

## Pólipos pequeños pero agresivos: "Piccolo ma non troppo"

Dr. Luis Caro<sup>1,2</sup>, Dr. Cecilio Cerisoli<sup>1</sup>, Dr. Pablo Rodríguez<sup>1</sup>, Dr. Jorge Bosch<sup>1</sup>, Dr. Christian Sánchez<sup>1</sup>, Dr. Guillermo Sylvester<sup>1</sup>, Dr. David Díaz<sup>1</sup>, Dr. Marcelo D'Alessandro<sup>1</sup>, Dr. Pablo Lubrano<sup>1</sup>, Dr. Marcelo Krajeski<sup>1</sup>, Dr. Santiago Elizalde<sup>3</sup>, Dr. Enzo Domenichini<sup>2</sup>, Dr. Boris Elsner<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica (Gedyt); <sup>2</sup>Instituto Alexander Fleming (Patólogo); <sup>3</sup> Patólogos independientes

Correspondencia: Dr. Luis Caro. Azcuénaga 1275 (C1115AAI) CA de BsAs. Buenos Aires, Argentina. Tel: + 54 11 5288 6100. E-mail: luiscaro@gedyt.com.ar

*Endoscopia* 2010; 22 (2): 110-115.

### Resumen

**Introducción.** Es sabido que en los pólipos que superan los 20 mm, comienza a observarse inquietud biológica, aumentando el grado de displasia y malignidad. Sin embargo, pese al tamaño y aspecto endoscópico inofensivo, un porcentaje desconocido de pólipos pequeños (< 10 mm) puede presentarse con displasia de alto grado o adenocarcinoma, lo cual sugiere prestar atención independientemente de su aspecto macroscópico.

**Objetivo.** Estimar la prevalencia de pólipos pequeños con displasia de alto grado y/o adenocarcinoma en una población no seleccionada, de un centro ambulatorio de gastroenterología en Buenos Aires, Argentina.

**Material y método.** Se realizó un análisis retrospectivo de 9,627 colonoscopias efectuadas entre agosto de 2001 y marzo de 2006. Todos los pólipos se resecaron mediante asa de polipectomía y no se utilizó biopsia caliente. Se recuperaron todas las lesiones resecaadas, las cuales fueron evaluadas por tres patólogos especializados en forma independiente. Los pacientes fueron seguidos con colonoscopia a los tres, seis y 12 meses posteriores a la polipectomía.

**Resultados.** En el periodo estudiado, se realizaron 1,562 polipectomías (16.2% del total de colonoscopias). Se encontraron 360 pólipos < 10 mm. Se observó evidencia de malignidad en 63 (17.5%), 41 (11.3%) presentaron displasia de alto grado y 22 (6.11%) adenocarcinoma. En este último grupo, siete (1.9%) presentaron invasión a la submucosa. Se realizó tratamiento quirúrgico en tres de ellos. En el seguimiento a 12 meses ningún paciente presentó recidiva, no obstante en los pacientes no operados se encontraron adenomas tubulares y túbulo-villosos en siete y dos de ellos, respectivamente.

**Conclusión.** Los pólipos pequeños no deben desestimarse ni minimizar su evolución natural. Deben recuperarse todos los especímenes resecaados y se recomienda evitar la fulguración indiscriminada. Estos hallazgos también tienen implicaciones directas sobre el uso de la colonografía por TAC como método de tamizaje, donde pueden pasar inadvertidos.

**Palabras clave.** Pólipos, adenomas, displasia de alto grado, adenocarcinoma colorrectal, colonoscopia, polipectomía.

### Abstract

**Background.** The presence of high-grade dysplasia and adenocarcinoma is increased in polyps larger than 20 mm. However, an unknown percentage of small polyps (< 10 mm) can harbor high-grade dysplasia or adenocarcinoma, which suggests that even these small lesions should not be overlooked.

**Aim.** To estimate the prevalence of small polyps with high-grade dysplasia and/or adenocarcinoma in non-selected patients from outpatient gastroenterology clinics, in Buenos Aires, Argentina.

**Material and methods.** A Retrospective analysis from 9,627 colonoscopies performed between August, 2001 and March, 2006, was done. All polyps were removed using a polypectomy snare, recovered for histopathology and analyzed by three specialized pathologists independently. Hot biopsy with polyp fulguration was never performed. After polypectomy, patients underwent follow-up colonoscopies at 3, 6 and 12 month-intervals.

**Results.** During the study period, 1,562 polypectomies were performed (16.2% of total colonoscopies); 360/1,562 polyps were < 10 mm. Malignancy was observed in 63 (17.5%): high grade dysplasia was present in 41 (11.3%) and adenocarcinoma in 22(6.1%). Out of this group, seven lesions invaded into the submucosa (1.9%) and surgical resection was performed in 3.

During the follow-up period no recurrence of high – grade dysplasia and/or adenocarcinoma was observed, but seven tubular adenomas and two tubulo-villous adenomas were identified in non-operated patients (n: 60).

**Conclusions.** Small polyps, despite its size, should not be overlooked as there is a definite possibility of pre-malignant or malignant change. Polyps should not be fulgurated with hot biopsy and all removed tissue should be sent for histopathology analysis. These findings could have direct impact on the use of CT colonography as a screening method for colorectal cancer.

**Key words.** Polyps, adenoma, high-grade dysplasia, colorectal adenocarcinoma, colonoscopy, polypectomy.

## Introducción

En la actualidad se conoce que el adenocarcinoma colorrectal, en la mayoría de los casos, se origina a partir de pólipos de tipo adenomatoso. La presencia de un componente vellosos y el tamaño del pólipo son los determinantes más importantes para el desarrollo de displasia de alto grado y adenocarcinoma. En general, se considera que los pólipos < 10 mm tienen bajo riesgo de presentar agresividad biológica, sin embargo en series recientes de casos, se ha encontrado una fre-

cuencia de displasia de alto grado en un porcentaje no despreciable. Este hallazgo obliga a reconsiderar el tratamiento, así como las estrategias de tamizaje y seguimiento en estos pacientes, al menos en el caso individual.

## Objetivo

Estimar la prevalencia de pólipos pequeños con displasia de alto grado y/o adenocarcinoma, en una población no seleccionada proveniente de un centro ambulatorio de gastroenterología en Buenos Aires, Argentina.

## Material y métodos

A partir de 9,627 colonoscopias realizadas entre agosto del 2001 y marzo del 2006, se estudiaron 1,562 pacientes con edades comprendidas entre 19 y 78 años, con predominio del sexo masculino (68%) a quienes se les realizó polipectomías.

Se analizaron detalladamente los pólipos < 10 mm. Los procedimientos fueron realizados por diez endoscopistas experimentados, con al menos cinco años de práctica luego de haber completado la residencia en la especialidad.

Se utilizaron videocoloscopios Olympus EVIS 140-160 y fuentes de corte Valleylab, con ansas Olympus, Cook y Boston Scientific mini. Las polipectomías se realizaron con ansas de polipectomía convencionales con el uso de electrocirugía de la manera habitual; en ningún caso se utilizó la pinza caliente (*hot biopsy forceps*). Los pólipos fueron recuperados y analizados en forma independiente por tres patólogos especializados, quienes realizaron un entrenamiento previo. Los pacientes con adenomas con displasia de alto grado o adenocarcinoma en los pólipos removidos, regresaron a colonoscopia de control en tres a seis meses.

## Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico VCCSTAT 2.0 (© Instituto de Metodología Dr. Vicente C. Castiglia; validado con software EPI INFO).

## Resultados

De agosto de 2001 a marzo de 2006 se realizaron 9,627 colonoscopias y 1,562 polipectomías (16.2%). Se encontraron 360 pólipos < 10 mm (23% intervalo de confianza [IC] 95% 21-25) [tabla 1]. Asimismo, se muestran algunas imágenes representativas (figura 1).

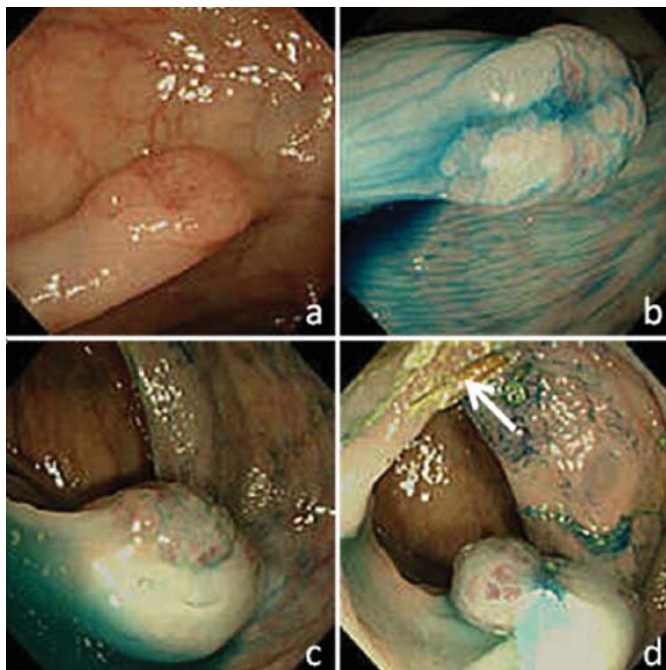


Figura 1. Pólipo < 10 mm (a), resaltado con cromoscopia utilizando índigo carmín (b); inyección submucosa para resección (c) y post-resección (d).

De los siete pacientes que presentaron carcinoma invasor, tres fueron intervenidos quirúrgicamente acorde a la decisión del médico de cabecera; al resto se les realizó vigilancia a los tres, seis y 12 meses. Ningún paciente presentó recidiva de displasia de alto grado ni adenocarcinoma; no obstante a los seis y 12 meses se encontraron pólipos tubulares en siete y túbulo-vellosos en dos de los 60 pacientes no operados. Los pólipos predominaron en colon izquierdo (90%).

## Discusión

Es sabido que los pólipos adenomatosos o adenomas son una lesión premaligna para el desarrollo de adenocarcinoma. Los pólipos considerados de alto riesgo para esta patología son aquellos que presentan displasia de alto grado, un componente velloso mayor a 25% en el análisis histológico, número > 3 y tamaño > 10 mm, especialmente > 20 mm (denominados "adenomas avanzados" por algunos autores en la actualidad).<sup>1,2</sup> La edad del paciente es otro factor de riesgo para neoplasia avanzada. Estos hallazgos indican la realización de una nueva colonoscopia en tres años, de acuerdo a la Asociación Americana de Cáncer (*American Cancer Society-ACS*).

Existe una relación lineal entre presencia de displasia de alto grado y el tamaño del pólipo; así, los pólipos  $\leq 5$  mm presentan estos cambios entre 1.7-2.7%; los  $\geq 6$  y < 10 mm, entre 6.6-16% y los  $\geq 10$  mm entre 30.6-51.1%.<sup>3,4</sup> En pacientes con

Tabla 1. Pólipos < 10 mm

Histología		N	%	IC 95%
Displasia de bajo grado + adenomas sin displasia		297	82.5%	78-86
Displasia de alto grado		41	11.4%	17%
Adenocarcinoma	Invasor	7	1.94%	
	No invasor	15	4.16%	
Total		360	100%	

menos de dos adenomas < a 10 mm, la proporción llegó a ser de hasta 12.4%, según un estudio realizado en 784 pacientes.<sup>4</sup> Estos mismos factores de riesgo se han identificado para la presencia de adenomas metacrónicos<sup>5</sup> y para la presencia de un carcinoma sincrónico.<sup>6</sup> En términos de razón de momios, los pólipos > 10 mm y aquellos > 20 mm tienen una posibilidad de tener 2.17 (0.67-10.74) y 4.25 (1.23-14.70), respectivamente, veces más displasia de alto grado o adenocarcinoma y riesgo de recidiva que los pólipos menores a 10 mm.<sup>7,8</sup> Este riesgo puede llegar hasta 6.8 veces (IC95% 4.8-9.7) según lo descrito por otros autores.<sup>9</sup> El modelo clásico de progresión de los pólipos hacia displasia de bajo, alto grado, adenocarcinoma *in situ* e invasor, establece que los pólipos entre 6 y 10 mm evolucionan a lo largo de 7.75 años, en comparación con los > 10 mm que tienen un periodo de evolución más corto, de 5.25 años.<sup>17</sup> La mayoría de los adenomas avanzados se describen en el colon izquierdo y en especial en el recto hasta en dos tercios de los casos (figura 2).<sup>9,11</sup>

En el presente trabajo se encontró una prevalencia de hasta 21% de displasia de alto grado y adenocarcinoma en pólipos < 10 mm, lo cual es ligeramente mayor a lo reportado en estudios previos. De mayor importancia es el hecho de que un tercio tenían adenocarcinoma y de éstos una tercera parte, invasión a la submucosa. Si bien en otros estudios, se ha descrito la presencia de displasia de alto grado en hasta 4% en pólipos < a 6 mm, en las series mencionadas previamente, no se han descrito casos de adenocarcinoma, y menos aún, de invasión a la submucosa.<sup>2,10</sup>

El conocimiento y lineamientos que se utilizan en la actualidad para la realización de colonoscopia de tamizaje y seguimiento<sup>12</sup> se basan en la premisa de que el tamaño de los pólipos determina la posibilidad de malignidad, sin embargo nuestros hallazgos sugieren que ningún pólipo debe ser menospreciado. Vías alternas en el desarrollo de adenocarcinoma que se apartan del esquema clásico se han descrito y explican los hallazgos de algunos investigadores (en especial de Japón); sin embargo el papel de este tipo de lesiones se

desconoce en nuestra población y el tema es tan polémico que escapa los objetivos de este trabajo.<sup>13</sup>

Al seguimiento se encontraron pólipos en 15% de los pacientes, lo cual también es ligeramente mayor a lo reportado; esto podría deberse a que algunos de ellos no fueron detectados al inicio, inferencia realizada por el corto intervalo comprendido entre el estudio inicial y el de seguimiento. No se evidenció recidiva en ninguno de los pacientes, aun en aquellos con enfermedad invasora; no obstante se deberá continuar con el rastreo. Acorde a lo reportado,<sup>9,11</sup> 90% de todas las lesiones se presentaron en colon izquierdo.

Nuestros resultados son relevantes en cuanto las implicaciones clínicas. Así, se reafirma que es necesario enviar todo tejido resecado a análisis histopatológico, y que no debe realizarse la fulguración con pinza caliente (*hot biopsy*) para este tipo de indicación independientemente de los riesgos.

Por otra parte, estos resultados cuestionan la utilidad de la colonografía por tomografía o coloTAC. Este asunto se ha analizado extensamente en la literatura, ya que hasta en 59% de estudios de tamizaje con coloTAC se detectan pólipos < 6 mm<sup>2</sup> y de ellos un cuarto, tienen algún criterio de alto riesgo ("pólipo avanzado") para desarrollo de cáncer, siendo el más frecuente, la presencia de componente vellosa. De acuerdo a Farraye y col.<sup>14</sup> la realización de coloTAC en reemplazo de colonoscopia se acompañaría de un riesgo de hasta 12.4% de no detectar adenomas pequeños (< 10 mm) con displasia de alto grado.

Si se consideran las enseñanzas tradicionales, la identificación de pólipos < 10 mm y en especial < 6 mm durante la coloTAC, no sería necesario una colonoscopia para su resección;<sup>15</sup> sin embargo, de acuerdo a nuestros hallazgos, en el paciente individual, la decisión sería más compleja. El inconveniente es el costo que implicaría la realización de colonoscopia en todos los pacientes en los que se identifican pólipos diminutos en la coloTAC, especialmente si se considera que el riesgo de transformación maligna es bajo (< 4% de displasia y adenocarcinoma).

Esta estrategia significaría un gasto desmedido con un beneficio social imperceptible.<sup>16</sup> Sin embargo, de acuerdo a nuestros resultados, para una frecuencia de displasia de alto grado y adenocarcinoma de 17.5% en pólipos < 10 mm, la estrategia de rastreo favorecería a la colonoscopia sobre la coloTAC.

Es aconsejable ante el hallazgo de pólipos sésiles o planos (Clasificación de Paris IS o IIa o IIb ), utilizar coloración vital, *Narrow Band Image* (NBI) o *Fuji Intelligent Chromo Endoscopy* (FICE) en caso de estar disponible. La completa extirpación, que incluye márgenes de tejido libre de lesión, requiere en algunos casos, la infiltración de los pólipos previa a su resección.

### Conclusión

Nuestros hallazgos enfatizan la necesidad de reseccionar todas las lesiones visibles durante la colonoscopia, independientemente de su tamaño y de preferencia con asa de polipectomía para poder evaluar la histología de todas las muestras, incluso aquellas de minúsculo tamaño.

### Limitaciones del trabajo

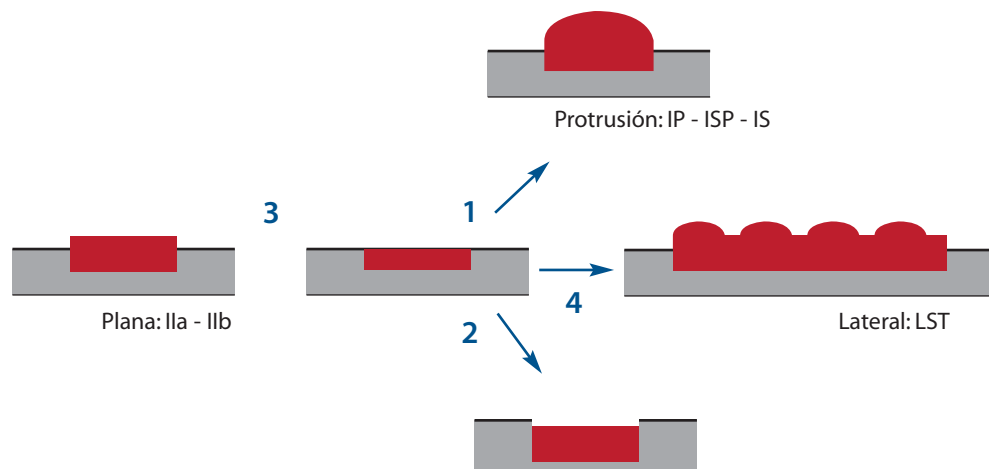
- No se analizó el número de polipectomías realizadas por paciente.
- Estudio realizado en población no seleccionada: se desconoce la existencia de antecedentes familiares de cáncer colorrectal en los pacientes estudiados.

Ambos son factores de alto riesgo para el desarrollo de displasia de alto grado y /o adenocarcinoma, por tanto, aún es incierto si las conclusiones de nuestra investigación pueden aplicarse a la población con riesgo promedio.

### Referencias bibliográficas

- Cummings OW. Pathology of the adenoma-carcinoma sequence: from aberrant crypt focus to invasive carcinoma. *Semin Gastrointest Dis* 2000; 11: 229-237.
- Elie C, Antonietti M, Iwanicki-Caron I, Lemoine F, et al. Diminutive colonic or rectal adenomas: are they negligible polyps? *Endoscopy* 2009; 41 (Suppl 1) A370.
- Lieberman D, Moravec M, Holub J, Michaels L, Eisen G. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology* 2008; 135: 1100-1105.

Figura 2. Modelo de crecimiento de tumor durante el desarrollo de neoplasia colorrectal



La progresión ocurre en cuatro modelos distintos: 1) como una lesión que protruye en dirección ascendente; 2) como una lesión no-polipoidea deprimida, la cual progresa en dirección descendente profunda; como lesión no-polipoidea plana o ligeramente elevada, y 4) como una lesión LST.

Kudo, Lambert, Allen, et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc* 2008; 68 (4): S3-S47.

- <sup>4</sup> Bretagne JF, Manfredi S, Piette C, Hamonic S, *et al.* Yield of high-grade dysplasia based on polyp size detected at colonoscopy: a series of 2295 examinations following a positive fecal occult blood test in a population-based study. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 339-345.
- <sup>5</sup> Triantafyllou K, Papatheodoridis GV, Paspatis GA & Vasilakaki T. Predictors of the early development of advanced metachronous colon adenomas. *Hepato Gastroenterol* 1997; 44: 533-538.
- <sup>6</sup> Noshirwani KC, VanStolk RU, Rybicki LA & Beck GJ. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 433-437.
- <sup>7</sup> Chen CD, Yen MF, Wang WM, Wong JM, *et al.* A case-cohort study for the disease natural history of adenoma-carcinoma and de novo carcinoma and surveillance of colon and rectum after polypectomy: implication for efficacy of colonoscopy. *Br J Cancer* 2003; 88: 1866-1873.
- <sup>8</sup> Saini SD, Kim HM, Schoenfeld P. Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 614-626.
- <sup>9</sup> Park DH, Kim HS, Kim WH, Kim TI, *et al.* Clinicopathologic characteristics and malignant potential of colorectal flat neoplasia compared with that of polypoid neoplasia. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 43-49.
- <sup>10</sup> Chaput U, Folgado A, Viallon V, Terris B, *et al.* Frequency of advanced adenomas and high grade neoplasia among small and diminutive polyps. *Gut* 2009; 58 (Suppl II): A292.
- <sup>11</sup> Smith D, Ballal M, Hodder R, Selvachandran SN, *et al.* The adenoma carcinoma sequence: an indoctrinated model for tumorigenesis, but is it always a clinical reality? *Colorectal Dis* 2006; 8: 296-301.
- <sup>12</sup> Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, *et al.* Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.
- <sup>13</sup> Kudo S, Kashida H, Tamura T, Kogure E, *et al.* Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. *World J Surg* 2000; 24: 1081-1090.
- <sup>14</sup> Farraye FA, Wallace M. Clinical significance of small polyps found during screening with flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12: 41-51.
- <sup>15</sup> Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, *et al.* Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with CT colonography: the impact of not reporting diminutive lesions. *Cancer* 2007; 109: 2213-2221.
- <sup>16</sup> Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, *et al.* Small and diminutive polyps detected at screening CT colonography: a decision analysis for referral to colonoscopy. *AJR* 2008; 190: 136-144.
- <sup>17</sup> Participants in the Paris Workshop. The Paris Endoscopic Classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon. *Gastrointest Endosc* 2003; 58 (Supl. 1): S3-S43.