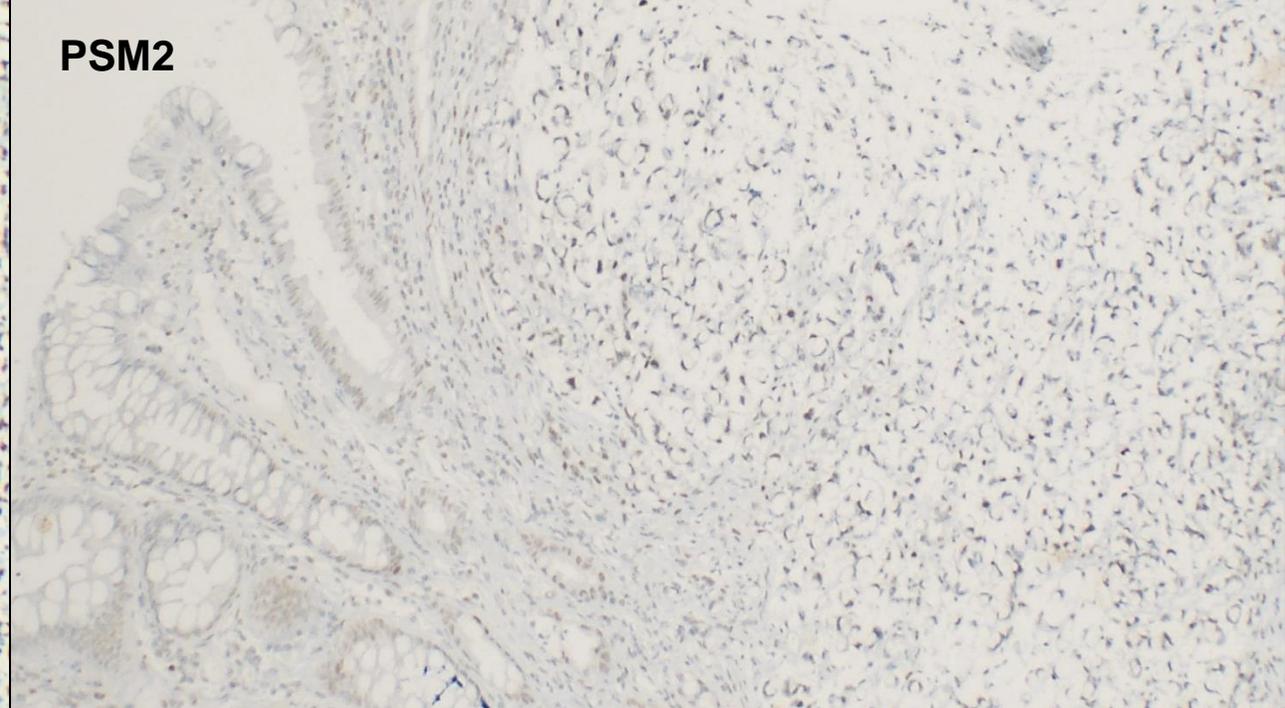
---

- **IHQ:** Evaluar expresión de proteínas **MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2**
  - **Expresión intacta o normal o estable:**  
Tinción nuclear leve a acentuada; focal o difusa.
  - **Inestable:**  
Tinción negativa.

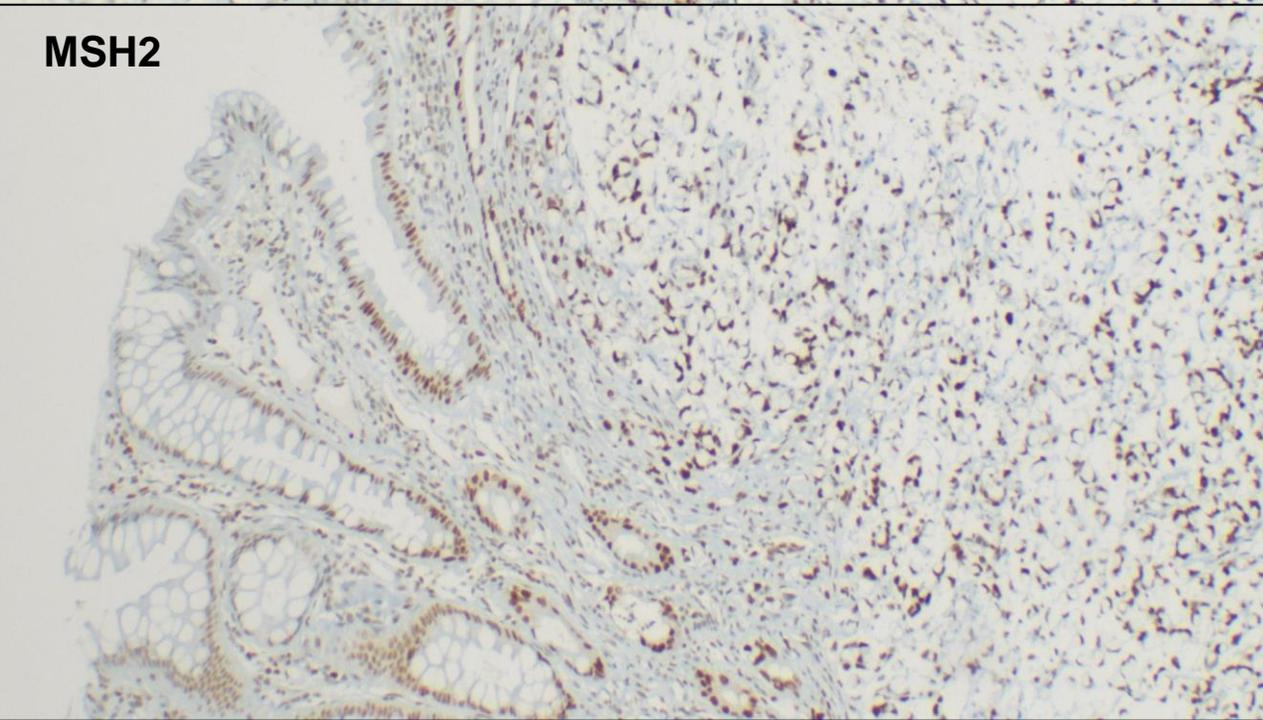
**MLH1**



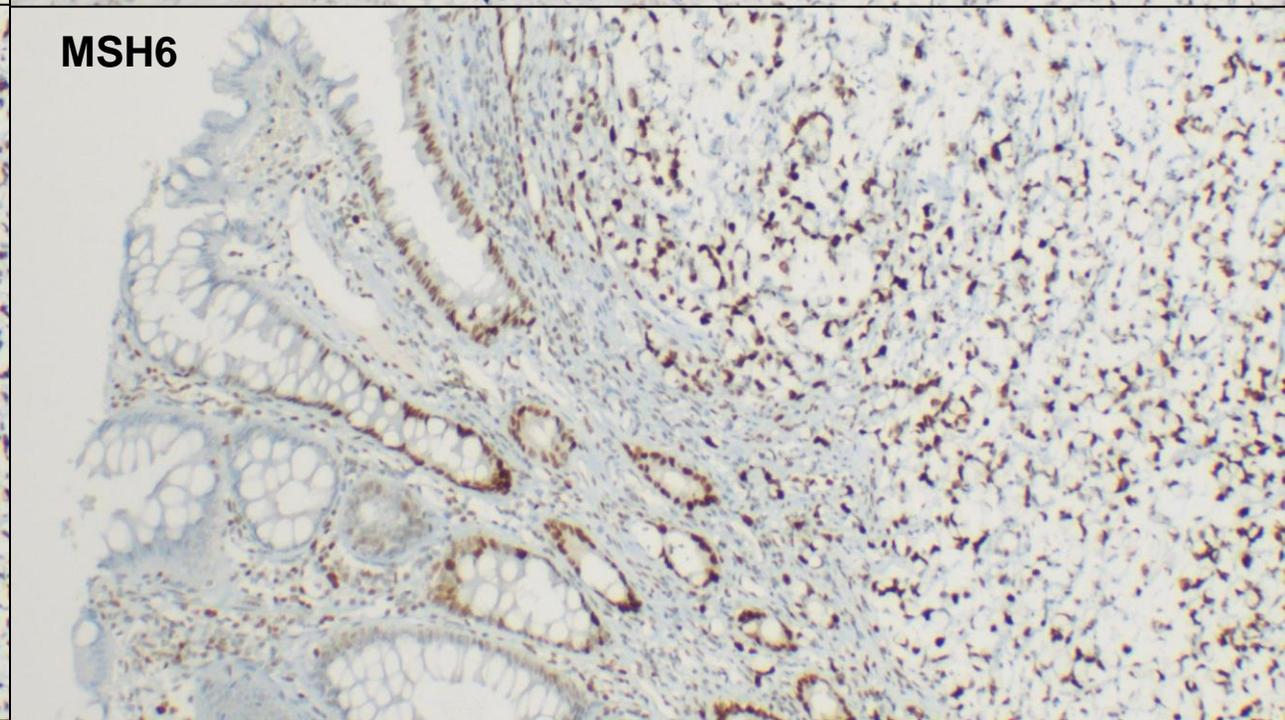
**PSM2**



**MSH2**



**MSH6**



# Inestabilidad Microsatelital

## Interpretación IHQ

Sin pérdida de expresión

Baja probabilidad de IMS

Pérdida expresión MLH1 y PSM2

Sd. de Lynch

Ca. Esporádico

(metilación *MLH1* y mutación *BRAF*)

Pérdida expresión MSH2 y MSH6

Pérdida expresión sólo MSH6

Pérdida expresión sólo PSM2

Probabilidad Sd. de Lynch

# Genes *RAS*

---

- Familia de proteínas que participan de la transducción de señales celulares.
- Evaluación
- Analizar codones 12, 13, 59, 61 y 117 en los genes *KRAS* y *NRAS*.
- Valor terapéutico: resistencia a la terapia anti-EGFR.

# BRAF

---

- Es un oncogen.
- Mutación BRAF, más frecuente V600E (70% asociado a metilación *MLH1*)
- Su mutación excluye Sd de Lynch.
- Valor pronóstico adverso.
- Valor terapéutico: no hay beneficio con terapia anti-EGFR (cetuximab o panitumumab).
- En conjunto con la IMS puede predecir respuesta a quimioterapia.

Gracias