

Evaluación de la reproducibilidad del diagnóstico microscópico del adenoma serrado de sésil de colon

M. Bustamante-Balén, L. Bernet¹, R. Cano¹, L. Morell¹ y A. López¹

Servicios de Medicina Digestiva y ¹Anatomía Patológica. Hospital de la Ribera. Alzira, Valencia

RESUMEN

Introducción: el adenoma serrado sésil (ASS) es una lesión descrita recientemente y que puede estar relacionada con el desarrollo de hasta un 15% de los cánceres colorrectales (CCR).

Objetivo: determinar la eficacia de los criterios morfológicos para el diagnóstico del ASS evaluando el grado de acuerdo entre patólogos.

Material y métodos: se estudió la concordancia entre dos patólogos para el diagnóstico de las lesiones serradas de colon en 195 lesiones (187 pólipos hiperplásicos y 7 adenomas serrados). De cada lesión se recogió el tamaño, la localización, la morfología y la forma de obtención de la muestra. Los dos patólogos eran desconocedores del diagnóstico inicial, las características macroscópicas y la localización de las lesiones. Los posibles diagnósticos fueron: ASS, adenoma serrado tradicional (AST), pólipo hiperplásico (PH), pólipo serrado, adenoma tubular o formas mixtas. Las dudas diagnósticas debían describirse. La concordancia entre los dos observadores se evaluó mediante el índice kappa (κ). También se evaluó la influencia de las variables recogidas de las lesiones en el grado de acuerdo en el diagnóstico.

Resultados: el acuerdo global para el diagnóstico histológico fue pobre ($\kappa = 0,14$). También lo fue el acuerdo para el diagnóstico de ASS ($\kappa = 0,23$). La concordancia para el diagnóstico de ASS mejoró con el tamaño > 5 mm ($\kappa = 0,64$) y para la localización proximal ($\kappa = 0,43$).

Conclusión: en un contexto clínico real, los criterios morfológicos existentes para la identificación del ASS pueden ser de difícil aplicación.

Palabras clave: Adenoma serrado sésil. Diagnóstico. Carcinoma colorrectal.

INTRODUCCIÓN

Dentro de lo que antes se englobaba bajo la denominación genérica de pólipos hiperplásicos se han diferenciado recientemente varios subtipos morfológicos, funda-

mentalmente el pólipo hiperplásico convencional (PH), el adenoma serrado tradicional (AST), y el adenoma serrado sésil (ASS) (1). La atención se ha centrado especialmente en este último por las implicaciones que tiene en el origen de algunos tipos de carcinoma colorrectal (CCR). Las alteraciones morfológicas que caracterizan el ASS derivan de la proliferación anormal que es responsable del crecimiento de estas lesiones: ramificación de las criptas, dilatación de la base de las criptas y criptas en T o en L, con crecimiento paralelo a la *muscularis mucosae*. Además, a mayor aumento se puede apreciar la presencia de células maduras en la zona proliferativa de la base de la cripta y la existencia de serración a ese nivel (Fig. 1). Los PH clásicos, por el contrario, mantienen la parte inferior de las criptas estrecha y delimitada por células proliferativas mientras que la serración está limitada al tercio superior de la cripta (2).

A nivel molecular el ASS también parece ser una entidad diferente. Se ha detectado una mayor frecuencia de inestabilidad de microsatélites (IMS) en los ASS que en los PH o en los AST (3). Los ASS muestran una mayor frecuencia de metilación de las islas CpG que los PH convencionales (4), mientras que respecto a los adenomas tradicionales tienen una mayor frecuencia de mutaciones en el gen BRAF y una menor frecuencia de mutaciones en el gen *K-ras* (5,6). Algunos autores han sugerido que el ASS puede ser la lesión precursora de al menos un grupo de CCR con IMS a través de una vía carcinogénica distinta de la clásica, conocida como la vía serrada (7).

Por lo tanto, la identificación fiable del ASS y su diferenciación otras lesiones serradas de colon tiene una importante implicación clínica, y puede condicionar actitudes terapéuticas y de seguimiento endoscópico (8). Sin embargo, el diagnóstico de ASS basándose en criterios morfológicos no es sencilla, ya que hay un solapamiento entre las características del ASS, el PH y el AST. Además existen formas mixtas, en las que un pólipo, dependiendo de la zona, tiene características de dos o más tipos morfológicos (2). Sin embargo, aunque esta dificultad es conocida pocos estudios han evaluado específicamente la reproducibilidad del diagnóstico anatomopatológico en la

Financiación: este estudio ha sido financiado en parte con la beca de la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud (EVES) PI-024/2004.

distinción de estas lesiones y ninguno en condiciones reales de trabajo.

El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia de los criterios morfológicos para el diagnóstico del ASS evaluando el grado de acuerdo entre patólogos para la diferenciación de los distintos pólipos serrados (ASS, AST, PH).

MATERIAL Y MÉTODOS

Previamente al inicio del estudio se realizó una revisión y puesta en común de los criterios morfológicos de ASS, AST y PH siguiendo los criterios y nomenclatura de Snover y cols. (2). Posteriormente, de una base de datos de 1.037 lesiones de colon diagnosticadas en 290 colonoscopias realizadas por un mismo endoscopista desde mayo de 2004 hasta enero de 2006, se seleccionaron las 195 en las que el diagnóstico era PH o adenoma serrado. La base de datos incluía además información sobre el tamaño, localización, forma de obtención de la muestra [pinza de biopsia, resección mucosa endoscópica (RME), polipectomía], y sobre la morfología de las lesiones según la Clasificación de París (9).

Dos patólogos con especial interés en patología gastrointestinal evaluaron dichas lesiones dando un diagnóstico de ASS, AST, PH, pólipo serrado, adenoma tubular o formas mixtas. En caso de duda era obligado dar un diagnóstico, pero la duda debía describirse. Cada patólogo era desconocedor del diagnóstico del otro y ambos patólogos desconocían el diagnóstico inicial, las características macroscópicas y la localización de las lesiones. Los resultados fueron introducidos en una base de datos creada al efecto por el único miembro no patólogo del grupo.

La concordancia global y las concordancias para los diagnósticos de ASS, AST y PH entre los dos observadores se evaluaron mediante el índice kappa (κ). También se evaluó la influencia de las variables recogidas de las lesiones en el índice kappa. Para la comparación entre las características de las lesiones en las que hubo acuerdo frente a las que no, se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado con corrección de Yates o el test exacto de Fisher para variables cualitativas y la t de Student para variables cuantitativas.

RESULTADOS

El diagnóstico inicial de las 195 lesiones fue de PH en 187 (95,9%) y AS en 8 (4,1%). Sus características principales están resumidas en la tabla I. Sobre ellas, y centrándonos en las lesiones objeto del estudio, el patólogo 1 diagnosticó 103 PH (52,8%), 31 ASS (15,9%) y 8 AST (4,1%), mientras que el patólogo 2 diagnosticó 173 PH (88,7%), 6 ASS (3,1%) y 4 AST (2,1%).

Hubo acuerdo en el diagnóstico aportado por los dos patólogos en 108 lesiones (55,4%). El acuerdo global fue pobre ($\kappa = 0,14$). De las 187 lesiones en las que el diagnóstico

Tabla I. Características de las 195 lesiones

	n (%)
Tamaño ≥ 5 mm	12 (6,1)
Localización proximal a ángulo esplénico	25 (12,8)
Morfología protruida	90 (46,2)
Mucosectomía o polipectomía	2 (2,0)

inicial fue PH, en 93 el diagnóstico fue confirmado por ambos patólogos (49,7%). El patólogo 1 cambió el diagnóstico de PH a ASS en 30 lesiones (16,0%) y el patólogo 2 en 6 lesiones (3,2%). Cuatro de los 8 AS fueron confirmados como PH por ambos patólogos. En la tabla II se resume la concordancia global y la concordancia estratificada según tamaño, localización y morfología para las tres categorías. En la tabla III se resumen las características principales de las lesiones en las que hubo acuerdo frente a las que no y las características de las lesiones en las que hubo acuerdo para el diagnóstico de ASS. El patólogo 1 tuvo dudas en 18 lesiones y el patólogo 2 en 32. La duda más frecuente para ambos fue entre ASS y PH (patólogo 1, 33,3% de las dudas; patólogo 2, 54,8% de las dudas).

DISCUSIÓN

En los últimos años ha ido ganando aceptación la hipótesis de la vía serrada de la carcinogénesis, según la cual un grupo de CCR esporádicos con IMS tendría su origen en le-

Tabla II. Concordancia para cada diagnóstico

Categoría	κ lesiones > 5 mm	κ lesiones proximales	κ lesiones protruidas	κ lesiones RME	Índice κ
ASS	0,64	0,43	0,29	0,5	0,23
PH	0,08	0,18	0,12	NC	0,12
AST	NC	-0,05	-0,03	NC	-0,03
Global	NC	0,24	0,14	NC	0,14

NC: no calculable; RME: resección mucosa endoscópica.

Tabla III. Características de las lesiones en las que hubo acuerdo frente a las que no

	Acuerdo	No acuerdo	Acuerdo ASS
n	108	87	5
Tamaño (mediana, rango)	3,7 (1-15)	3,6 (1-15)	7,6 (4-15)
Tamaño > 5 mm	6 (5,3%)	6 (6,8%)	3
Morfología protruida	56 (51,9%)	49 (56,3%)	4
Localización proximal	12 (11,1%)	13 (14,9%)	1
RME	2 (1,9%)	2 (2,2%)	1

ASS: adenoma serrado sésil; RME: resección mucosa endoscópica.

siones serradas de colon, fundamentalmente en los ASS. Aproximadamente entre el 8 y el 15% de todos los CCR podrían tener su origen en el ASS (10) por lo que resulta imprescindible identificar adecuadamente aquellas lesiones serradas con predisposición a evolucionar a CCR y distinguirlas de las que tienen menor potencial maligno. Sin embargo, aunque el ASS se describió hace ya años, este diagnóstico todavía no se ha implantado de forma generalizada en la práctica clínica diaria. Probablemente a esto contribuyan unos criterios diagnósticos morfológicos algo complejos de aplicar y que muchas veces se solapan entre los distintos tipos de lesiones serradas e incluso dentro de la misma lesión. Tampoco existe de momento un claro consenso en cuanto a la nomenclatura de las lesiones serradas de colon (11). Por último, el riesgo de CCR a partir de estas lesiones todavía no está bien caracterizado y el protocolo de seguimiento endoscópico tras su extirpación tampoco está definido.

Aunque recientemente se han publicado muchos estudios sobre lesiones serradas, la mayoría de ellos están realizados por expertos en unidades muy especializadas por lo que sus resultados podrían no ser aplicables en la generalidad de los centros. De hecho, la diferenciación de las lesiones serradas puede ser más difícil en la práctica clínica diaria ya que la experiencia del patólogo se ha correlacionado en algunos estudios con el diagnóstico correcto de estas lesiones (11).

Nuestros resultados muestran que el grado global de concordancia para el diagnóstico de las lesiones serradas de colon es pobre. Farris y cols. (12), en el único estudio de parecido diseño, encontraron una concordancia global moderada ($IK = 0,55$). Sin embargo, en ese estudio se excluyeron los pólipos menores de 5 mm, tamaño que representa más del 60% de todos los adenomas encontrados en algunas series (13), lo que podría limitar la generalización de ese resultado. El tamaño de la lesión es relevante a la hora de obtener un diagnóstico patológico fiable ya que las lesiones diminutas obtenidas con pinza de biopsia son más difíciles de orientar. Dado que la mayoría de las características diagnósticas están presentes en la base de las criptas la orientación de la muestra es fundamental para la discriminación de las lesiones serradas. Por lo tanto el hecho de que en nuestro estudio un gran porcentaje de las lesiones (94%) tuviera un tamaño menor de 6 mm puede explicar el bajo grado de concordancia global. Para intentar superar este problema se aconseja, en el caso de lesiones diminutas, obtener múltiples secciones del tejido hasta obtener una en la que la porción basal de las criptas aparezca mejor orientada (2).

En nuestro estudio la mayor concordancia fue para el diagnóstico de ASS, y aún así, fue pobre. Sin embargo la concordancia mejoró con el mayor tamaño, la extirpación con RME y la localización proximal de la lesión. En el caso concreto del tamaño, esta fue la variable más relacionada con el grado de concordancia, de tal manera que se alcanzó una concordancia buena para las lesiones mayores de 5 mm. La ligera influencia de la extirpación de la lesión por RME en la concordancia podría explicarse porque esta técnica se aplicó para lesiones mayores de 5 mm. Ningún estu-

dio ha evaluado específicamente la influencia del método de obtención de la muestra en la concordancia en el diagnóstico por lo que no podemos realizar comparaciones. Sin embargo, otros autores han mostrado que la clasificación de las lesiones serradas es más difícil en lesiones superficiales y cortadas tangencialmente, lesiones pequeñas y fragmentadas (14), mientras que una lesión extirpada en bloque es más fácil de orientar y diagnosticar.

Las lesiones para las que hubo acuerdo en el diagnóstico eran en general similares a aquellas en las que no hubo acuerdo, salvo en el caso de las que se diagnosticaron como ASS por ambos patólogos, que eran más grandes y localizadas en colon derecho. Estas últimas podrían ser las más relevantes clínicamente por su mayor prevalencia de IMS y su relación con los CCR esporádicos con IMS de la misma localización (15). Sin embargo estos resultados, a pesar de coincidir con los de otros autores (12), hay que tomarlos con precaución ya que sólo hubo acuerdo en el diagnóstico de ASS en 5 lesiones.

La duda más frecuente en ambos patólogos fue entre ASS y PH. Esta es la duda más frecuentemente comunicada por distintos autores (2,11,12), y que generalmente se atribuye a que muchas lesiones tienen características intermedias. En el presente estudio los patólogos no daban un diagnóstico de ASS si la lesión no tenía claros criterios arquitecturales lo que explica la escasa prevalencia de estas lesiones en la muestra recogida. Es probable que si los patólogos hubieran conocido más datos, como la localización o tamaño de la lesión, o si el paciente tenía más pólipos de este tipo, se hubieran diagnosticado más ASS, aunque algunos autores no han encontrado influencia del conocimiento de algunos datos de la lesión en el grado de concordancia (12). Snover y cols. (2) han sugerido que la mayor dificultad es distinguir el ASS del PH microvesicular, pero en este estudio no diferenciamos los subtipos de PH.

El ASS representa el 10% de todos los pólipos de colon y aproximadamente el 20% de todas las lesiones serradas (6). En nuestra serie, que incluía sólo pólipos con serración, se catalogaron como tales el 3% por un patólogo y el 16% por el otro, lo que está en el rango de lo publicado (14). En todo caso, se trata de porcentajes significativos, por lo que no identificar correctamente estas lesiones supone no evaluar correctamente el riesgo de CCR de algunos pacientes, y esto puede ser relevante en los programas de cribado de CCR y de seguimiento tras polipectomía.

En conclusión, nuestro estudio sugiere que, en un contexto clínico real, los criterios morfológicos existentes para la identificación del ASS con las técnicas histológicas de rutina no alcanzan la reproducibilidad exigible para el diagnóstico histopatológico. El tamaño de la muestra y el método de obtención de la misma influyen en su tipificación, por lo que el endoscopista debe ser especialmente cuidadoso en obtener el mejor espécimen posible. Por último, dada la importancia clínica que puede tener un diagnóstico fiable del ASS y la dificultad en el diagnóstico morfológico, parece necesario identificar marcadores biológicos específicos de esta lesión.