

XV CONGRÉS

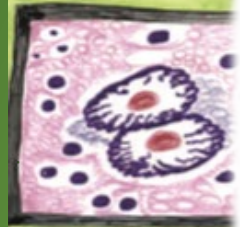
de la Societat Catalana
d'Anatomia Patològica

27 i 28 de
Universitat de V



Mútua Terrassa

Sesió pràctica : Pólipos de colon



ORGANIZADORS



AMB EL SUPORT



Adrià Lloret Dagà

Servicio de Anatomía Patológica

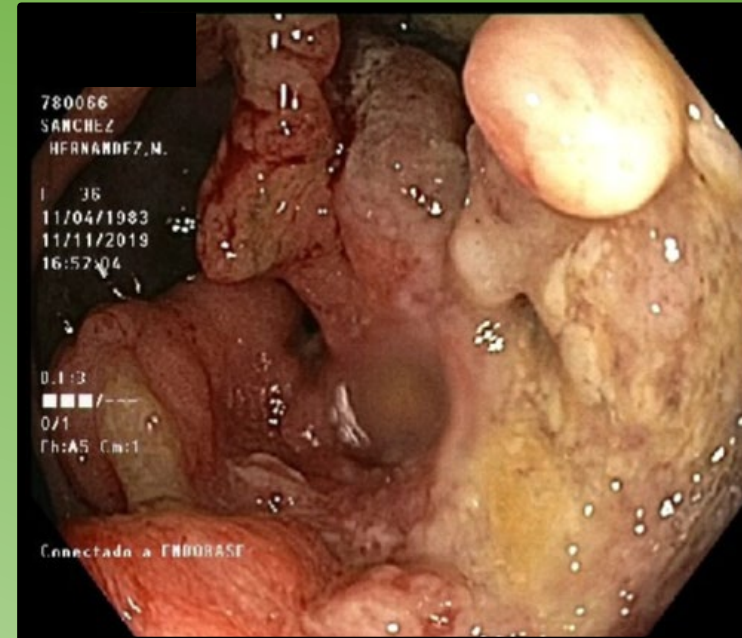
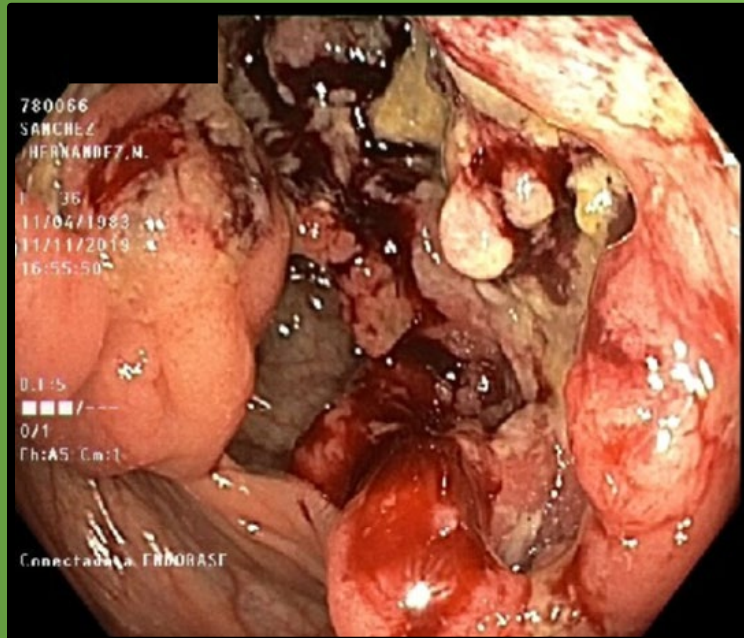
Hospital Universitario Mútua Terrassa

Contexto clínico

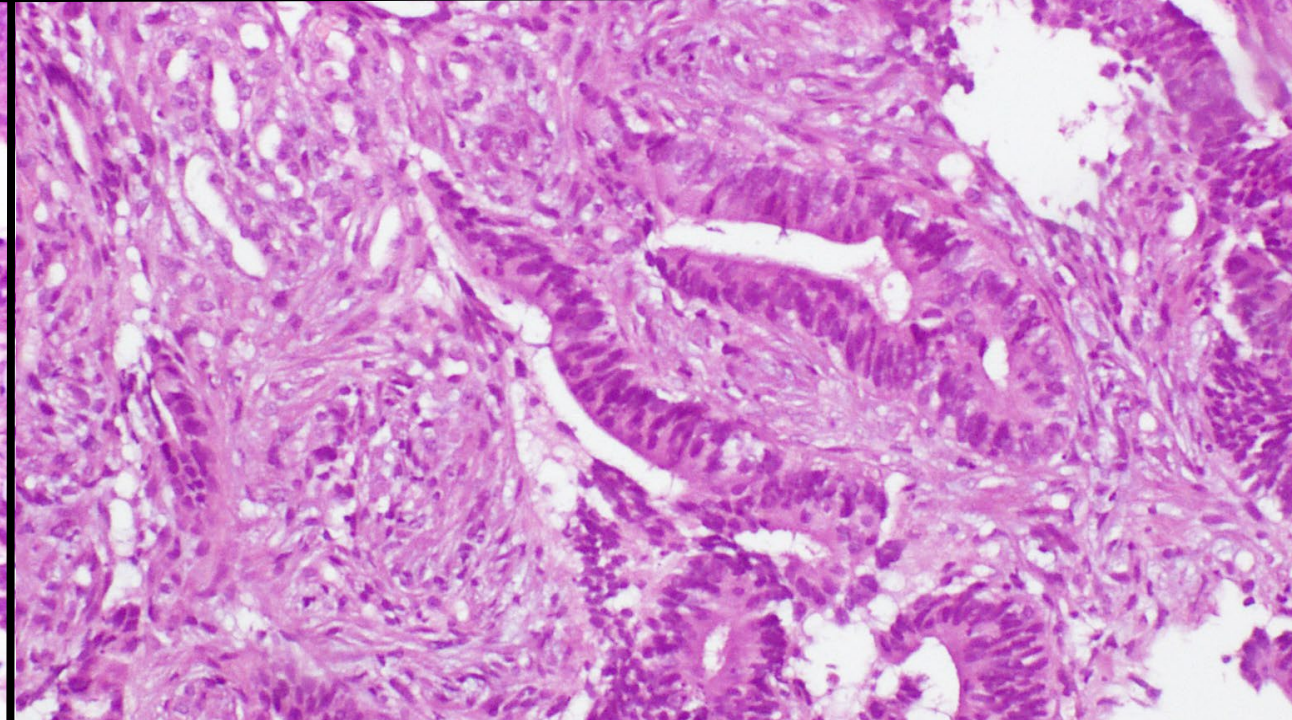
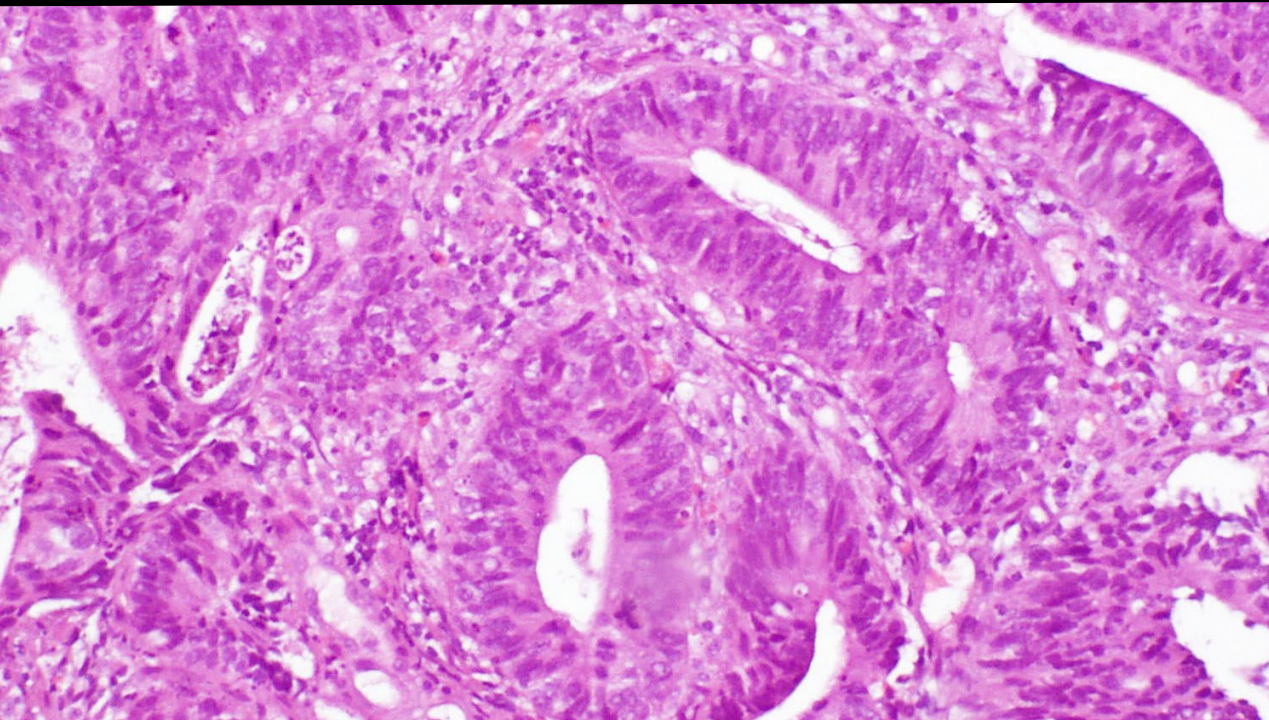
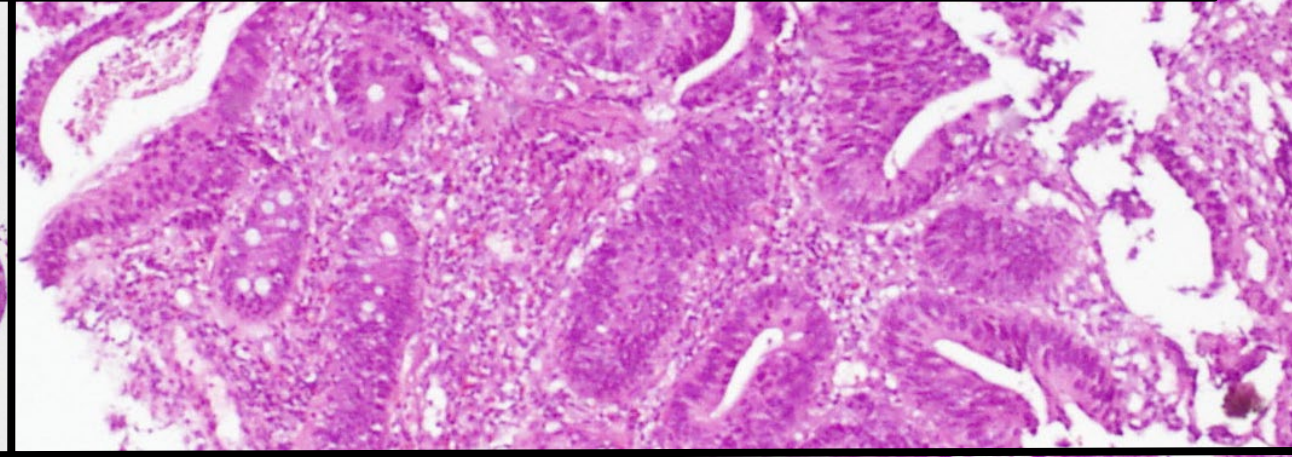
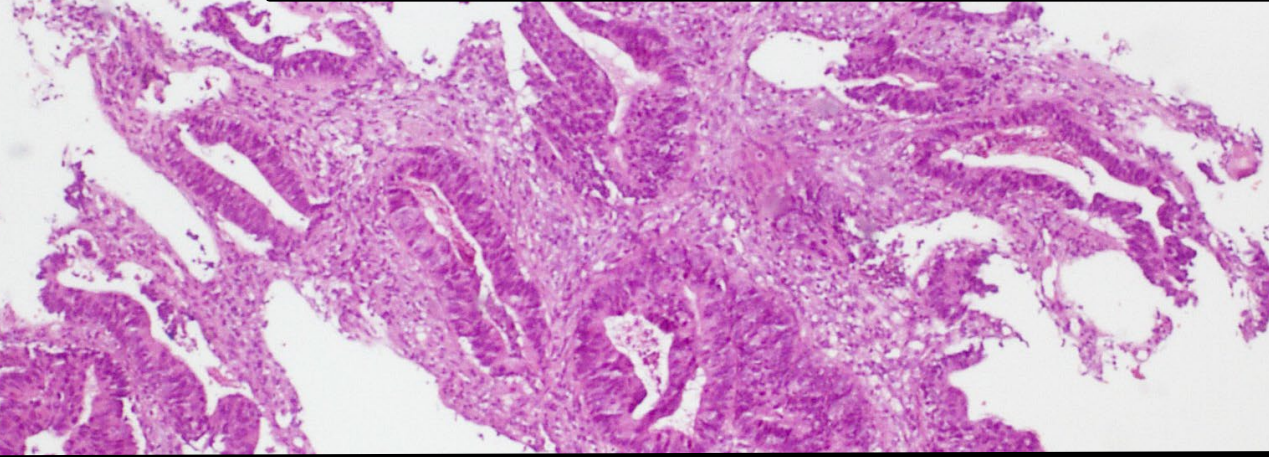
- **Mujer de 36 años estudiado en CCEE por síndrome toxico, pérdida de peso, dolor abdominal de 1 año de evolución. Diarreas y vómitos autolimitados hace 10 meses. Anemia y SOH +.**
- **Antecedentes patológicos:**
 - No HTA, DM ni DL. No Cardiopatía isquémica.
 - Intervenciones quirúrgicas: No
- **Antecedentes familiares:**
 - Abuelo paterno con perforación de colon (sospecha de neoplasia) >70a.
 - Padre con neoplasia de páncreas
 - Hermana con Linfoma folicular en controles con Hematología

Endoscopia

- **Gastroscopia:** Esófago sin lesiones. Cardias normal. Estómago: Fórnix normal por retroversión. Cuerpo con mucosa y pliegues normales Incisura sin alteraciones. Antro sin lesiones. Bulbo y segunda porción duodenal normales
- **Colonoscopia:** Lesión proliferativa exofítica, ulcerada e infiltrativa, localizada en ciego y colon derecho de 4cm diámetro máximo, que afecta 3 / 4 de la circunferencia, que permite el paso del endoscopio. Se encuentran mas de 30 pólipos sesiles, de aspecto serrado, de entre 48mm desde margen anal hasta la neoformación.



- LESIÓN COLON DERECHO Y CIEGO, BIOPSIA ENDOSCÓPICA:
ADENOCARCINOMA INFILTRANTE BIEN DIFERENCIADO



MSH2 y MSH6: Expresión nuclear preservada
MLH1 y PMS2: Ausencia de expresión nuclear

MSH2

MSH6

MLH1

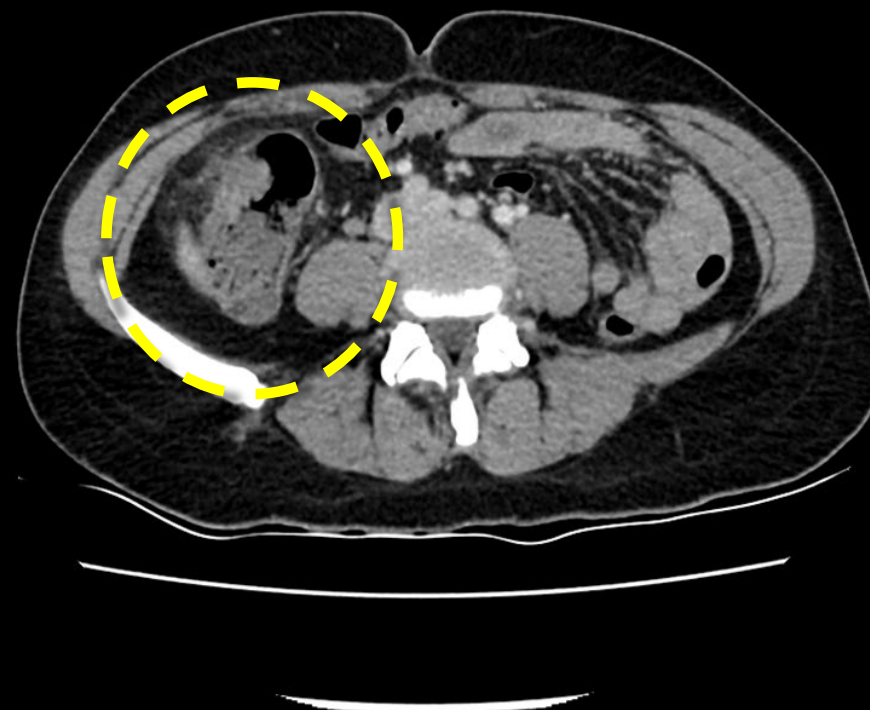
PMS2

TAC Toracoabdominal



SD 21/11/2019
SerT 13:41:34
AcqT 13:42:59
Img 142 | 219
Ser 2 | 5

R



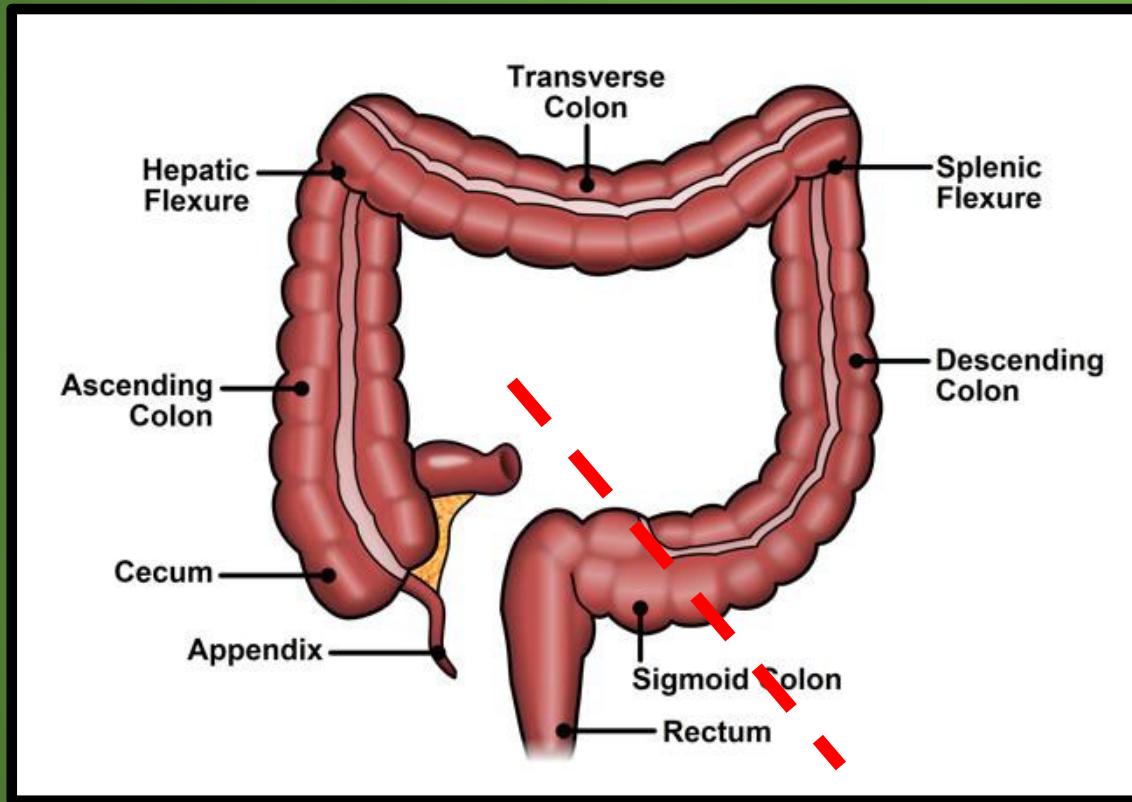
GT +0.0
C: CE
60 mAs
120 KV

TP -423.0
ST 3.0
SD 3 mm
WL0 (50,350)

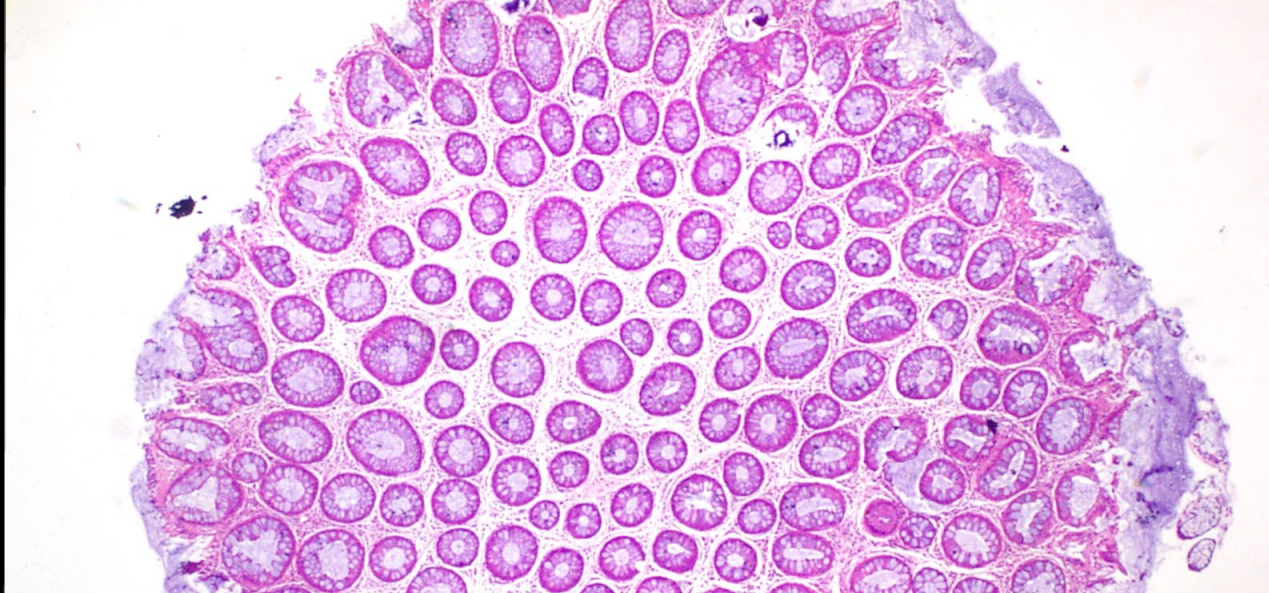
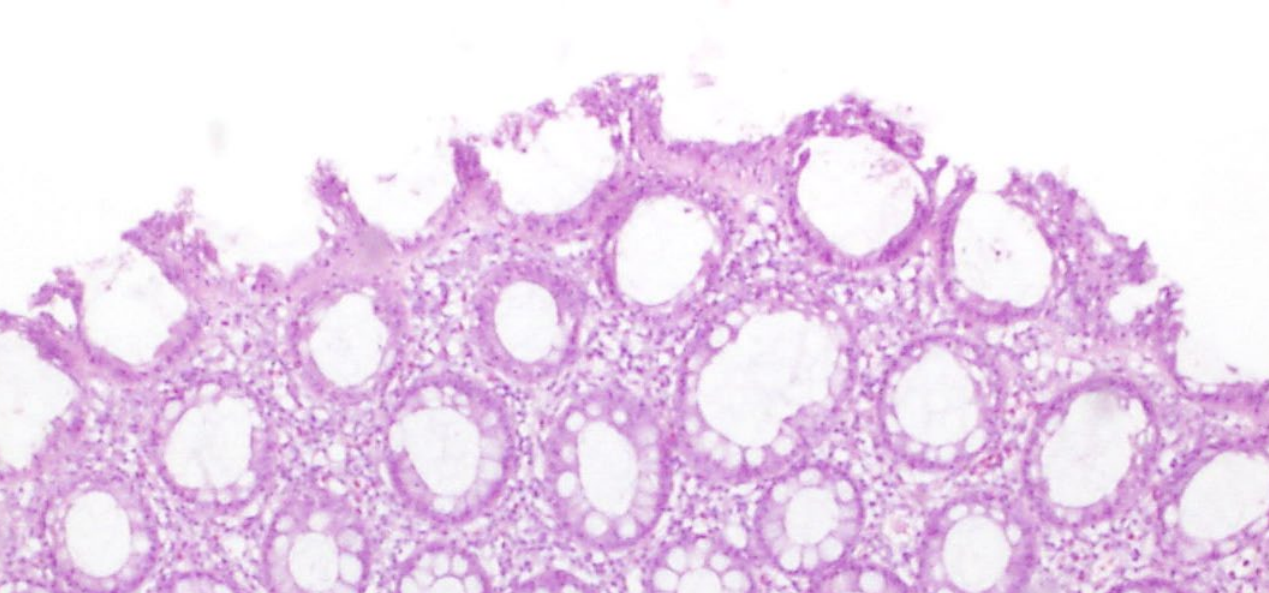
MUTUA DE TERRASSA
Aquilion PRIME
Zoom: 1.48
Cuerpo 3.0 CE

Cirugía y derivación a la Unidad de Alto Riesgo Genético

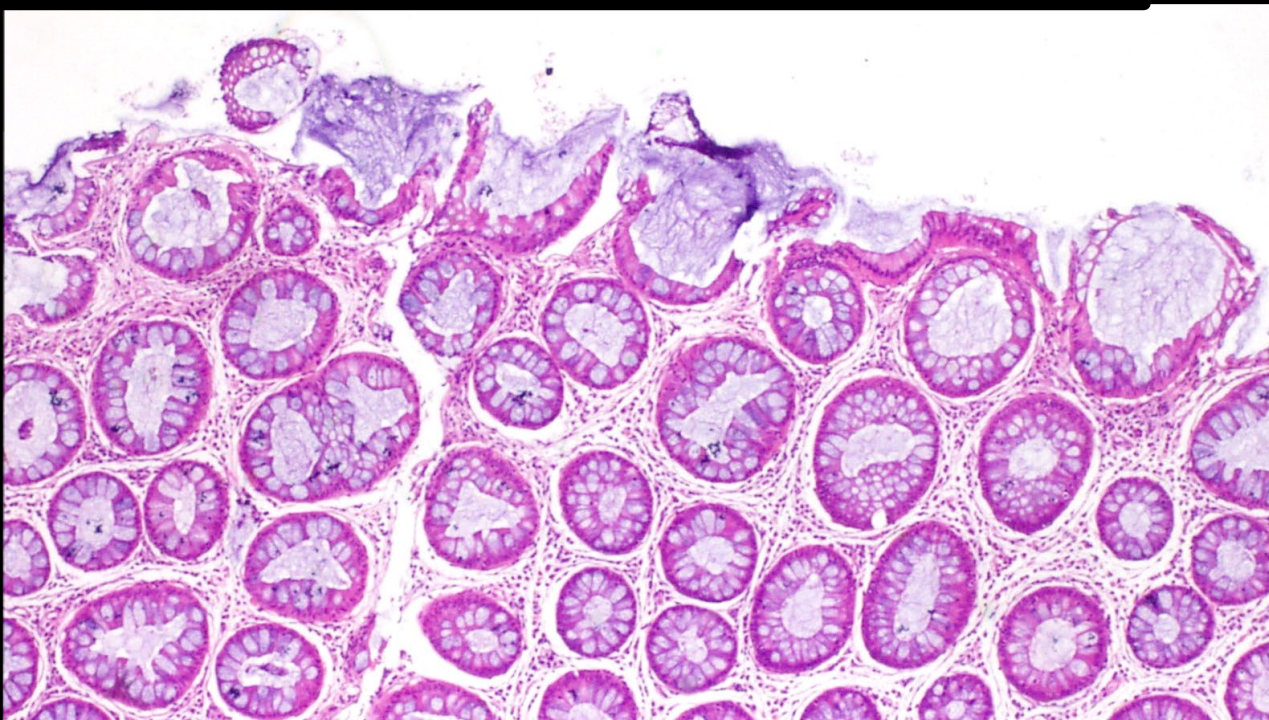
Cirugía

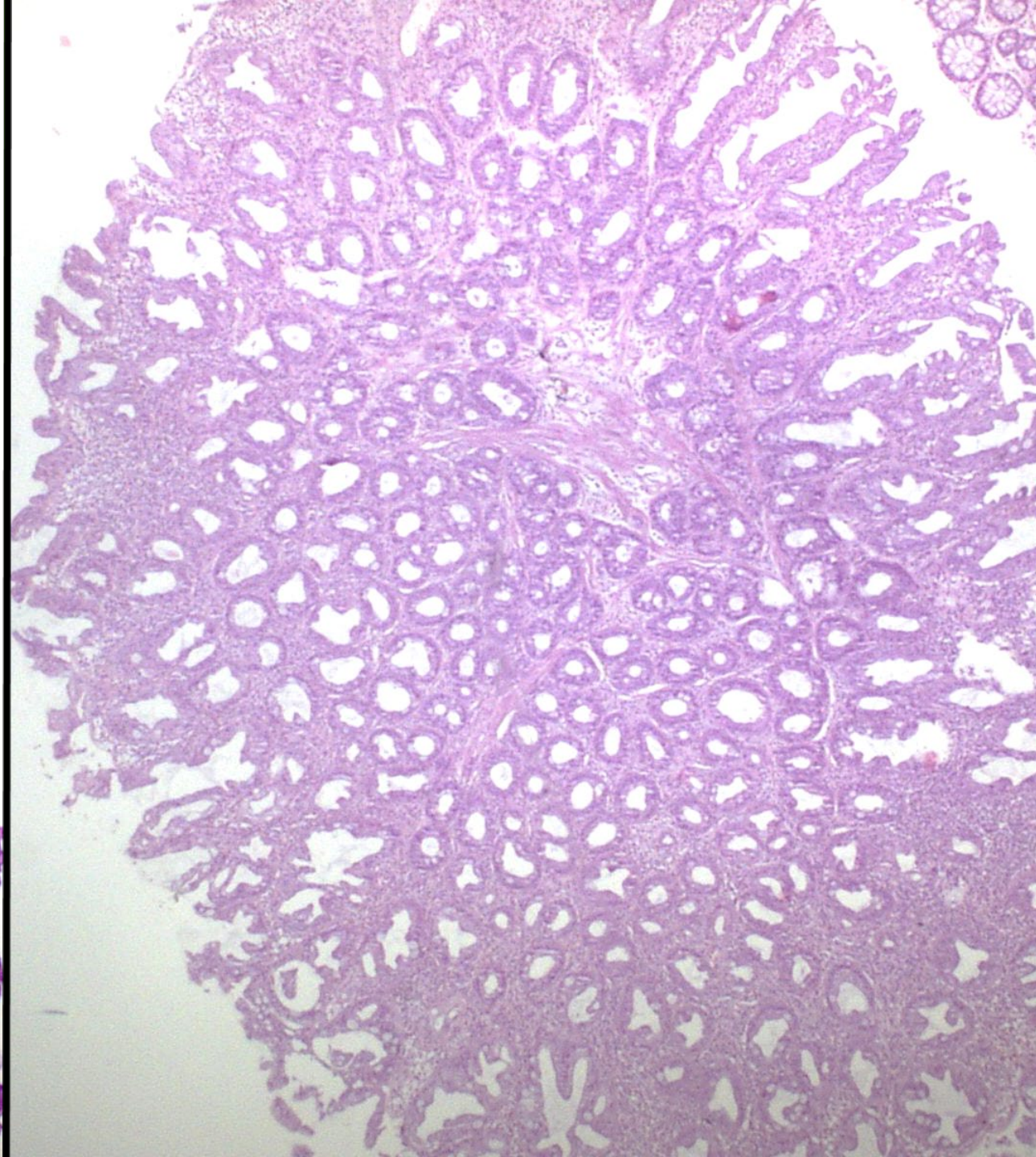
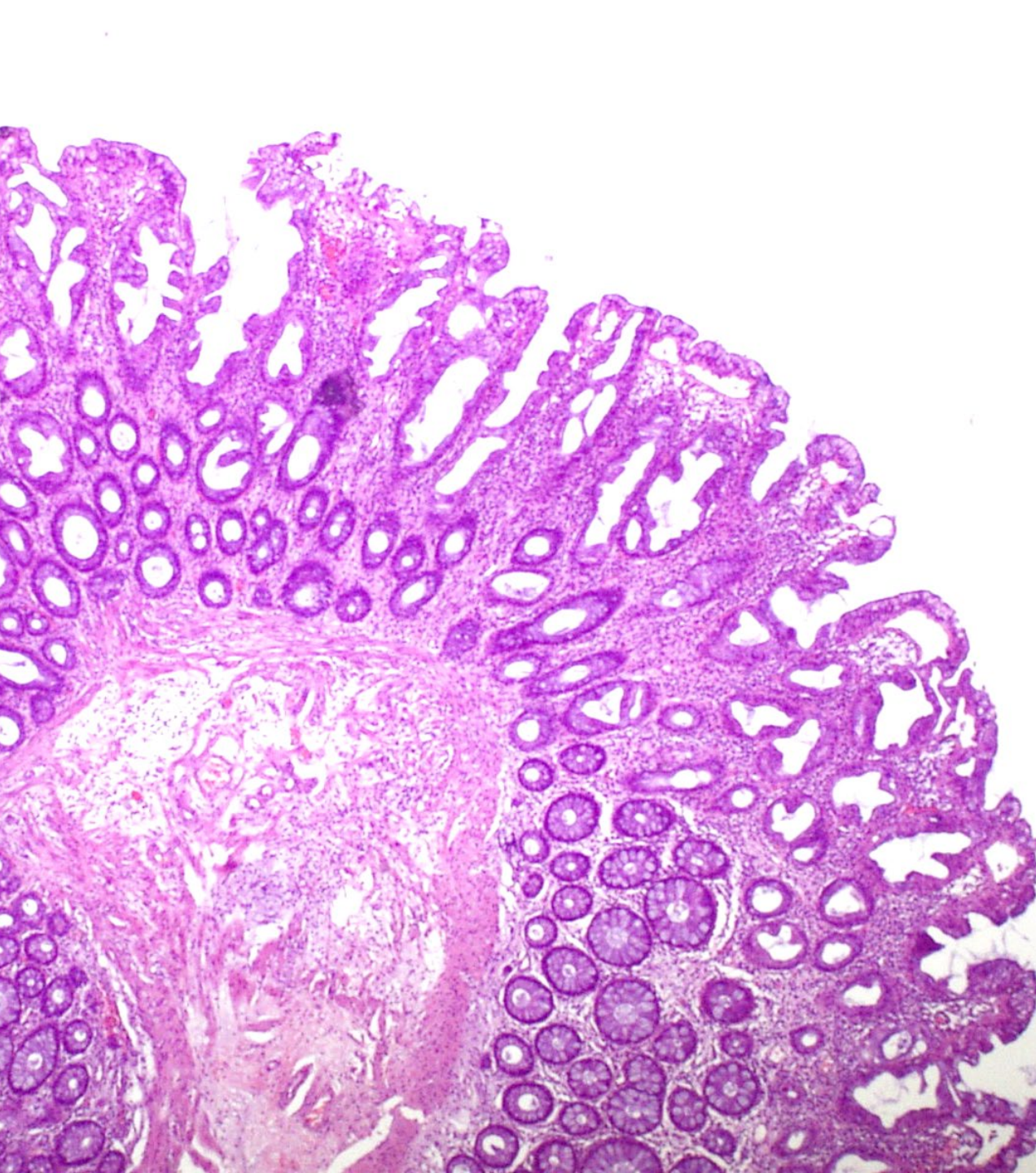


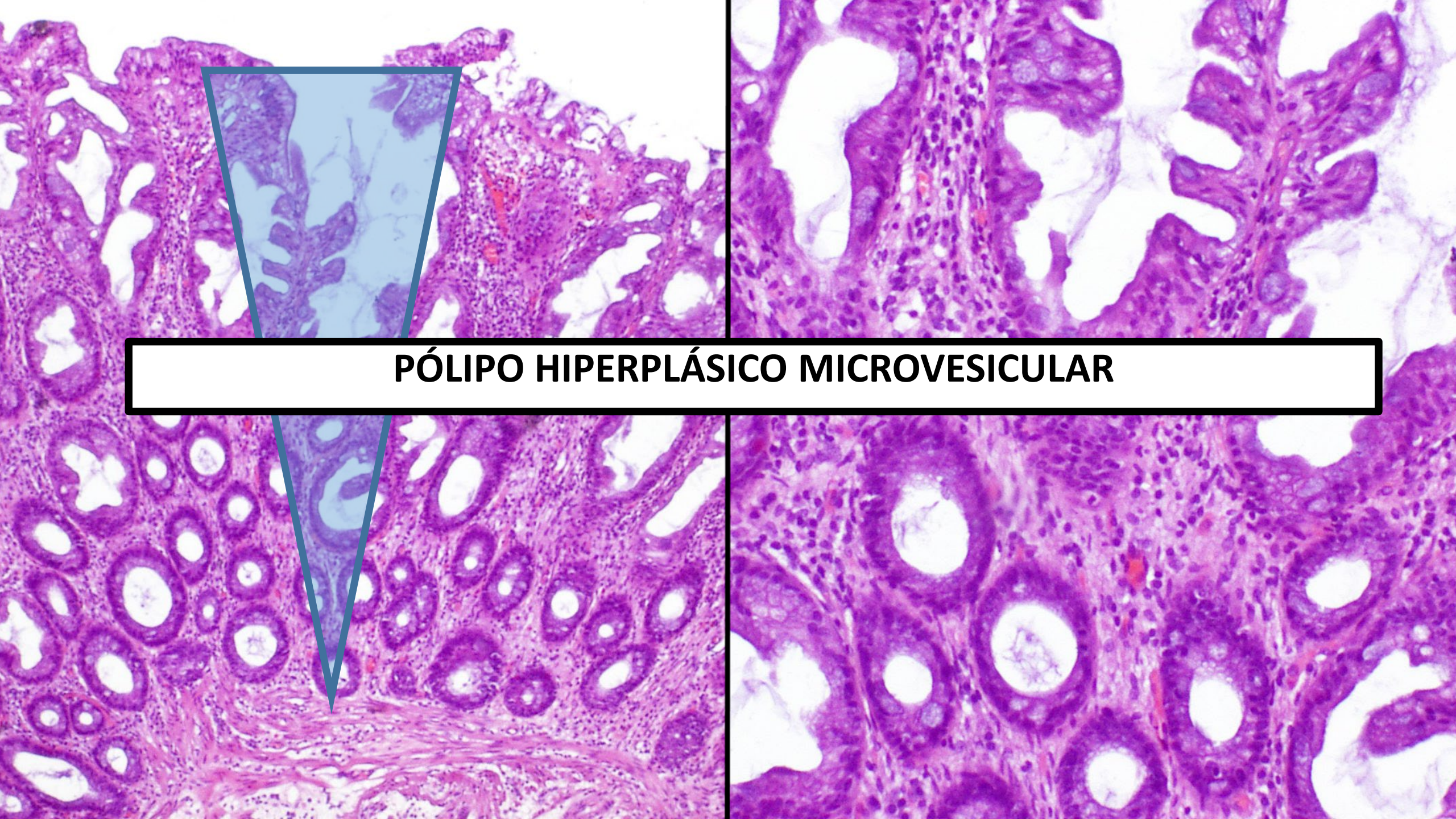
- **ESPECIMEN:** Colectomía subtotal
- **DIMENSIONES DE LA PIEZA:** Longitud: Colon 57,50 cm. Ileon: 1,50 cm. Circunferencia: Proximal: 3,60 cm; Peritumoral: 7,50cm; Distal: 5,50 cm.
- **LOCALIZACIÓN DEL TUMOR:** Ciego
- **CONFIGURACIÓN DEL TUMOR:** Polipoide
- **TAMAÑO DEL TUMOR:** 6 cm.
- **DISTANCIA DEL TUMOR A MÁRGENES:**
 - * Proximal: 2 cm
 - * Distal: 51 cm
- **PERFORACIÓN:** No
- **NIVEL MACROSCÓPICO DE INVASIÓN:** Mesenterio (de forma focal parece infiltrar a serosa).
- **ESTENOSIS:** Si, mas del 50%
- **PÓLIPOS:** Si. 18 en colon ascendente (0.5-2 cm) y 7 en colon transverso (0.3-1cm)



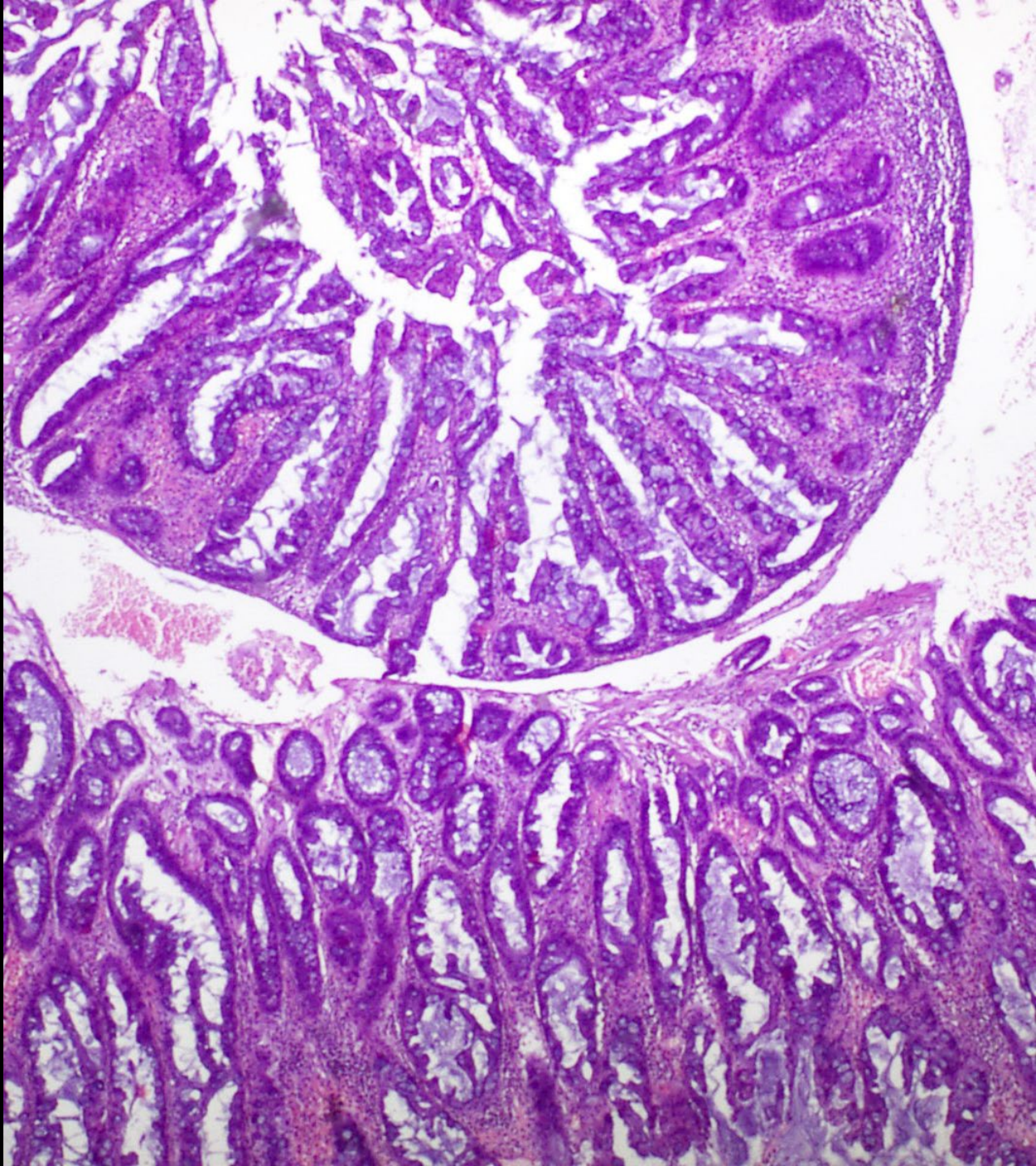
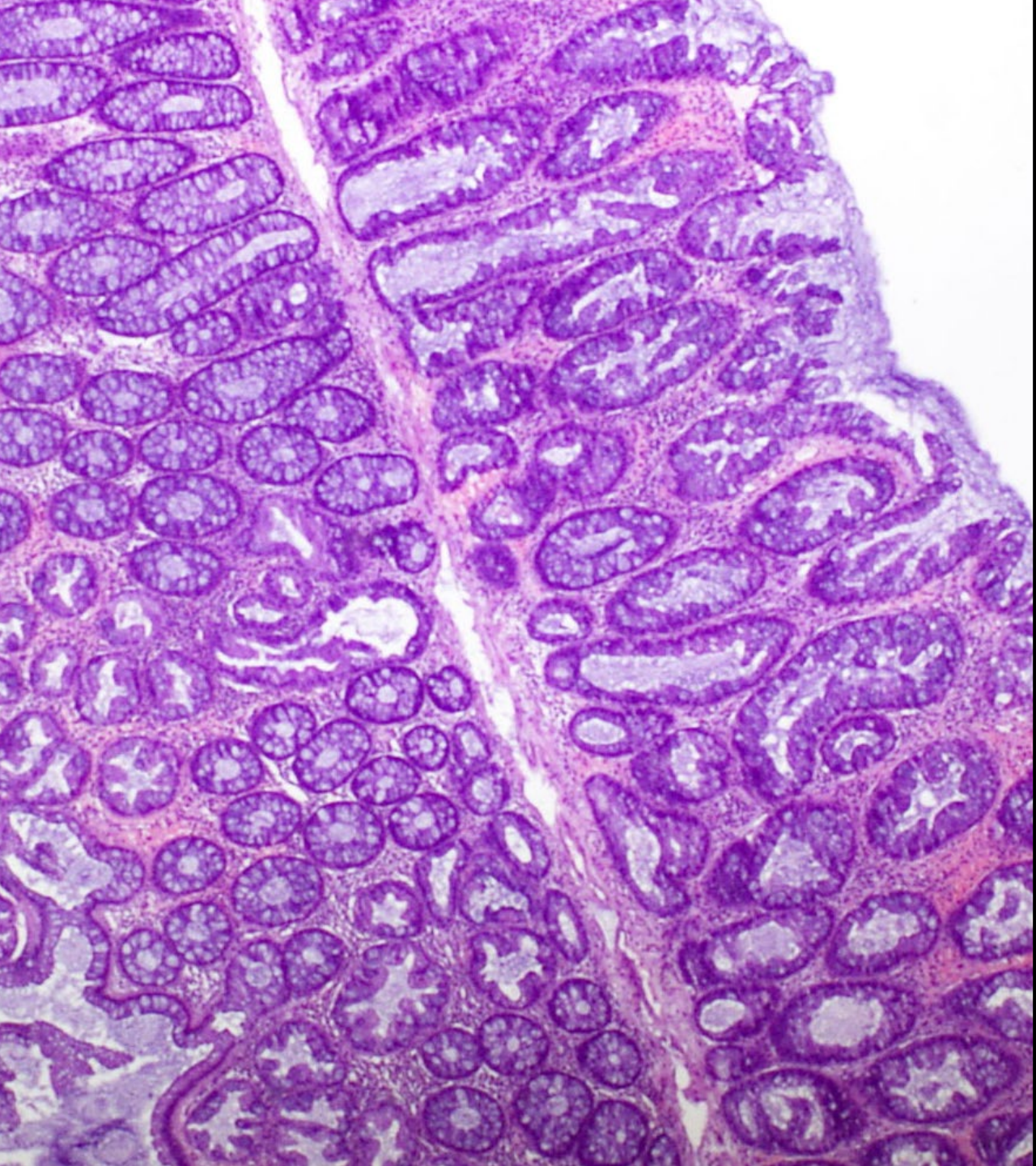
PÓLIPO HIPERPLÁSICO DE CÉLULAS CALICIFORMES

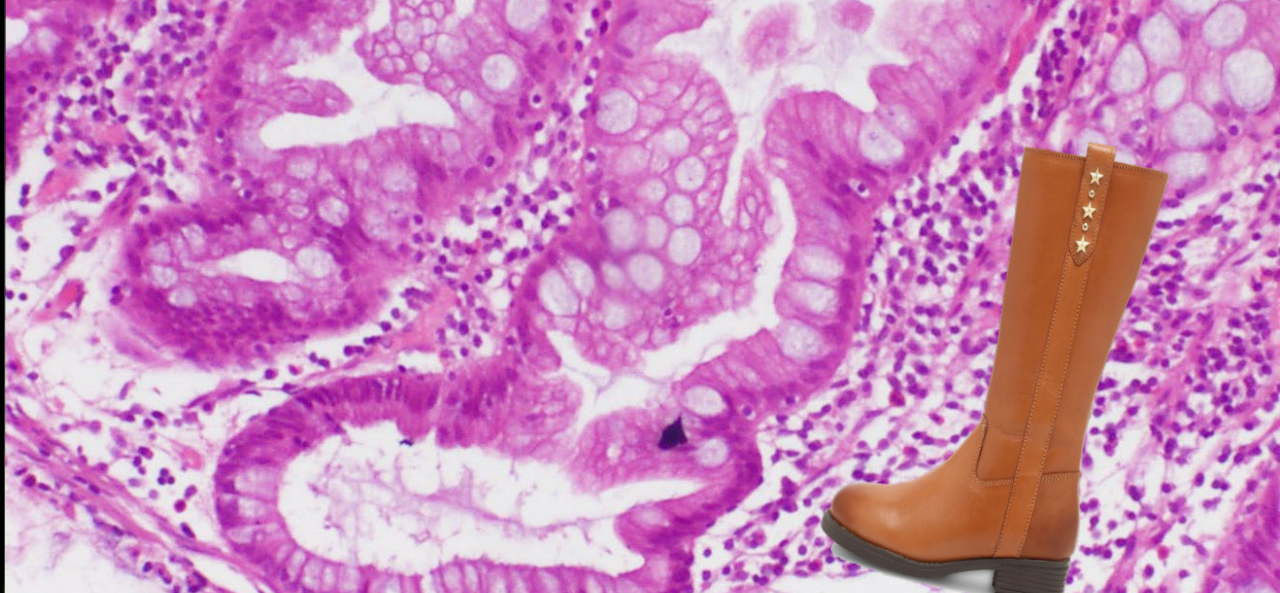
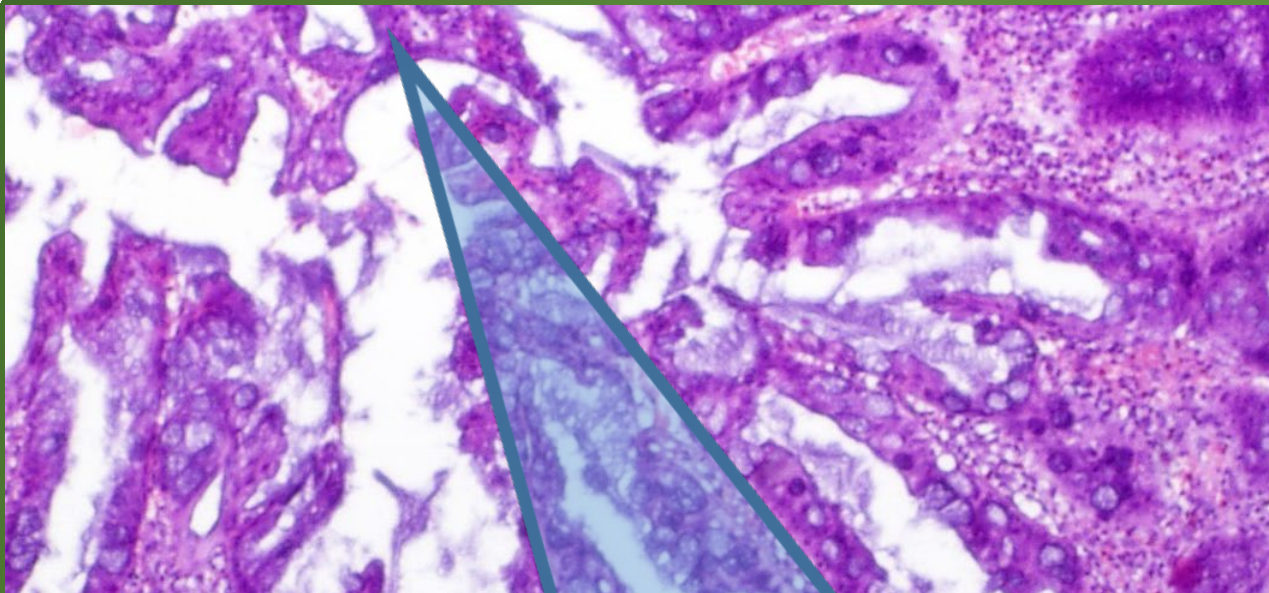




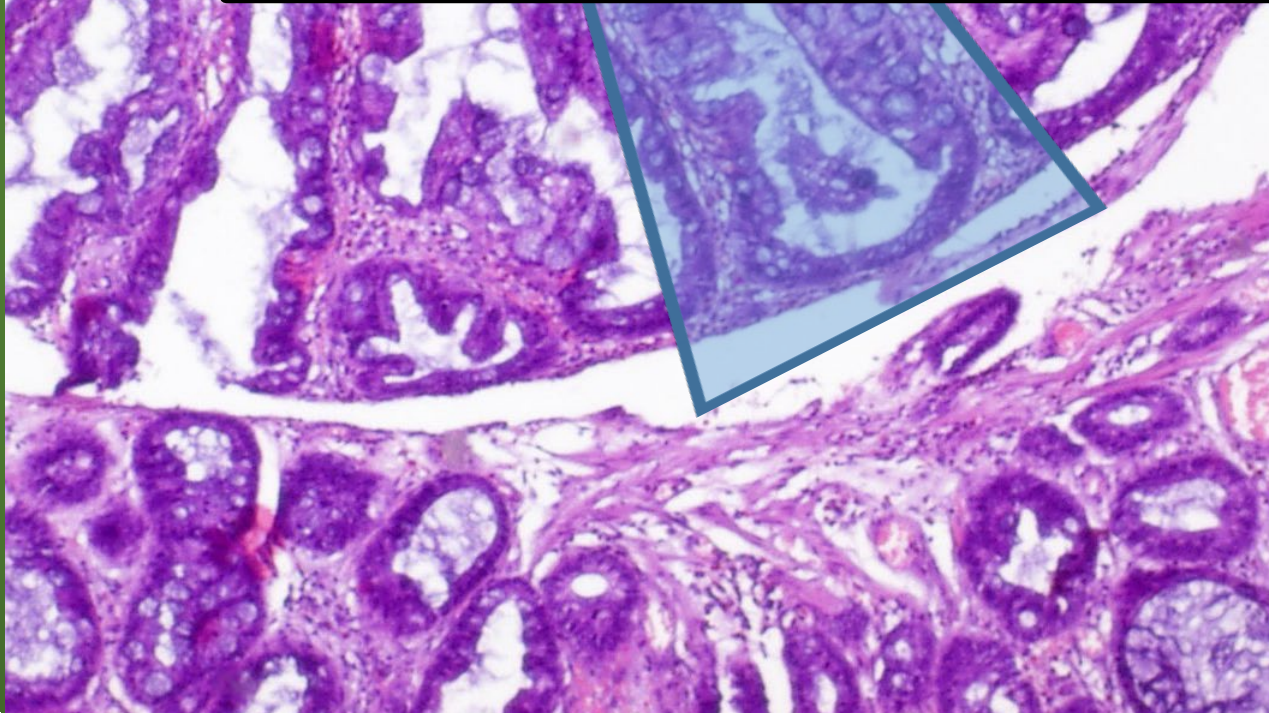


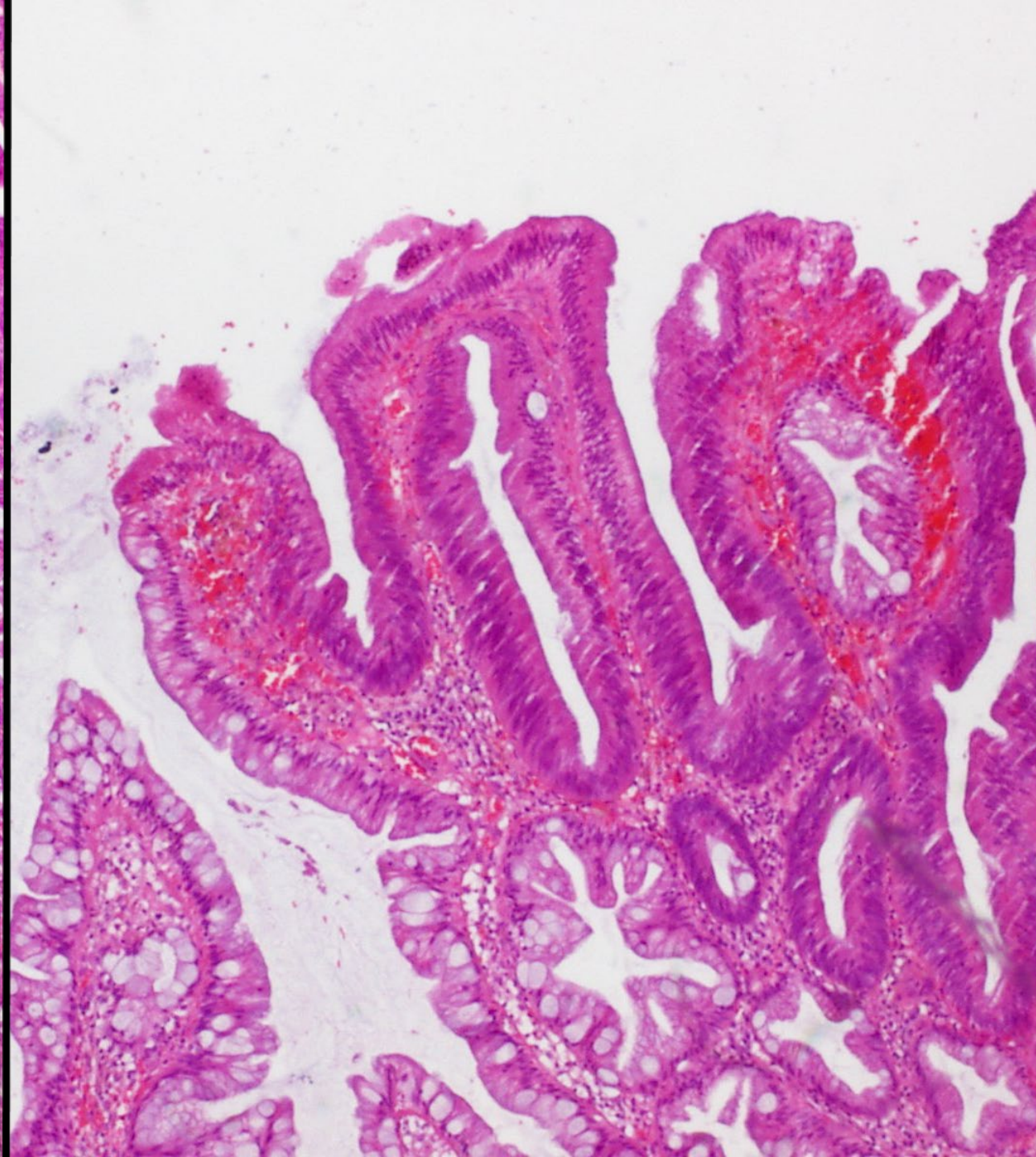
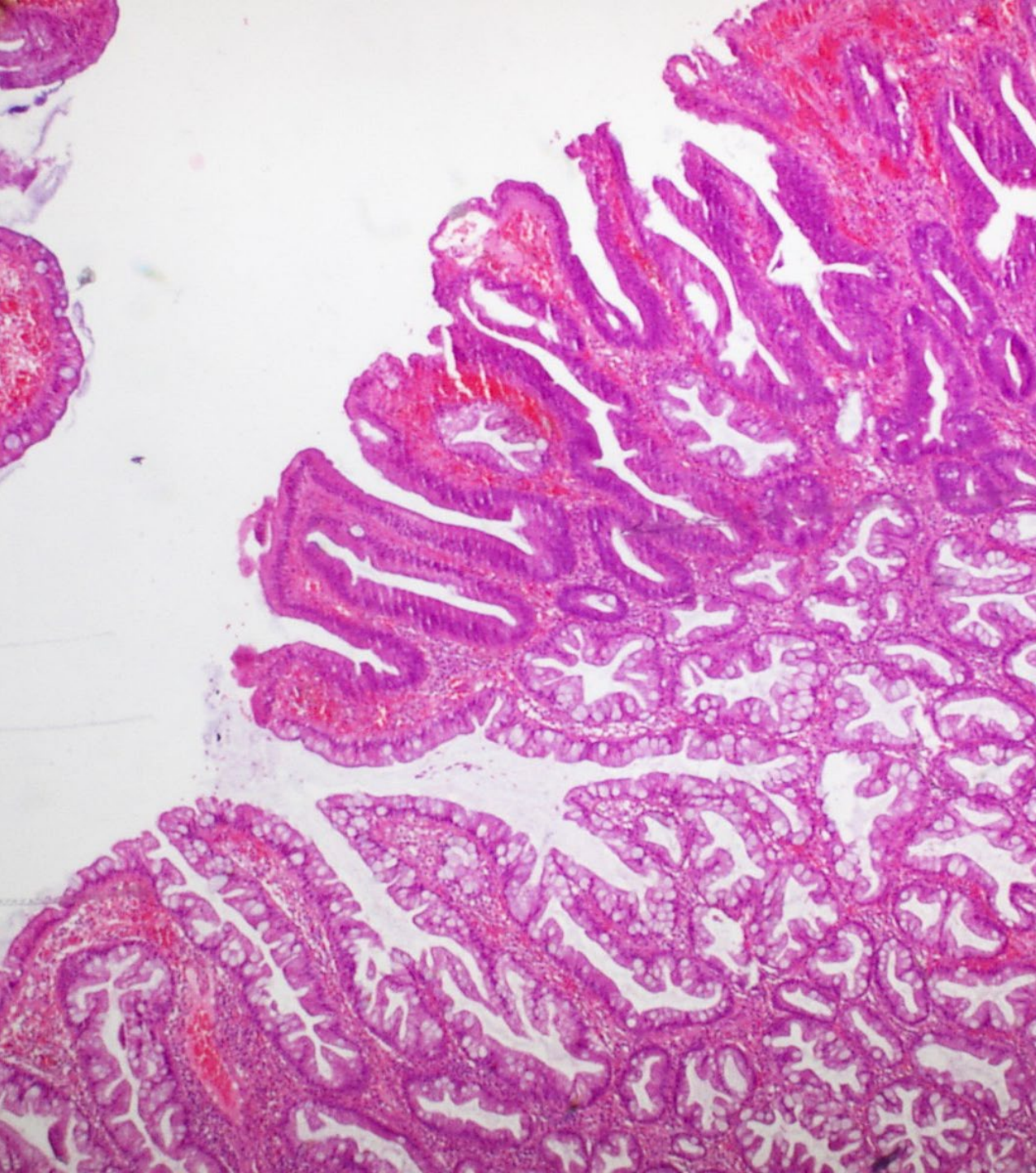
PÓLIPO HIPERPLÁSICO MICROVESICULAR

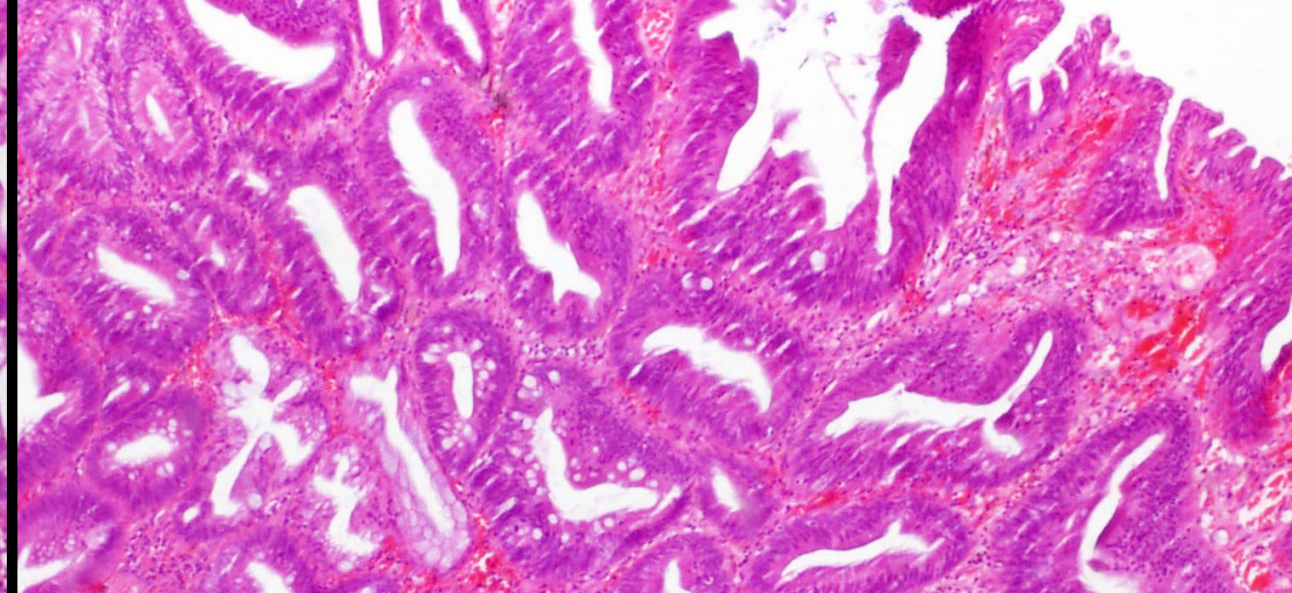
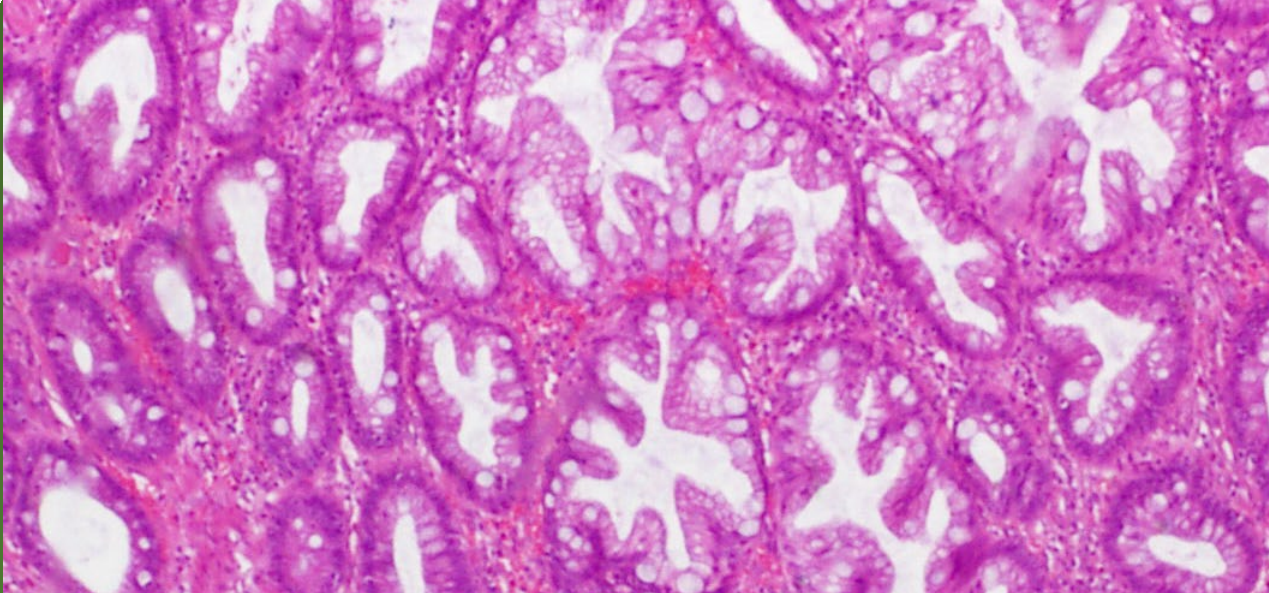




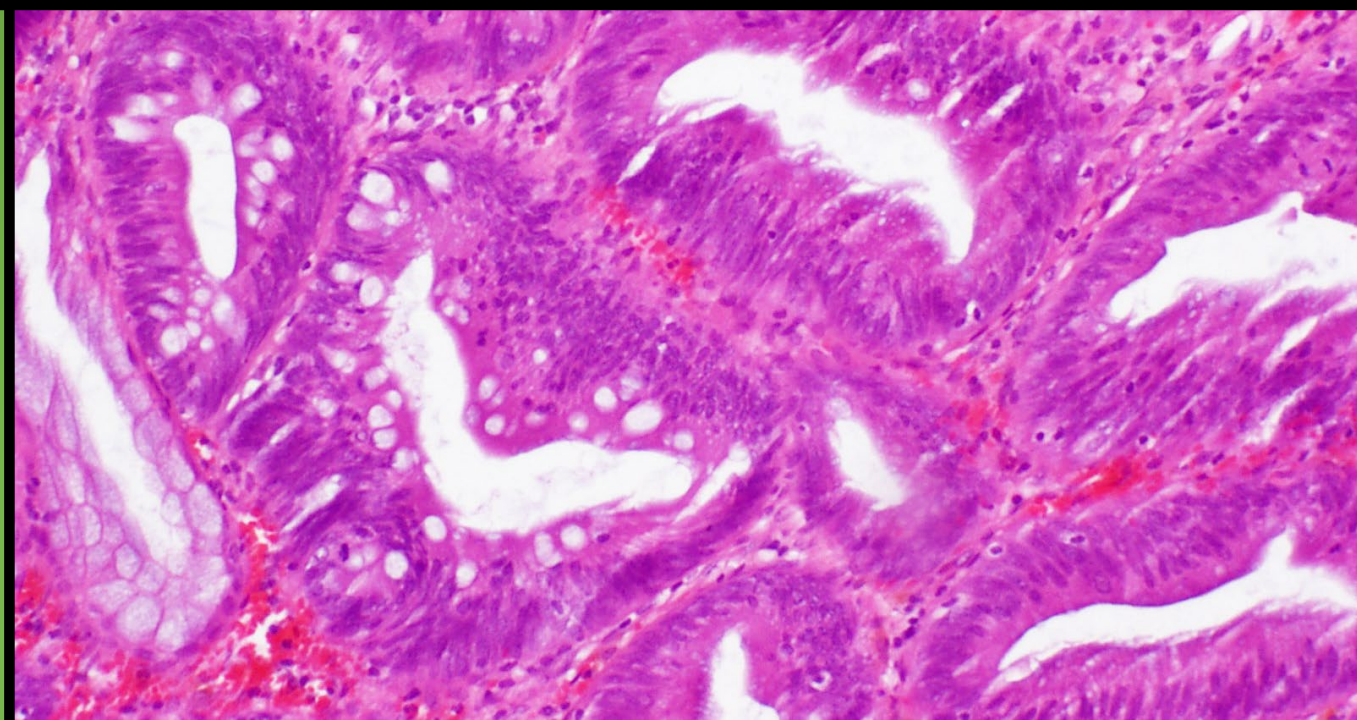
LESIÓN SERRADA SÉSIL



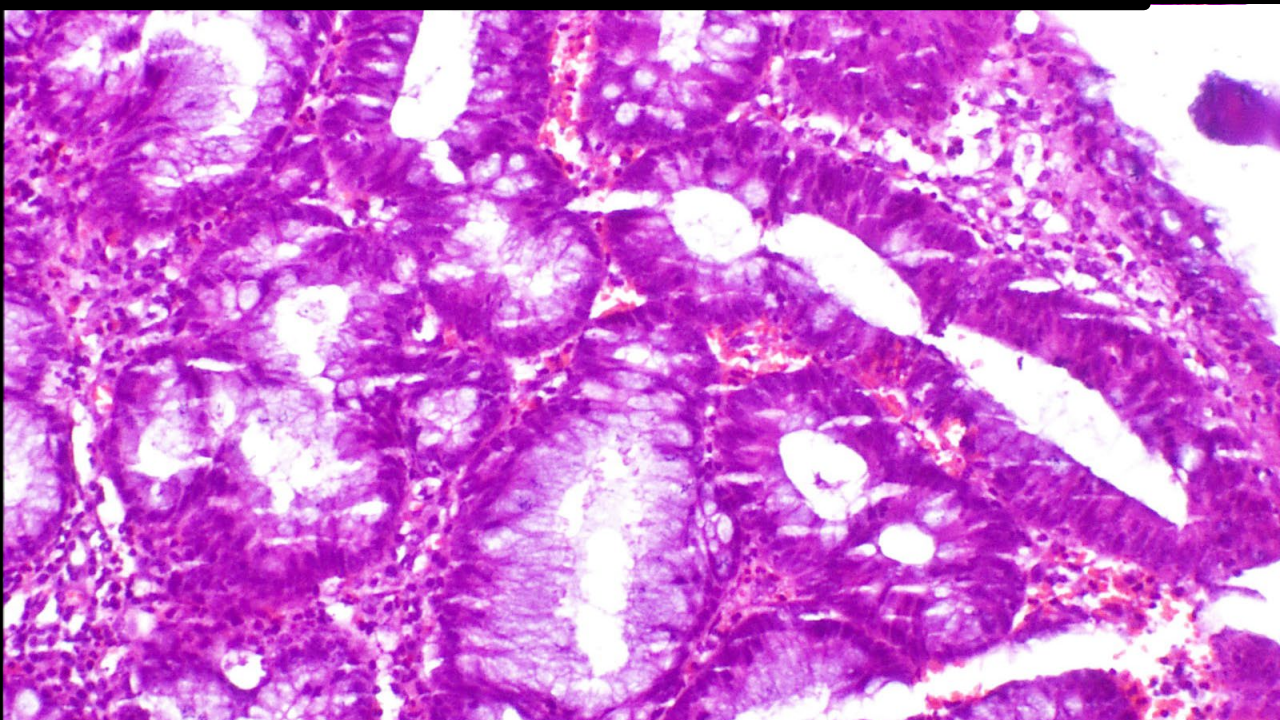
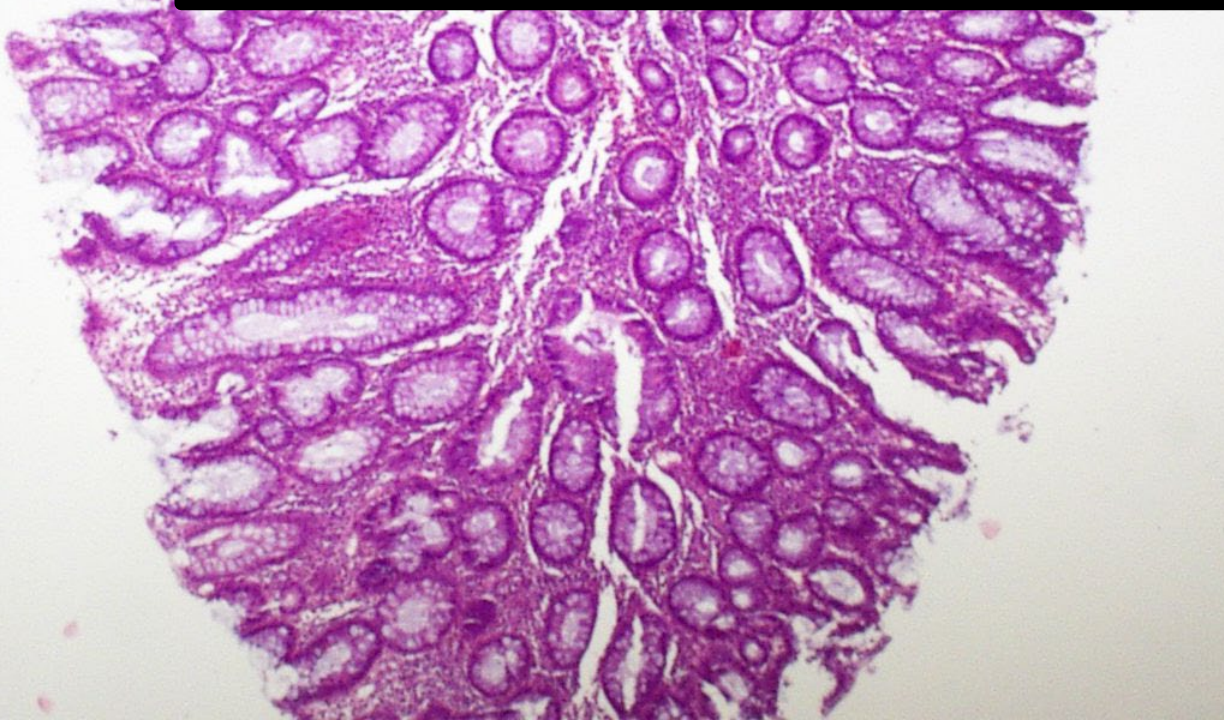
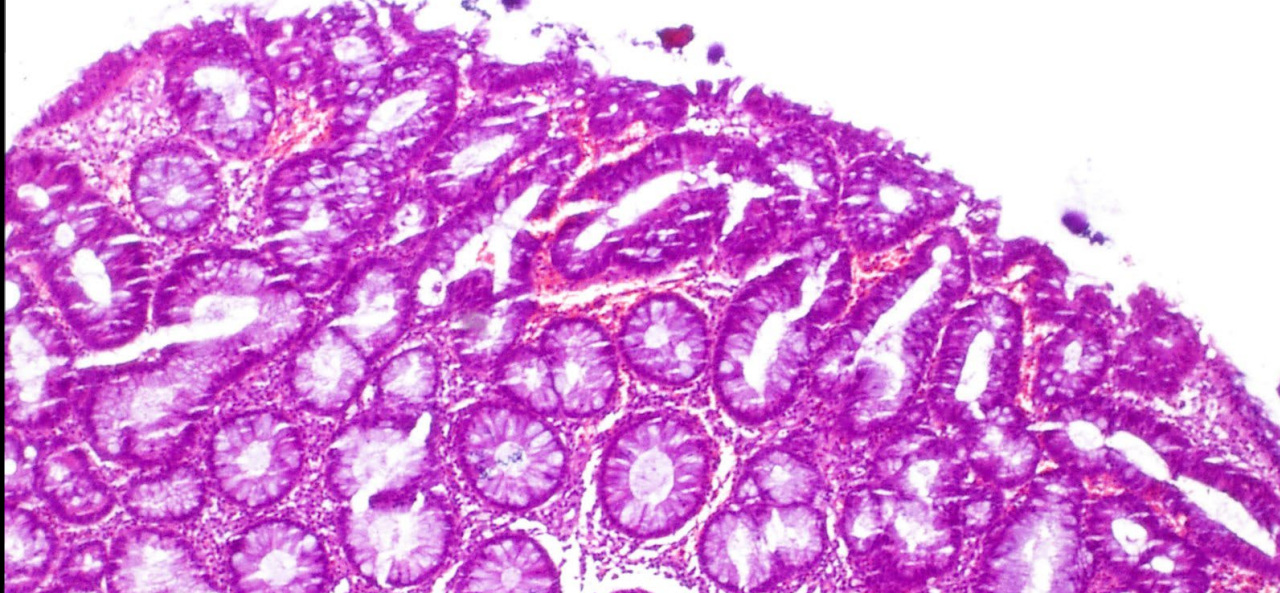
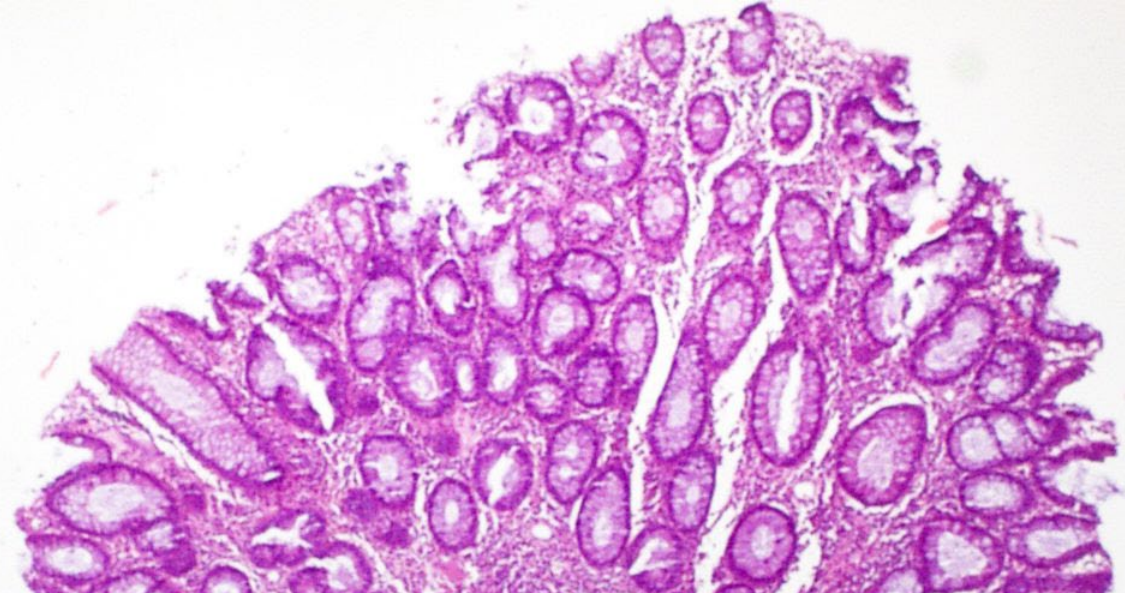


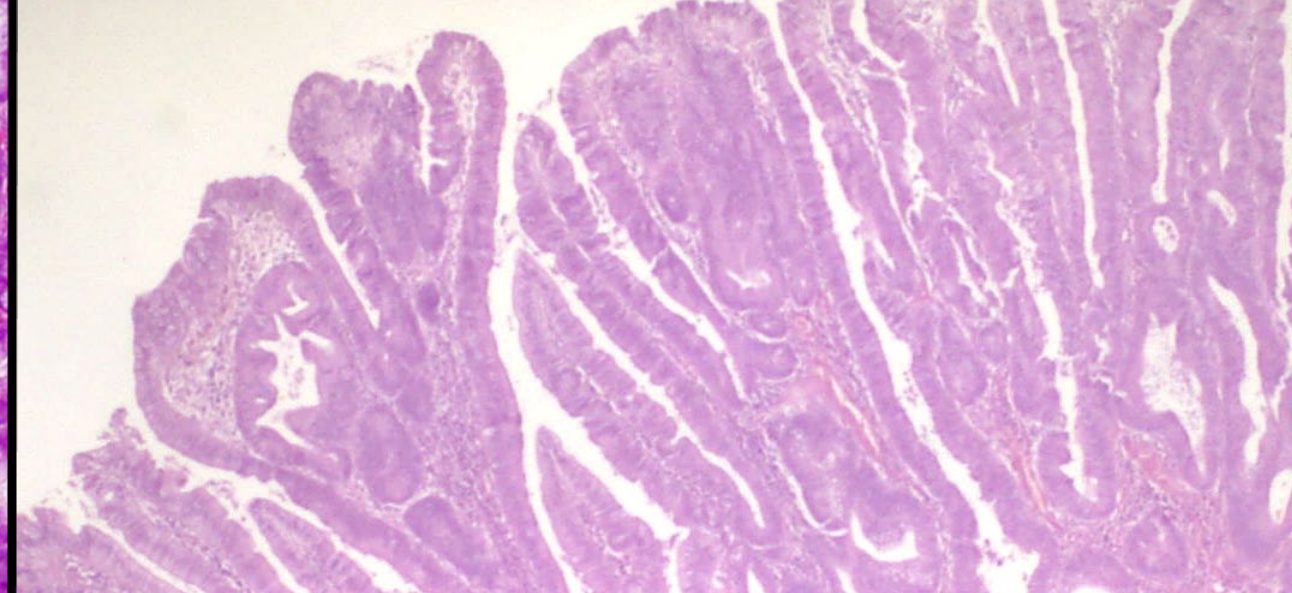
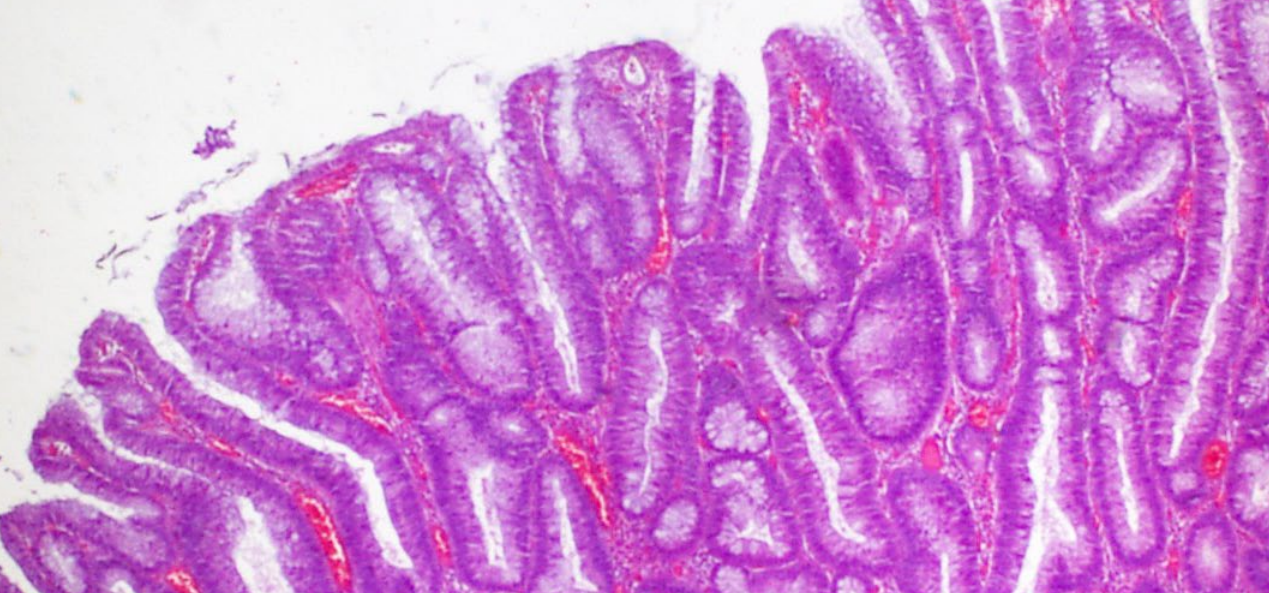


LESIÓN SERRADA SÉSIL CON DISPLASIA

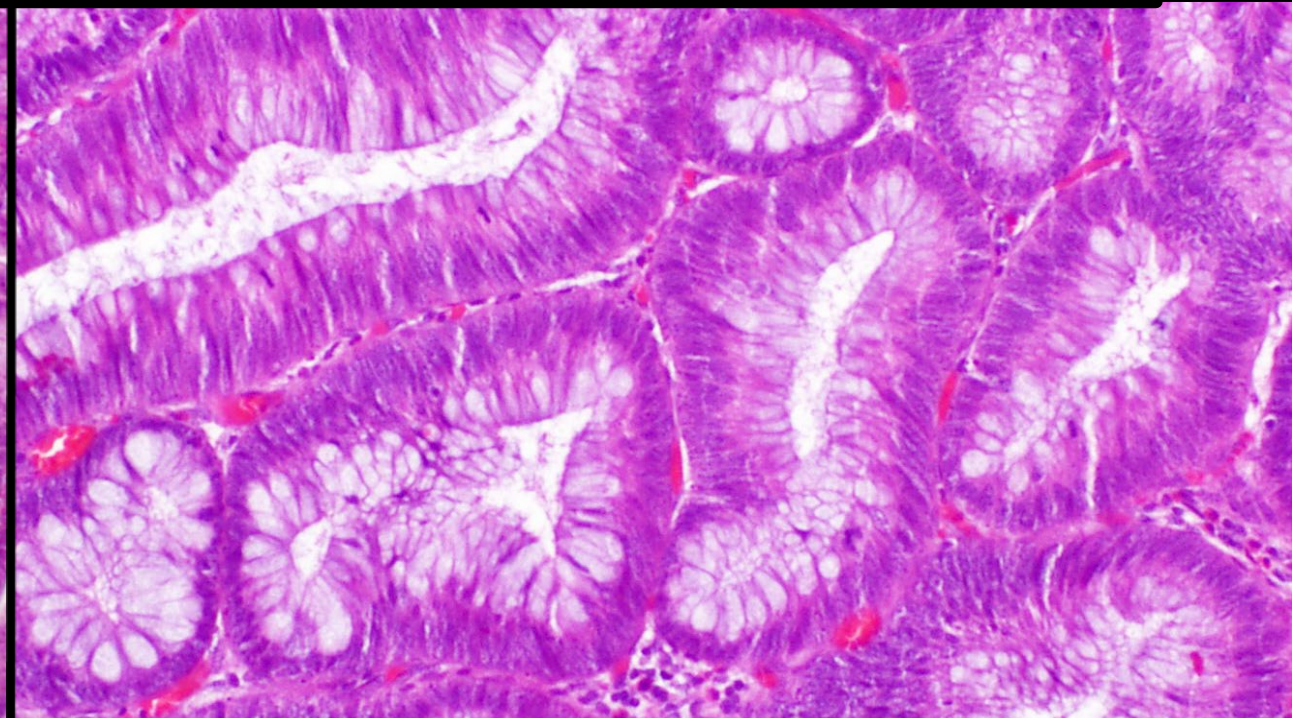
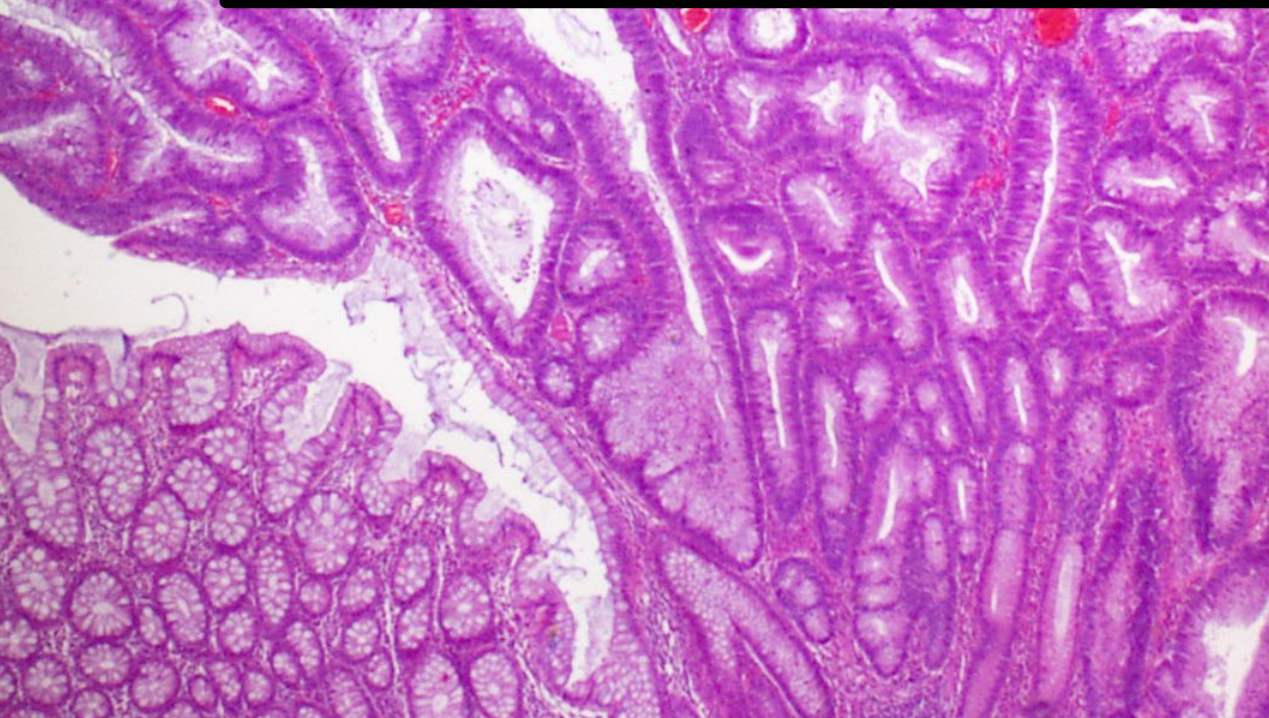


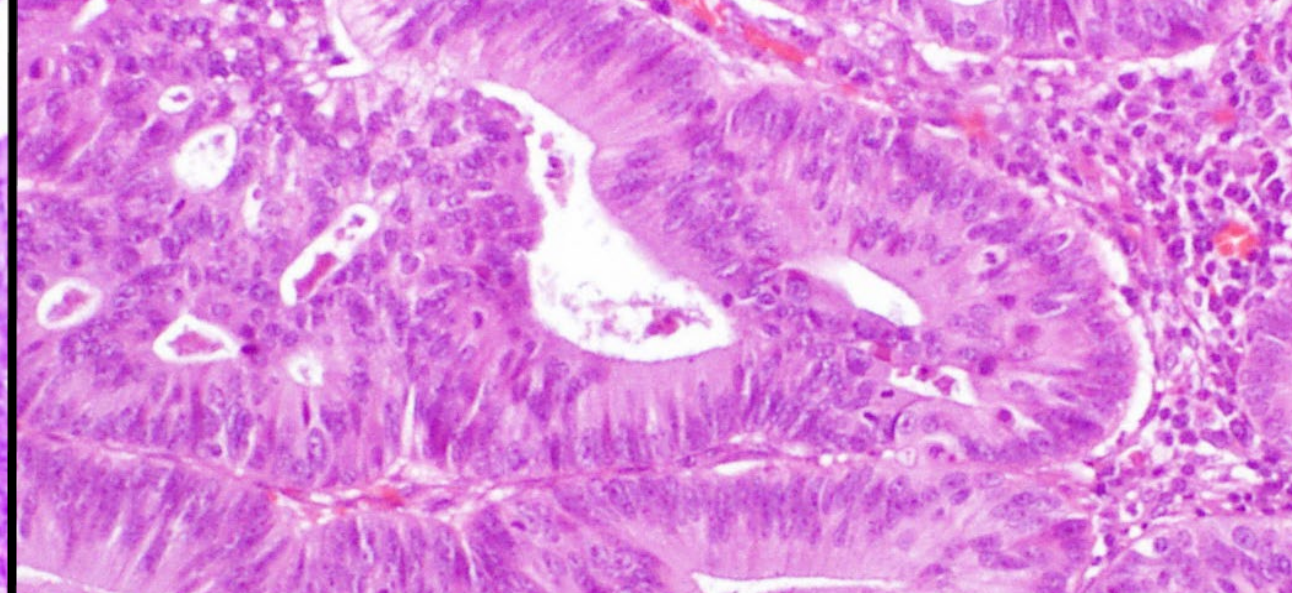
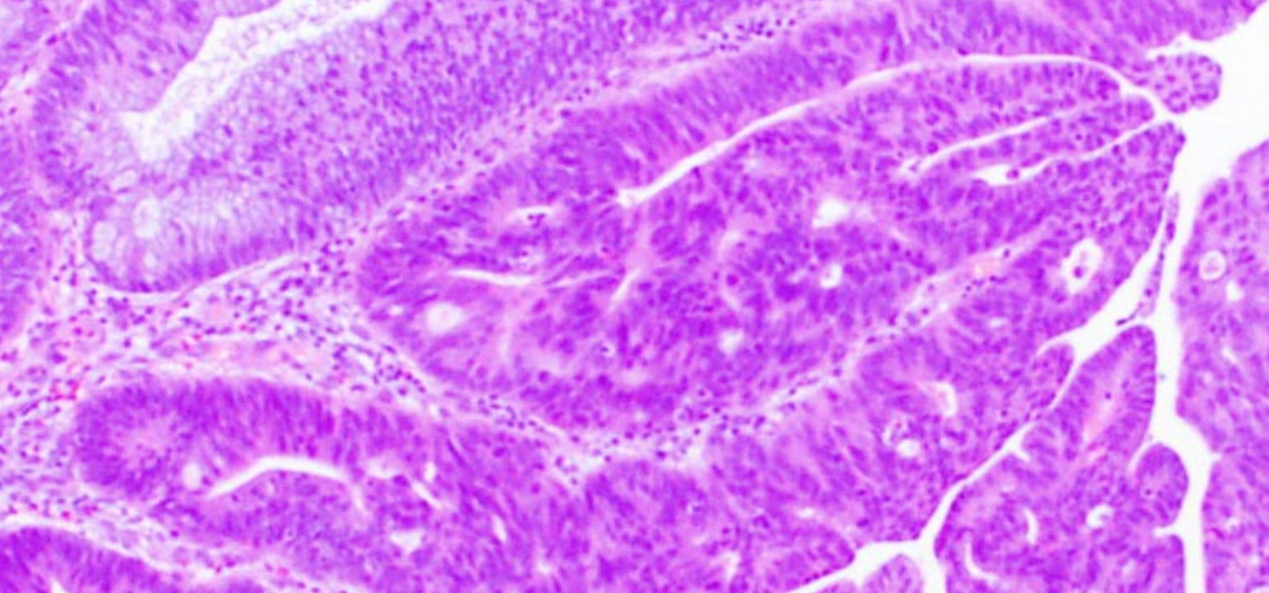
ADENOMA TUBULAR CON DISPLASIA DE BAJO GRADO



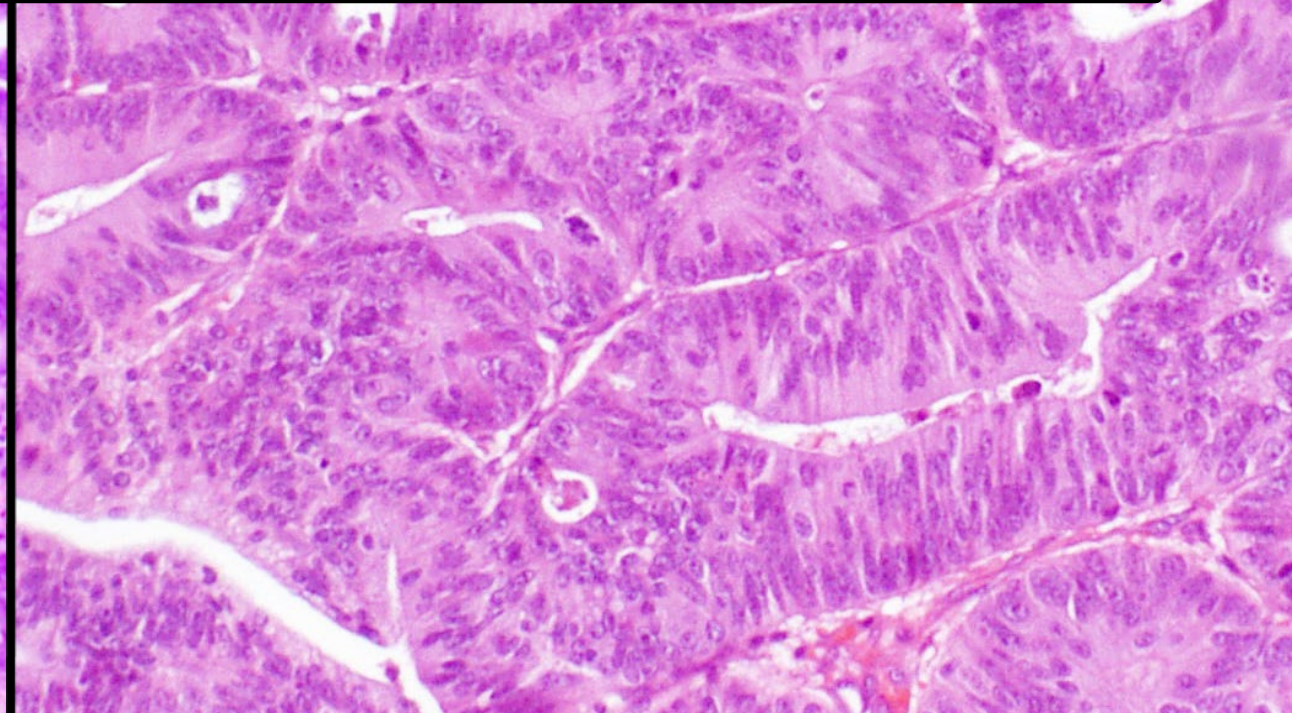
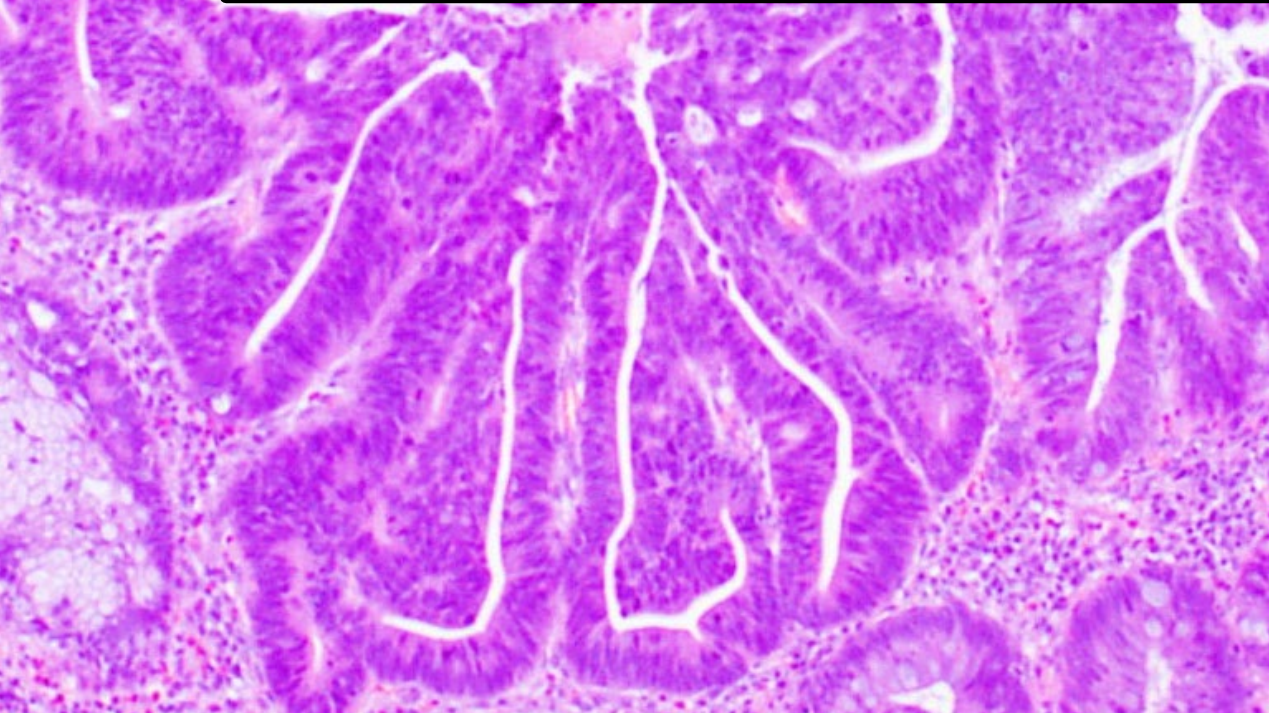


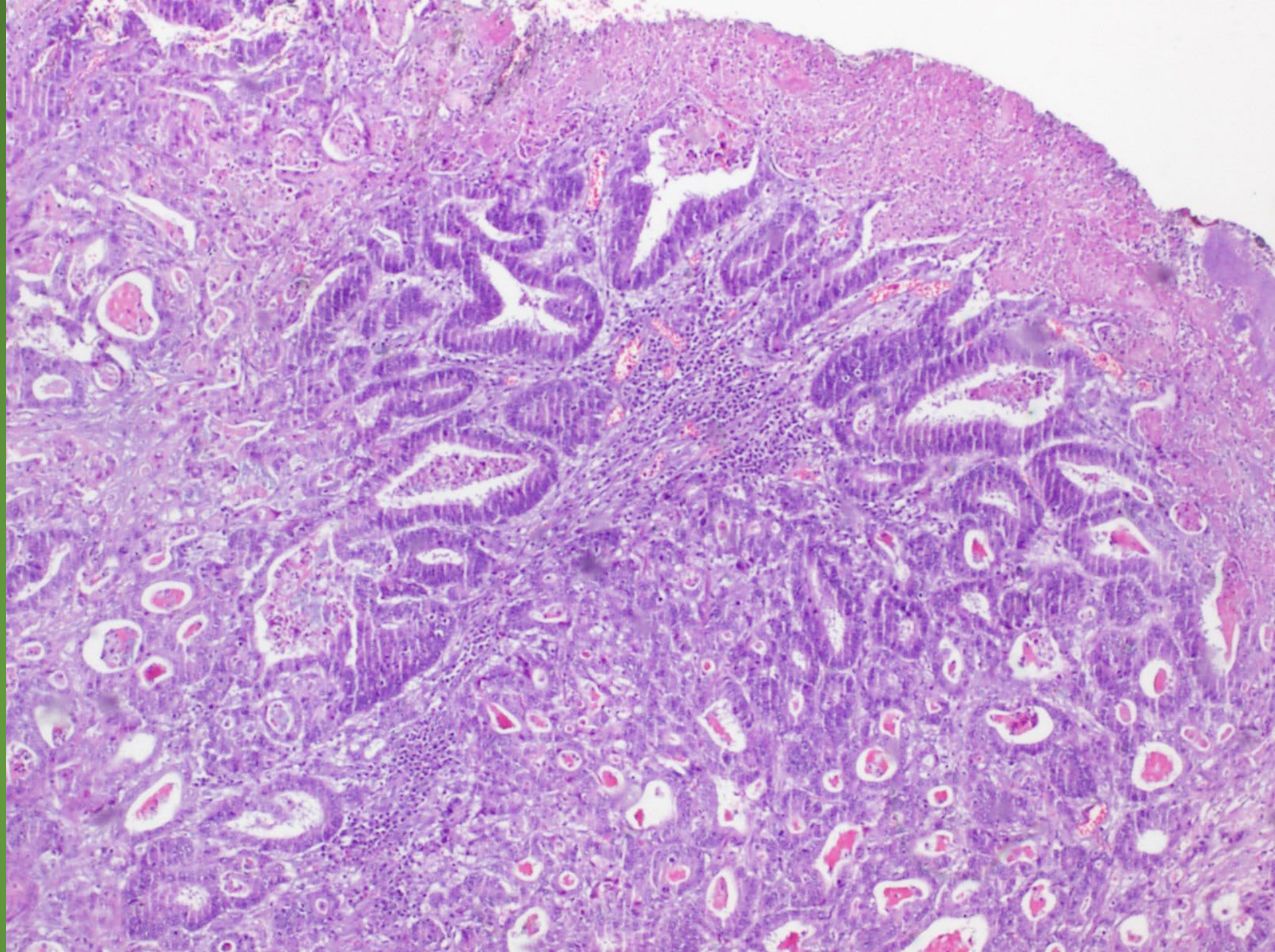
ADENOMA TUBULOVILLOSO CON DISPLASIA DE BAJO GRADO

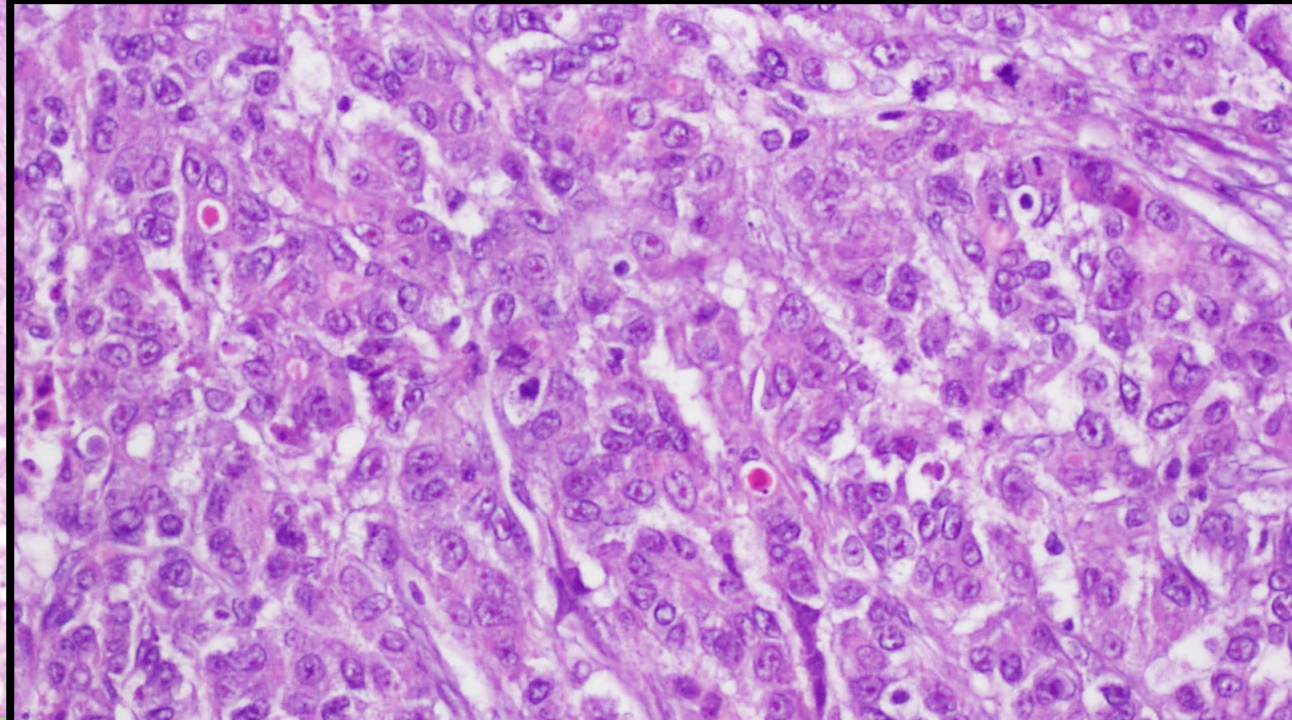
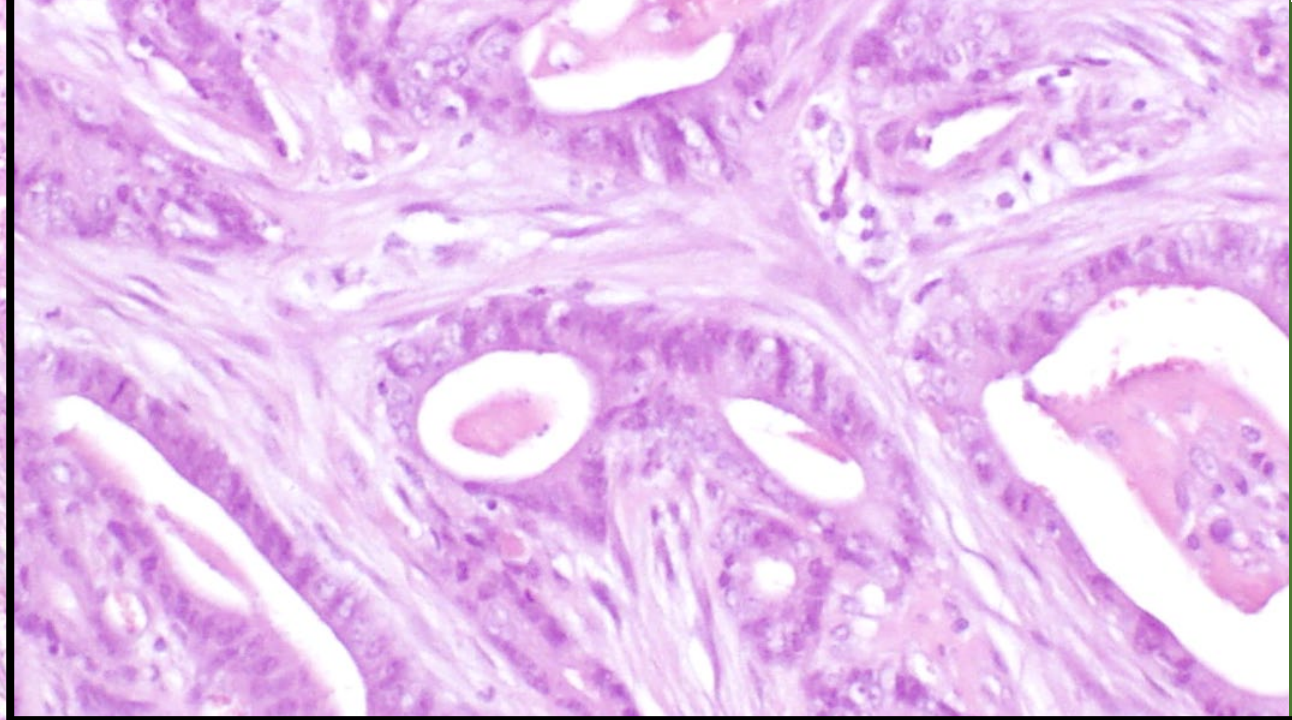
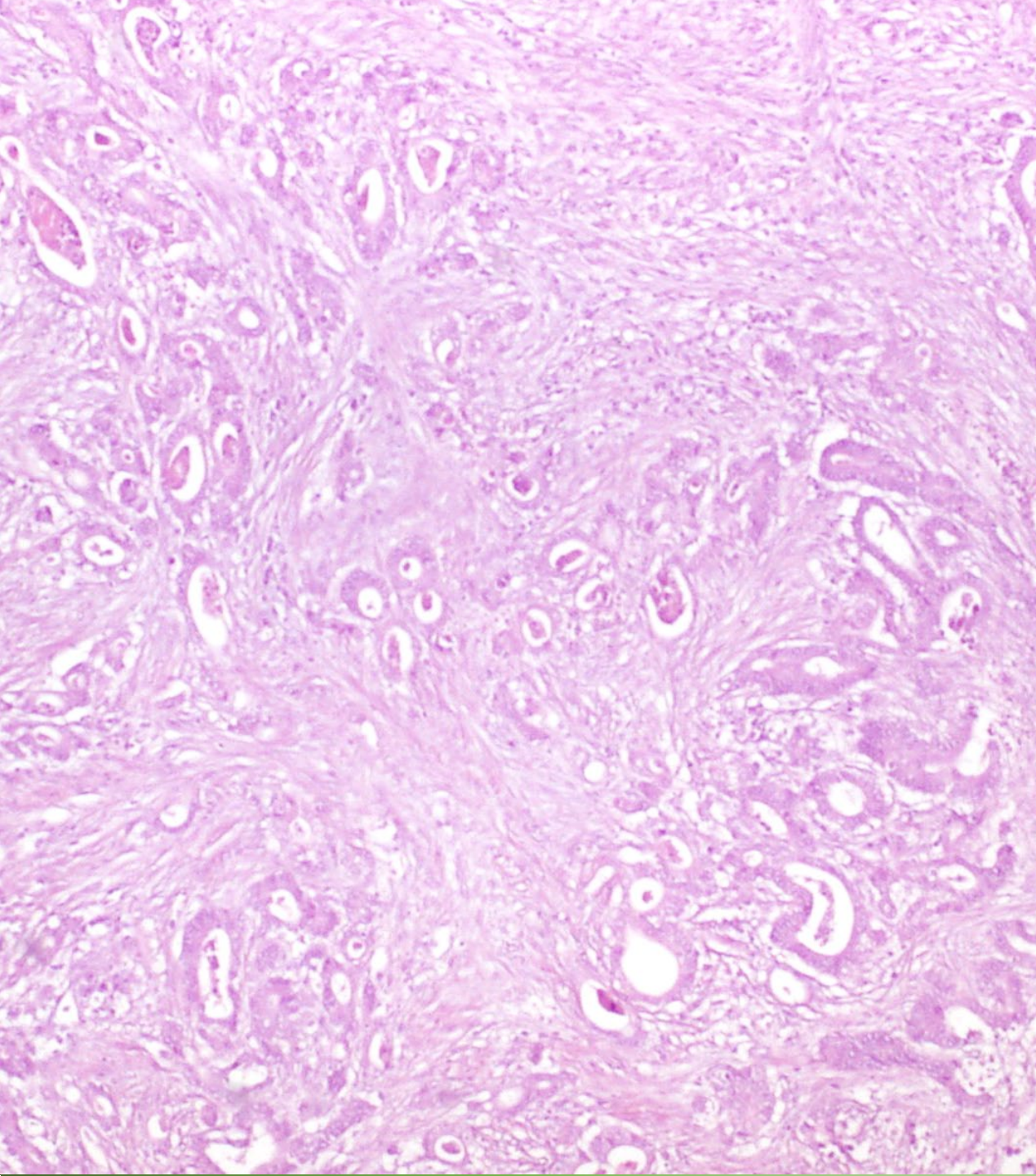


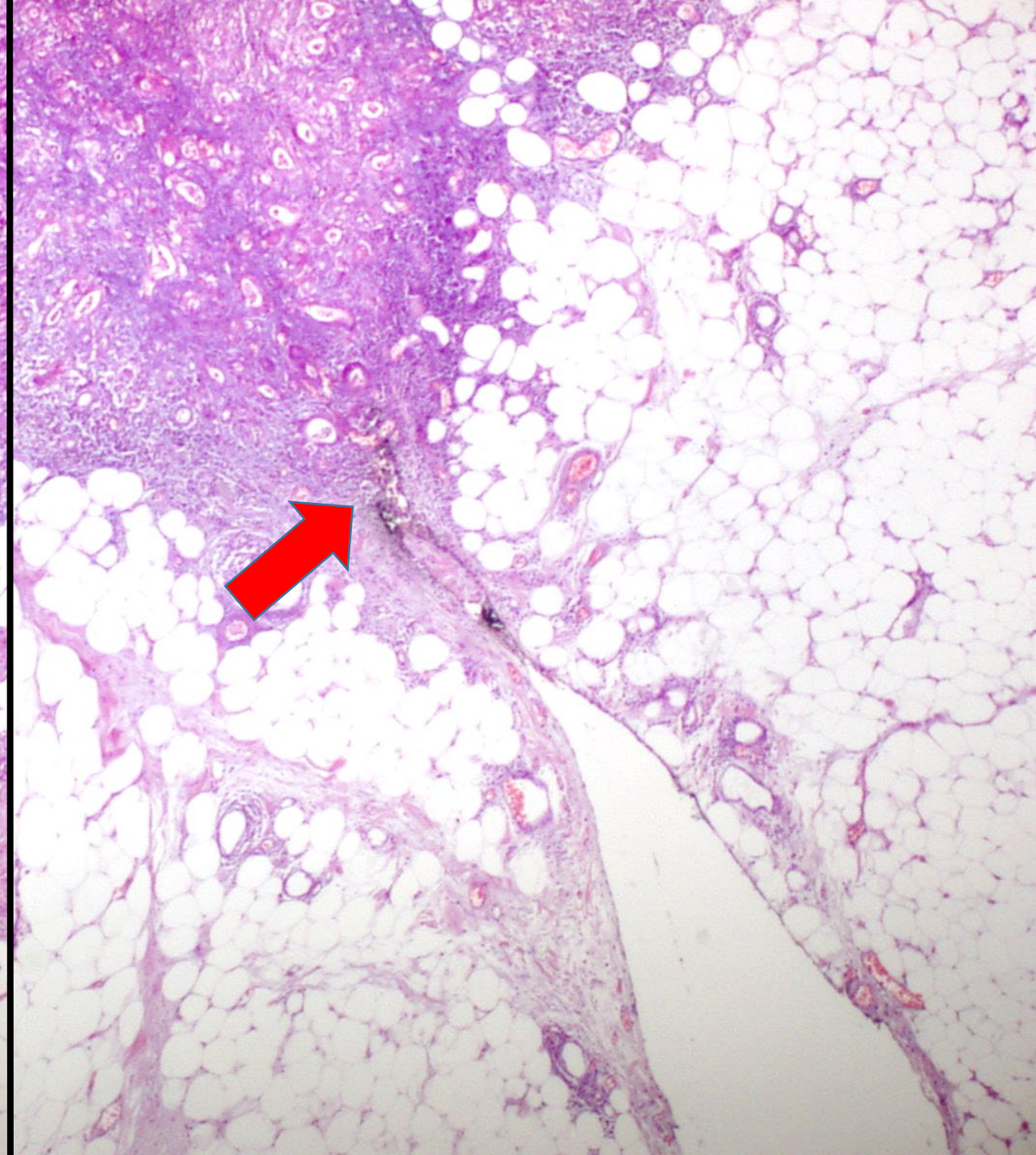
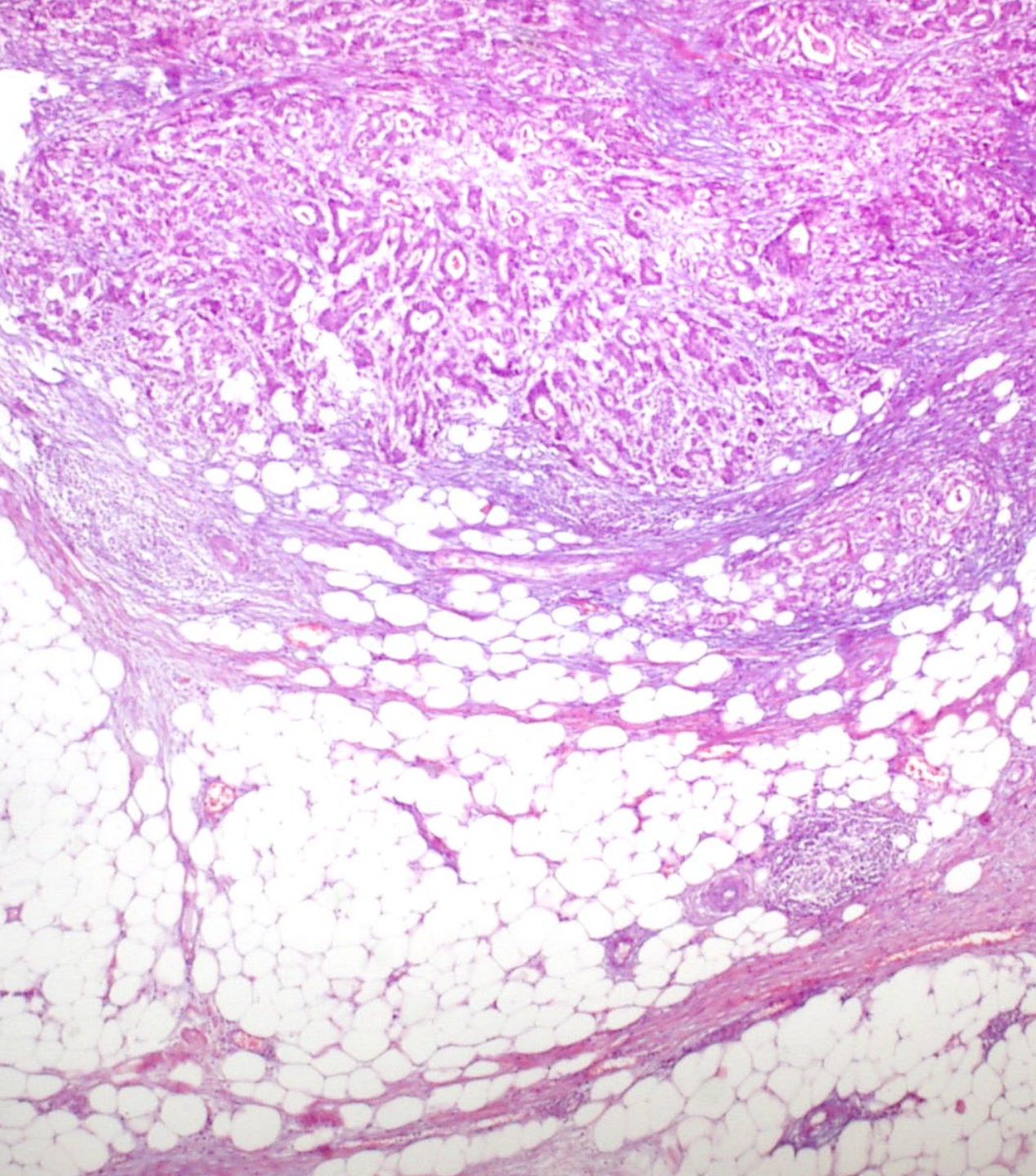


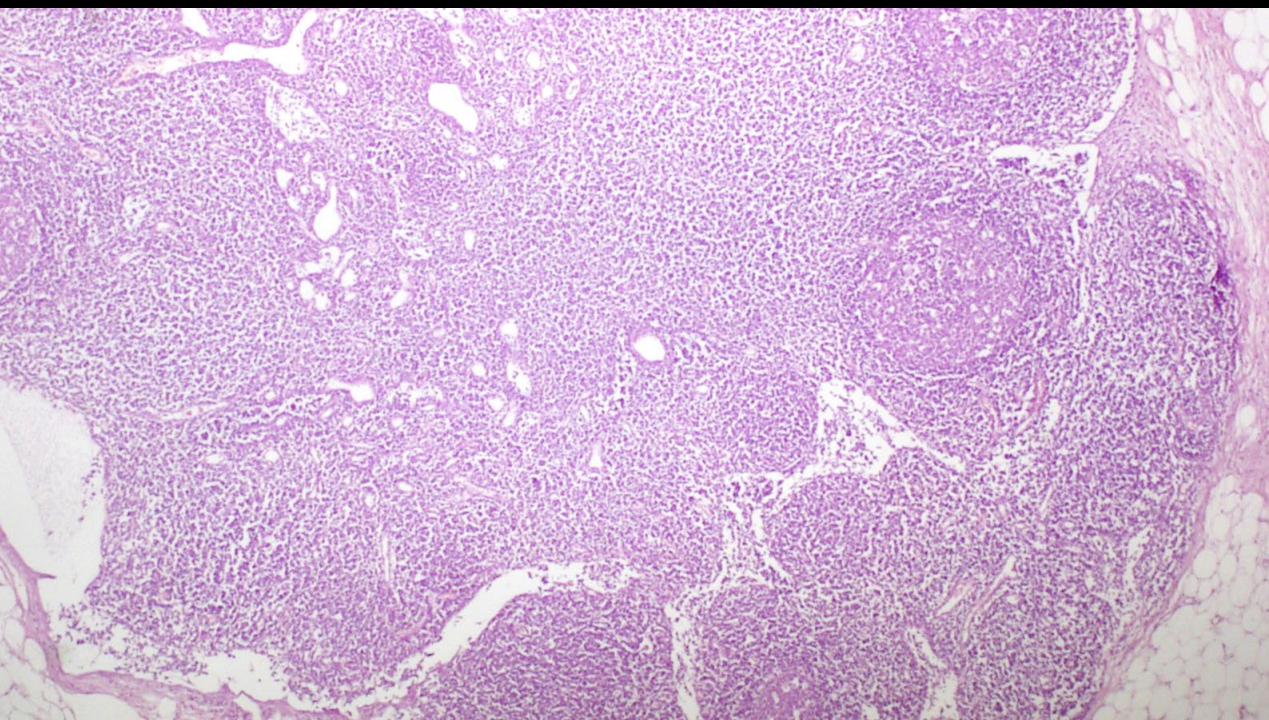
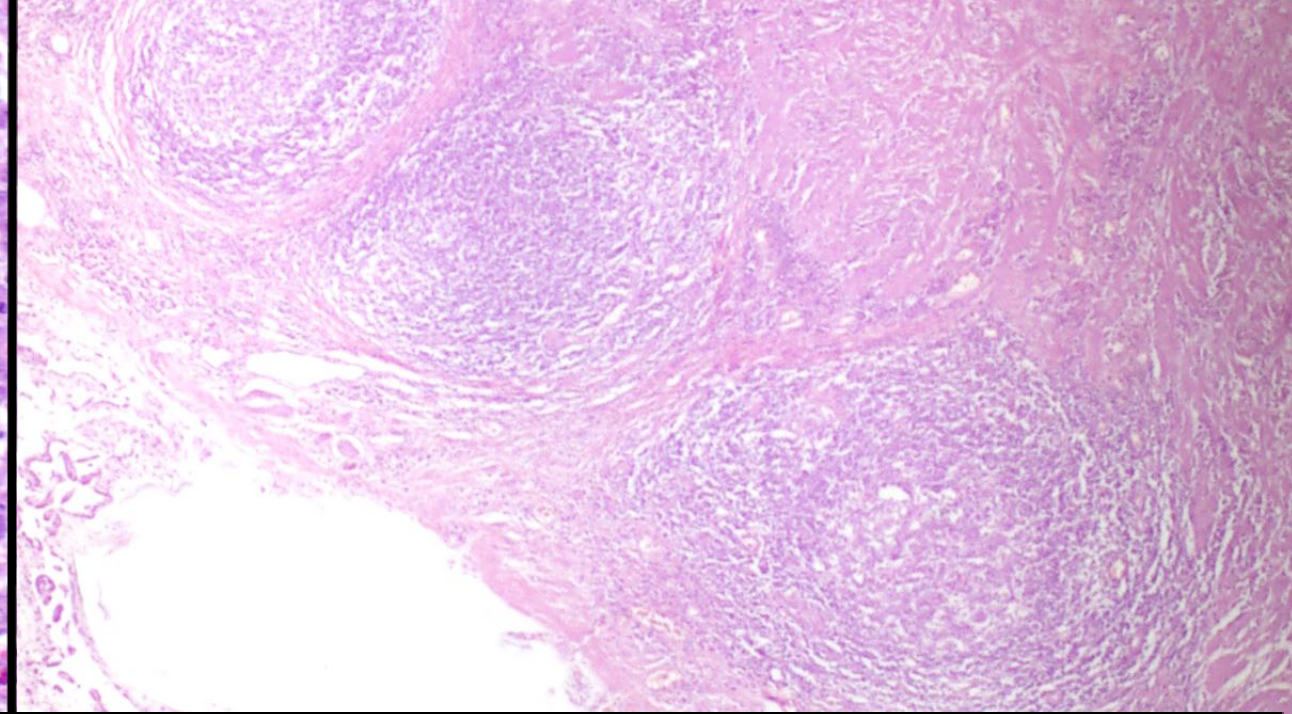
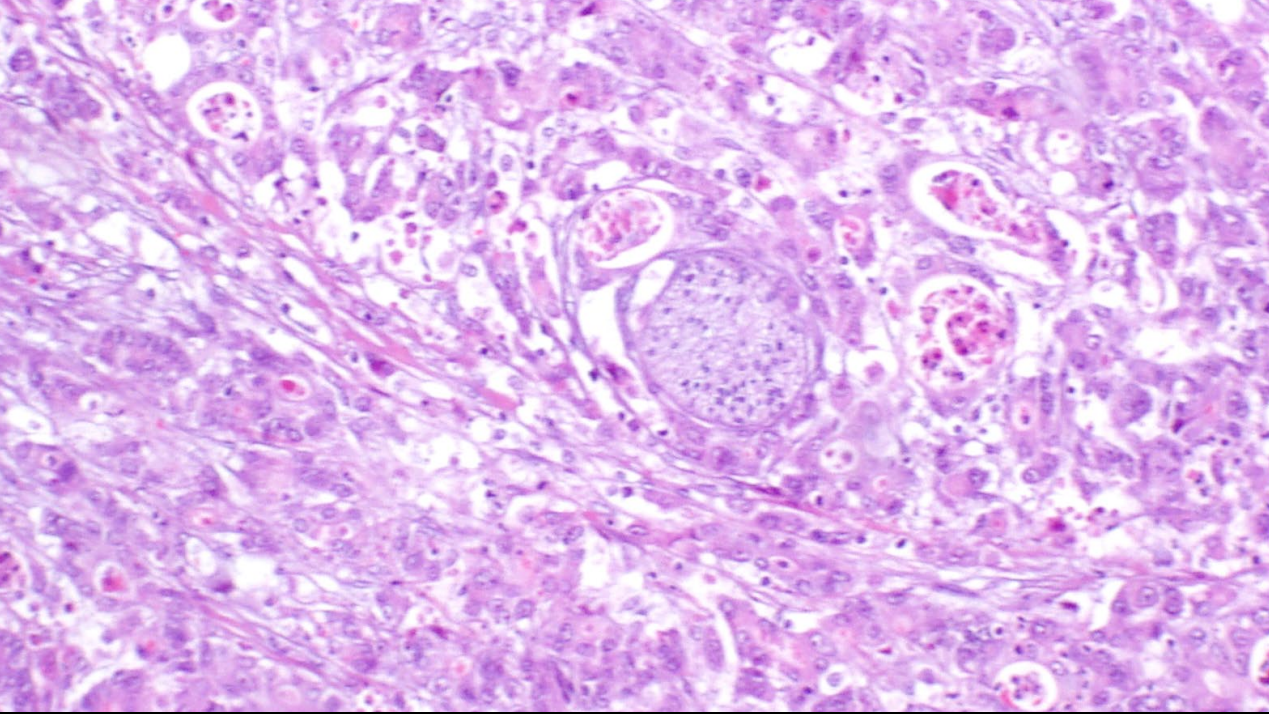
ADENOMA TUBULAR CON DISPLASIA DE ALTO GRADO











COLON, COLECTOMÍA SUBTOTAL:

- **ADENOCARCINOMA MODERADAMENTE DIFERENCIADO QUE INFILTRA SEROSA.**
- **MÁRGENES DE RESECCIÓN SIN EVIDENCIA DE INFILTRACIÓN NEOPLÁSICA.**
- **TREINTA Y UN GANGLIOS LINFÁTICOS AISLADOS SIN EVIDENCIA DE INFILTRACIÓN NEOPLÁSICA (0/31).**
- **25 PÓLIPOS: (1) AT AG, (2) AT BG; (1) ATV BG, (2) LSS, (1) LSS con displasia, (18) PH.**
- **pT4aN0**



Estudio molecular

* AUSENCIA DE MUTACIONES EN LOS CODONES ANALIZADOS (WILD TYPE) DE LOS GENES NRAS-BRAF

Protocolo de determinación molecular de mutaciones de NRAS y BRAF siguiendo las instrucciones del kit Idylla NRAS-BRAF Mutation Test que permite la detección cualitativa de mutaciones en los codones 12,13,58,5,1,11 y 14 del gen NRAS así como en el codón 600 del gen BRAF en muestras de ADN genómico con una sensibilidad de detección de hasta un 5% de alelos mutados en la muestra analizada.

* AUSENCIA DE MUTACIONES EN LOS CODONES ANALIZADOS (WILD TYPE) DEL GEN RAS

Protocolo de determinación molecular de mutaciones de RAS siguiendo las instrucciones del kit Idylla RAS Mutation Test que permite la detección cualitativa de mutaciones en los codones 12,13,58,5,1,11 y 14 del gen RAS en muestras de ADN genómico con una sensibilidad de detección de hasta un 5 % de alelos mutados en la muestra analizada.

* EL PROMOTOR DEL GEN MLH1 NO SE ENCUENTRA METILADO

Mediante el método MS-MLPA (Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification), se ha estudiado el patrón de metilación del promotor del gen MLH1 utilizando en kit SALSA MS-MLPA ME011-C1 (MRC Holland)

Estudio molecular

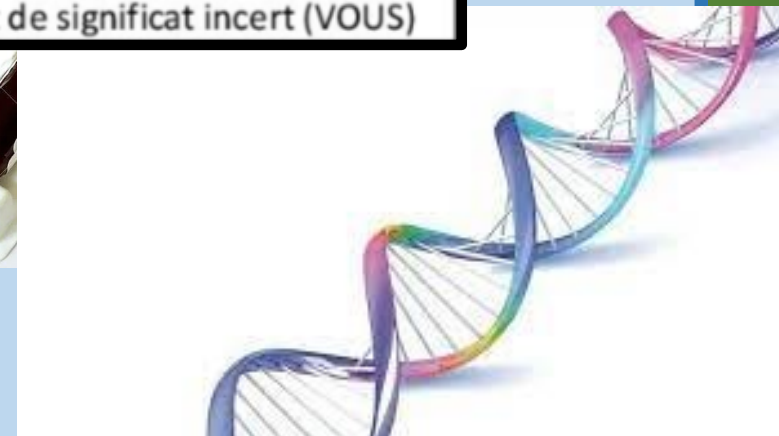
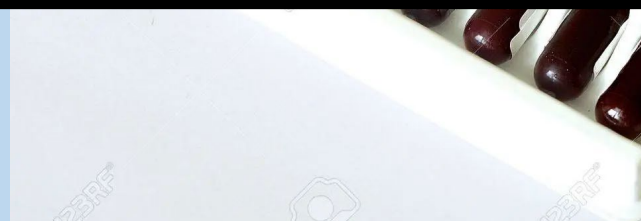
*Estudio genético de Cáncer de Colon Hereditario mediante secuenciación masiva (NGS):

Tipo de muestra : Sangre periférica (EDTA)

Gen	Transcrit
APC	NM_000038
ATM	NM_000051
AXIN2	NM_004555

Gen	Variant	Canvi proteic	Zigositat	Significació clínica
ATM	NM_000051.3: c.1229T>C	p.Val410Ala	Heterozigosi	Variant de significat incert (VOUS)
ATM	NM_000051.3:c.5612C>T	p.Thr1871Ile	Heterozigosi	Variant de significat incert (VOUS)
CHEK2	NM_007194.3: c.320-5T>A	-	Heterozigosi	Variant de significat incert (VOUS)

EPCAM	NM_004555
MLH1	NM_000249
MSH2	NM_000251
MSH6	NM_000179
MUTYH	NM_001128425
PMS1	NM_000534
PMS2	NM_000535
POLD1	NM_002691
POLE	NM_006231
PTEN	NM_000314
SMAD4	NM_005359
STK11	NM_000455
TP53	NM_000546

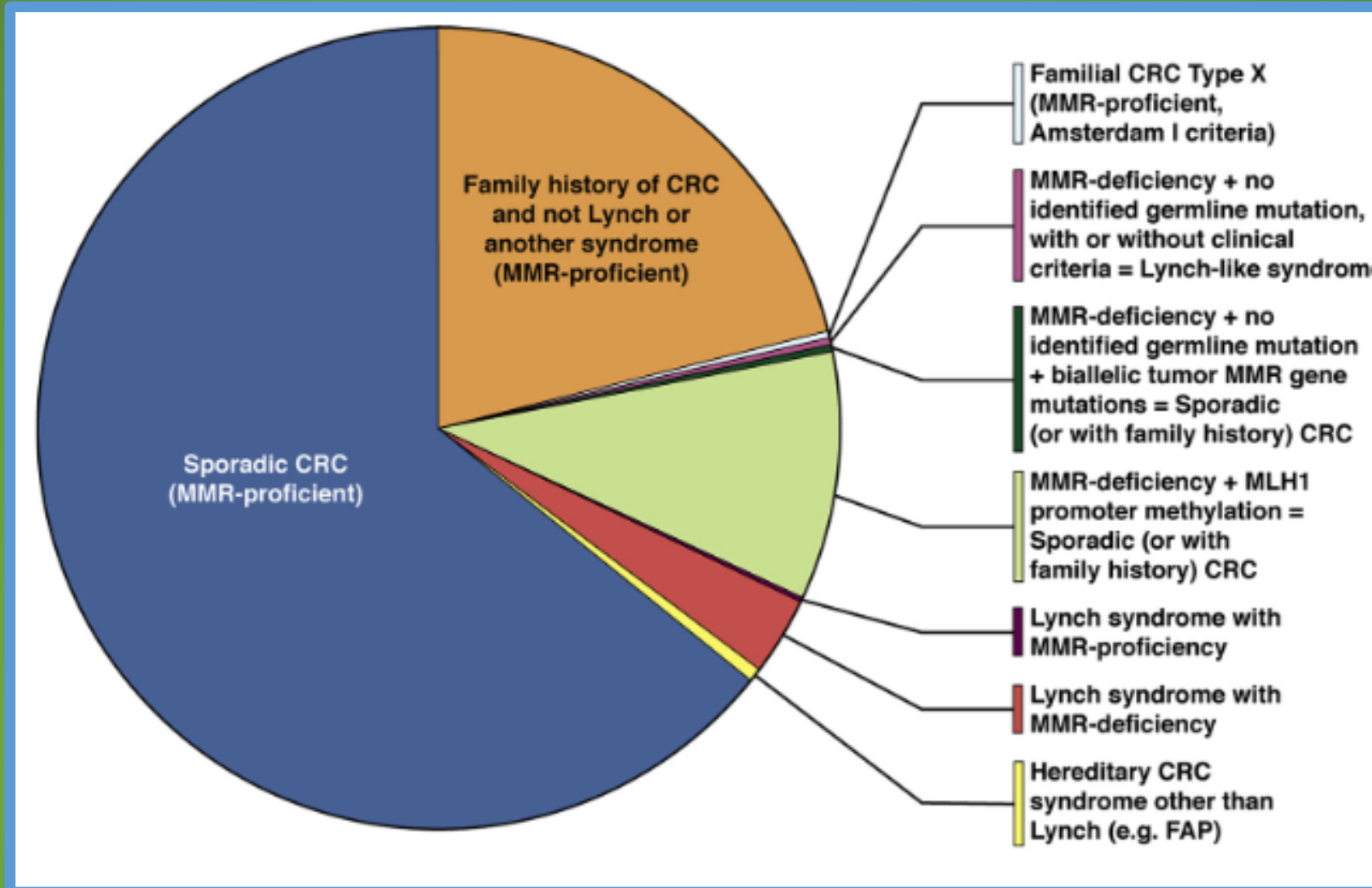


- **Mujer de 36 años**
- **Poliposis serrada (PH, LSS)**

SINDROME LYNCH-LIKE

- **BRAF no mutado.**
- **El promotor del gen MLH1 no se encuentra metilado.**
- **Paneles genéticos negativos.**

CARCINOMA COLORECTAL (CCR)



CARCINOMA COLORECTAL (CRC) CON INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

- Tienen una mejor supervivencia ajustada por estadio en comparación con los tumores con MSS.
- Responden de manera diferente a la quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracilo.
- Identificar a aquellos pacientes con Síndrome de Lynch (SL).

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE CARCINOMA COLORECTAL (CRC) CON INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

- Mas frecuencia de fenotipo mucinoso, células en anillo de sello y medular. Bien o pobremente diferenciados .
- La “necrosis sucia” que se observa en los cánceres suele estar ausente.
- Aumento del infiltrado linfocitario intratumoral y reacción Crohn-like en forma de agregados linfoides prominentes en la periferia del tumor.
- Mayor heterogeneidad tumoral.
- Menos budding tumoral.

El MSI CRC identificado mediante pruebas de detección (inmunohistoquímica MMR, IHC o reacción en cadena de la polimerasa, PCR), puede clasificarse en estos grupos:

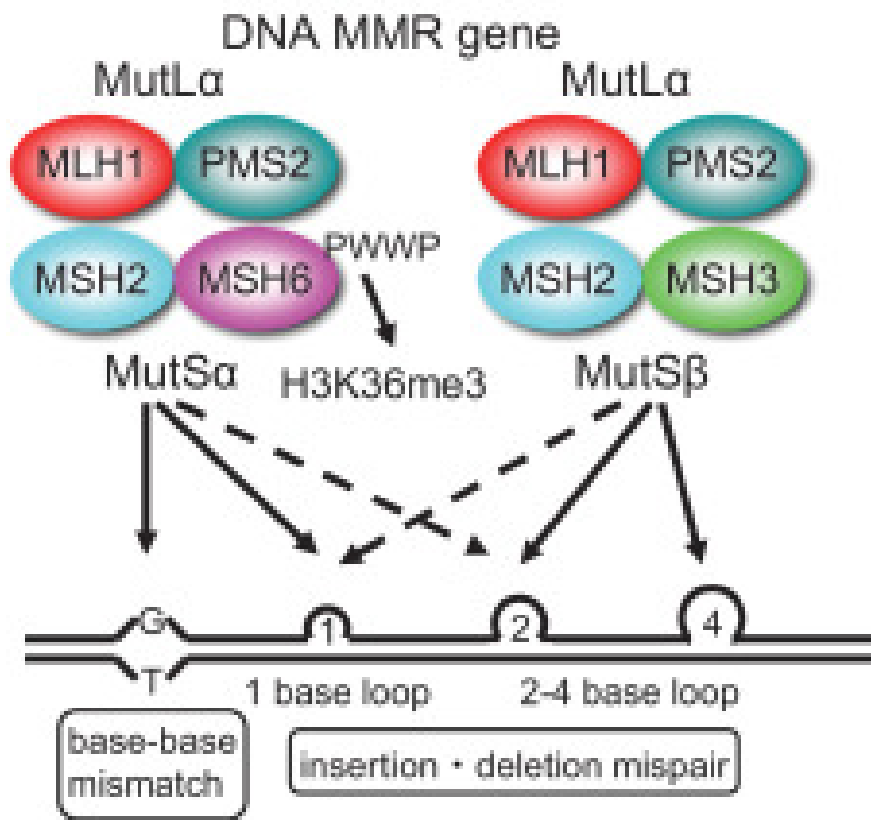
A. *dMMR esporádica*: hipermetilación del promotor MLH1: MSI CRC debido a la hipermetilación de las islas CpG en el promotor MLH1 (estos tumores a menudo surgen a través de la vía serrada, albergan la mutación BRAF y representan del 10% al 15% del CRC).

B. *Síndrome de Lynch* debido a mutaciones germinales en uno de los genes MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) o alteración en el gen EPCAM (TACSTD1) que causa el silenciamiento epigenético de MSH2 (estos tumores surgen a menudo en adenomas tubulares y representan aproximadamente el 3% de CRC).

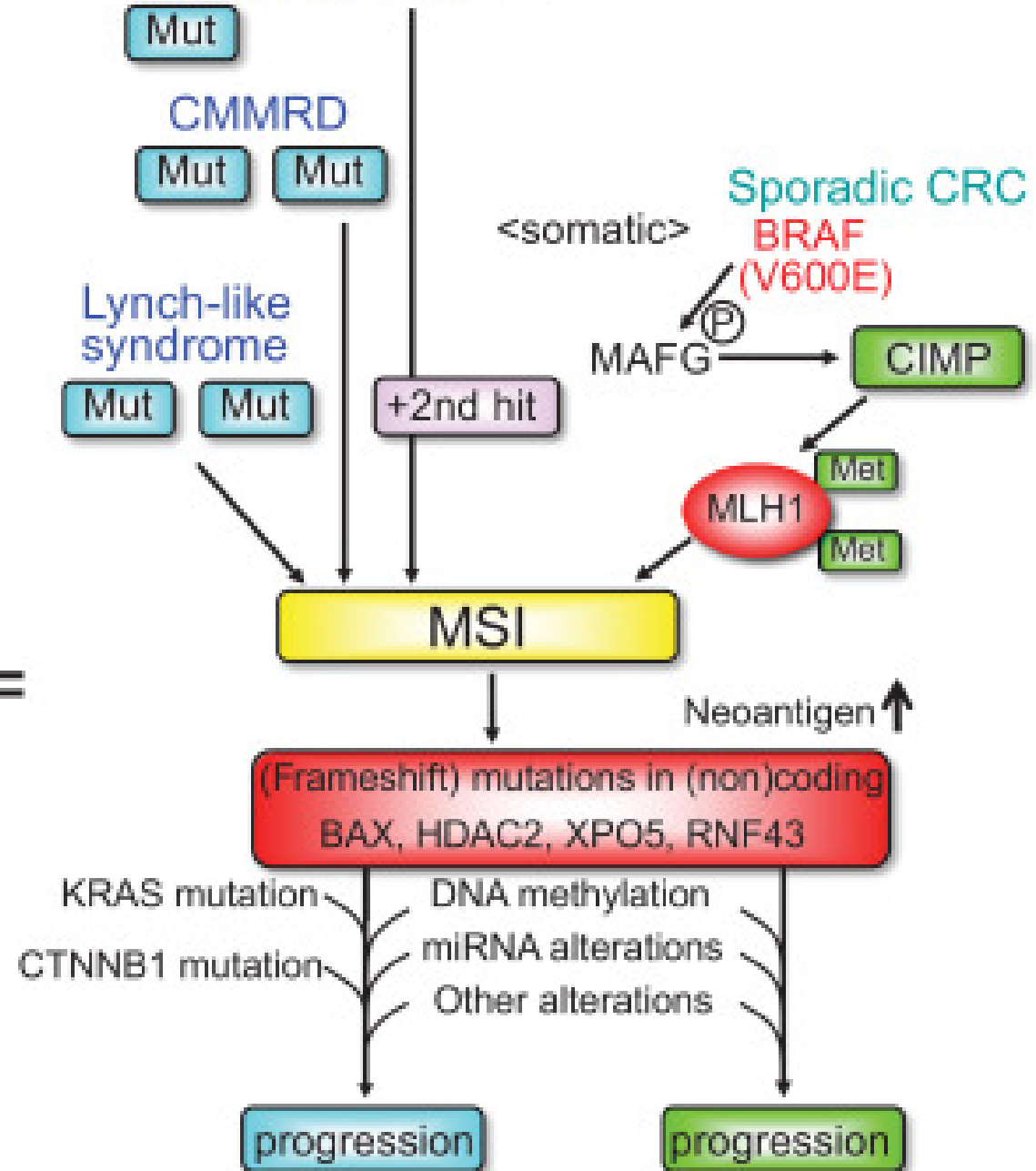
C. *Cánceres colorrectales dMMR inexplicables* (mutación esporádica de dMMR-MMR somática y otros): casos sin mutación germinal identificada de MMR ni hipermetilación de la región promotora de MLH1 (estos casos tienen dMMR inexplicable y algunos los han denominado Lynch-like).

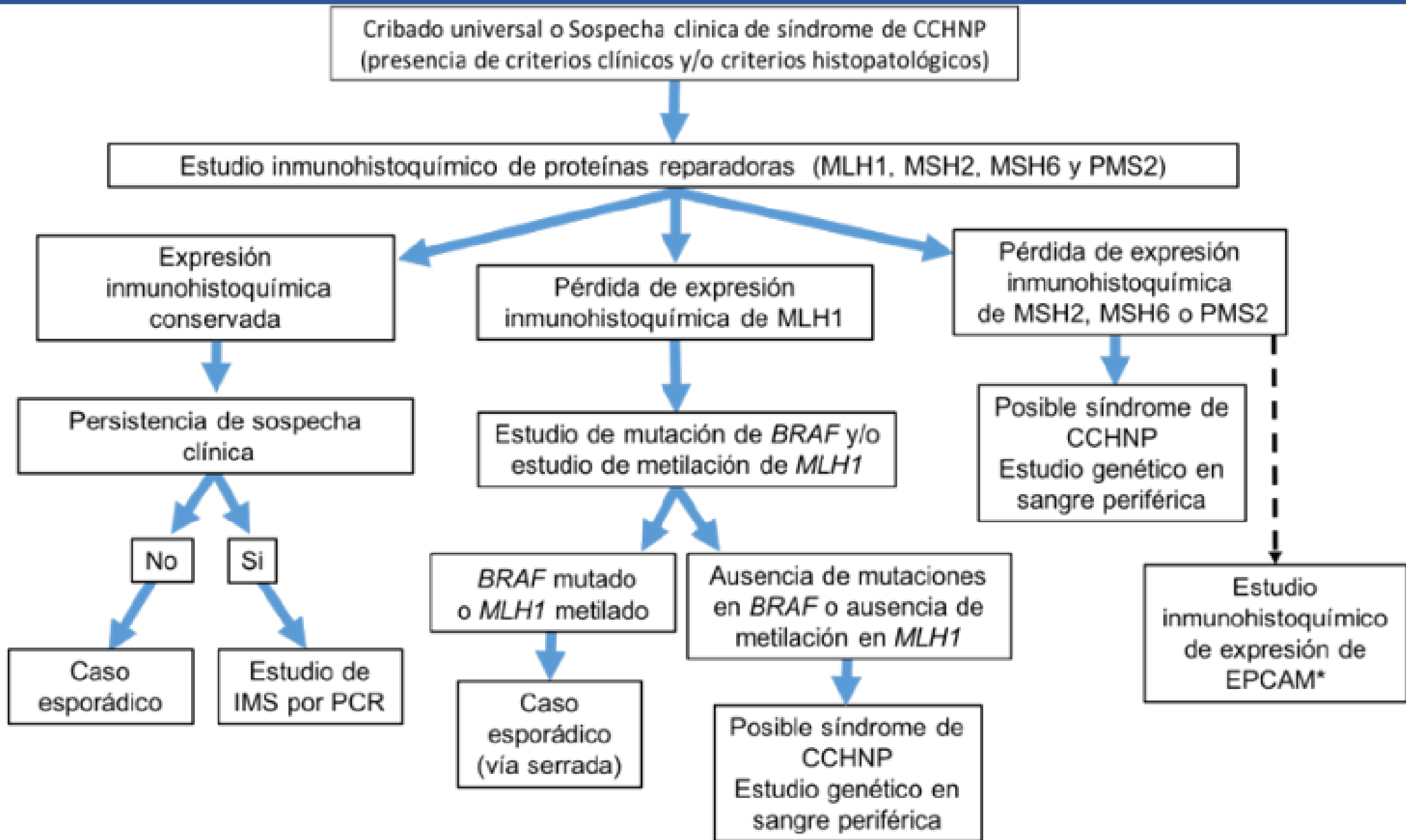
D. En raras ocasiones, ***síndrome de deficiencia constitucional de MMR*** (mutaciones bialélicas de MMR en la línea germinal; cabe destacar que el tejido adyacente normal en estos casos también tendrá dMMR).

DNA MMR model



Lynch syndrome <germline>

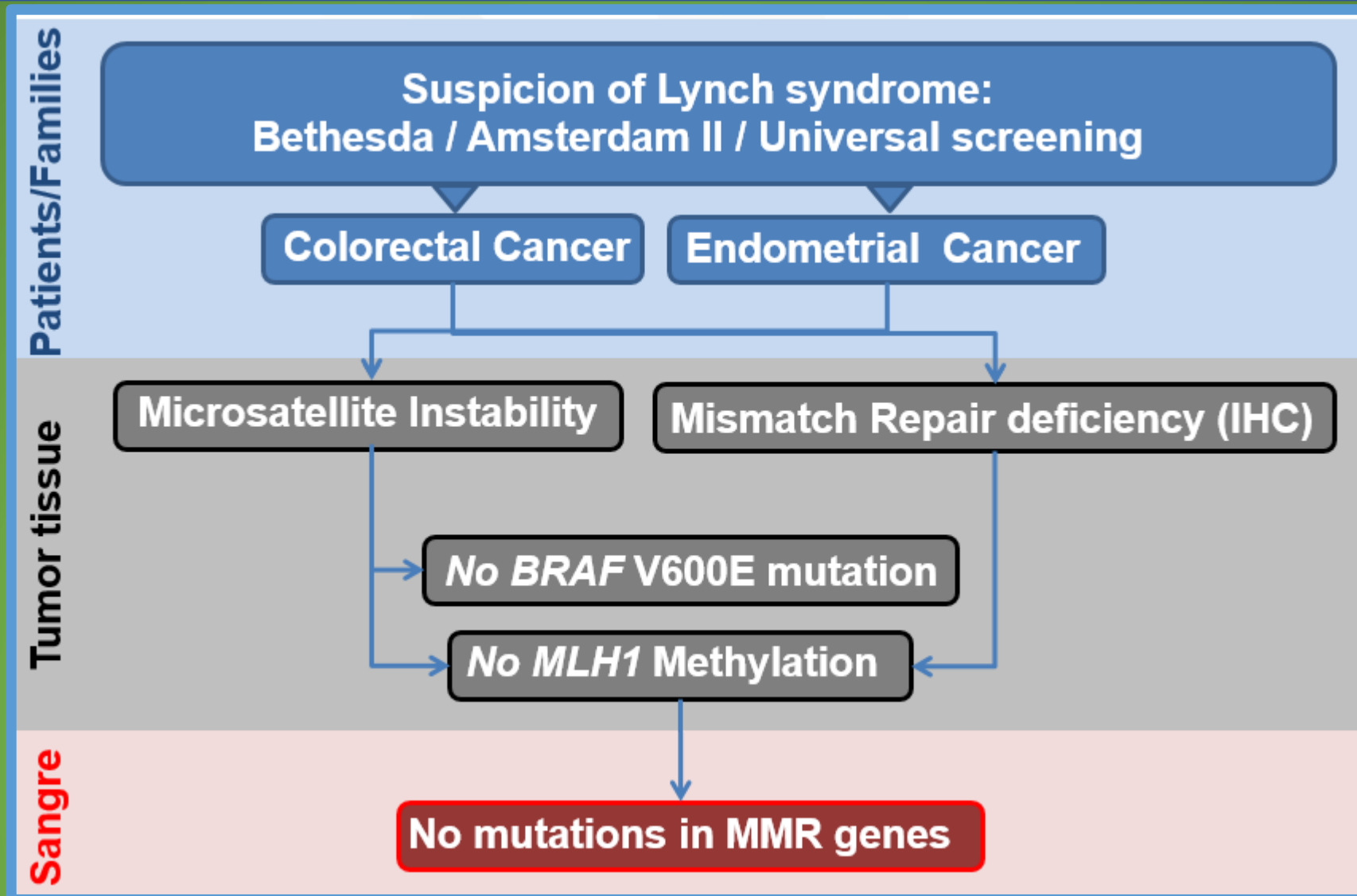




SÍNDROME LYNCH

- **BASES GENÉTICAS:**
 - Asociado con mutaciones en DNA MMR genes
 - MLH1 y MSH2 (85%), MSH6 (10%), PMS2 (5%)
 - EpCAM (TACSTD1)
- **Cáncer colorectal (principal). También cáncer de endometrio, ovario, intestino delgado, estómago, uréter, vía biliar, páncreas, próstata, entre otros.**
- **Edad media de diagnóstico alrededor de 45 años. Colon proximal. Mayor riesgo de neoplasias sincrónicas y metacrónicas.**
- **Los tumores LS están mal diferenciados, y algunos presentan características mucinosas, un patrón de crecimiento medular.**

SÍNDROME LYNCH-LIKE



SÍNDROME LYNCH-LIKE

- Casos en los que habiendo sospecha de SL realizado los pertinentes estudios genéticos, no se ha encontrado ninguna mutación que pueda ser considerada responsable del SL.
- SLL es un grupo muy heterogéneo de casos entre los que se incluyen tanto casos esporádicos como hereditarios con diferentes grados de penetrancia.
- Globalmente, los familiares de primer grado de casos con SLL tienen un riesgo de cáncer intermedio entre las formas esporádicas y hereditarias. La edad al diagnóstico es más alto que en LS pero más bajo que en casos esporádicos (54 vs 69 años).
- Se ha propuesto una estrategia de cribado intermedia entre las recomendaciones de alto bajo riesgo.

Table 1. Potential causes of LLS. LLS, Lynch-like syndrome; MMR, mismatch repair.

Mutations in other Genes Affecting MMR System (Germline)	Unknown Mutations in MMR Genes (Germline)	Somatic Mutations in Cancer Genes (Somatic)	Biallelic Alteration in MMR (Somatic)
MUTYH	Mutation EXON 2 MSH2	H3K36me3	Double somatic hit
POLE/POLD1	Inversion EXON 1-7 MSH2	SETD2	Somatic mutations in MMR genes
EXO1/RFC1/RPA1	Inversion EXON 2-6 MSH2	PCNA	Methylation in MMR genes
ERCC6/RAD54L/PALB2	<i>MLH1</i> -LRRFIP2 fusion	ARID1A	
PIK3CA	<i>MLH1</i> 3' UTR mutation	POLE	
FAN1/MCM9	Deep intronic variant in MSH2	IL-6 and oxidative stress	
NTHL1	miRNA 21 AND miRNA 155	Methylation in other genes	
BUB1/BUB3/WRN/MCPH1/REV3L	Mosaicism		
	VUS		

Evolución

- **Quimioterapia (FOLFOX) y con buena respuesta. Control oncológico.**
- **Rectosigmoidoscopia a los 4 meses: 6 pólipos de 3 mm entre recto-30cm (4PH y 2LSS) . Control en un año .**
- **Controles colonoscópicos en hermanos.**
- **Buena evolución y sin signos de recidiva a los 2 años de la cirugía.**

BIBLIOGRAFIA

- **Castro-Mujica MC, Barletta-Carrillo C. Síndrome de Lynch: aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos. Rev Gastroenterol Peru. 2018;38(3):265-79**
- **Martínez-Roca, A.; Giner-Calabuig, M.; Murcia, O.; Castillejo, A.; Soto, J.L.; García-Heredia, A.; Jover, R. Lynch-like Syndrome: Potential Mechanisms and Management. Cancers 2022, 14, 1115.**
- **Carethers John M. ,Differentiating Lynch-like from Lynch Syndrome. Gastroenterology. 2014 March ; 146(3): 602–604.**
- **Chen et al. Molecular genetics of microsatelliteunstable colorectal cancer for pathologists. Diagnostic Pathology .2017 , 12:24**
- **Uri Ladabaum, MD, MS . What Is Lynch-like Syndrome and How Should We Manage It? Clinical Gastroenterology and Hepatology , 2019, Volume 18, ISSUE 2, P294-296.**

Gracias por su atención



Mútua Terrassa