

5  
2ej-



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Postgrado  
Hospital Central Sur de Concentración  
Nacional  
Petroleos Mexicanos

## LESIONES PRECURSORAS DE NEOPLASIAS GASTRICAS

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN ANATOMIA  
PATOLOGICA  
P R E S E N T A :  
DR. FELIPE DE JESUS ESTRADA LEON



MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1992



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

Antecedentes . . . . .	1
Introducción . . . . .	3
Material y Métodos . . . . .	5
Resultados . . . . .	8
Discusión . . . . .	11
Figuras . . . . .	18
Gráficas . . . . .	24
Tablas . . . . .	33
Referencias . . . . .	38

A N T E C E D E N T E S

El reciente desarrollo del endoscopio flexible de fibras ópticas ha hecho posible la documentación de estadios iniciales de procesos neoplásicos gástricos. Con la nueva tecnología se ha observado con detalle lo que se había sabido por más de un siglo: hay lesiones de la mucosa gástrica que pueden encontrarse años antes de que el cáncer se haga clínicamente aparente. Hace más de un siglo Kupfer describió focos de epitelio intestinal en la mucosa gástrica (1). Jarvi y Lauren (2) en 1951 y Morson en 1955 (3) describieron carcinomas que recordaban a aquellos originados del intestino en áreas de metaplasia intestinal. Siurala et al repitieron biopsias en individuos por un período de años y descubrieron progresión de gastritis atrófica a carcinoma gástrico (4). De esta forma han sido identificados algunos estadios de enfermedad del estómago que predisponen al desarrollo del cáncer, incluyendo la gastritis crónica atrófica con o sin metaplasia intestinal, el adenoma (plano o polipoide) la úlcera crónica, la enfermedad de Menetrier y el remanente gástrico después de gastrectomía parcial. La frecuencia de cáncer gástrico encontrada en estos contextos también varía y la posibilidad de desarrollar cáncer en un caso individual es impredecible (10). Uno de los factores determinantes parece ser la presencia o ausencia de displasia del epitelio gástrico, cuyo reconocimiento en los especímenes de biopsias es de primordial importancia debido a la coexistencia con carcinoma invasor

La identificación de la displasia puede contribuir al manejo de pacientes en términos de detección temprana y posible curación del cáncer. Es también relevante, de acuerdo con numerosos estudios, el reconocimiento de otras lesiones precursoras tales como metaplasia intestinal completa e incompleta e hiperplasias (6) que obligan a un seguimiento estrecho del paciente con objeto de prevenir la emergencia de una lesión maligna. Únicamente de ésta manera podrá abatirse la frecuencia de carcinoma gástrico, que en nuestra población representa la neoplasia

más frecuente del tubo digestivo y cuya incidencia, de acuerdo con varios estudios, se ha incrementado en México en las últimas décadas (16).

## I N T R O D U C C I O N

El concepto de precursores de cáncer gástrico ha sido desarrollado a partir de una serie de observaciones de naturaleza epidemiológica y patológica de la enfermedad. Estos orígenes se remontan a 1883 cuando Kupfer describió las islas de glándu las intestinales en la mucosa gástrica.

La anemia perniciosa y los pólipos gástricos han sido reconocidos por muchos años como condiciones predisponentes al cáncer gástrico. Más recientemente se ha observado que los estados post-gastrectomía (5) también constituyen factores precursores. Sin embargo estas condiciones tienen relevancia para un número limitado de los carcinomas gástricos. La condición precursora predominante del cáncer gástrico es la gastritis crónica atrófica acompañada de metaplasia intestinal. Estas lesiones muy frecuentemente son el único precursor detectado y ellos constituyen la lesión asociada en la anemia perniciosa, pólipos gástricos y estatus post-gastrectomía (6).

El carcinoma gástrico no es una enfermedad homogénea; por el contrario parece conformar dos entidades con etiopatogénea independiente que han sido designadas como "intestinal" o "expansivo" y "difuso" o "infiltrativo" (7,8).

Se ha postulado que una serie de cambios progresivos preceden al carcinoma gástrico de tipo intestinal, todos ellos denominados bajo el término de "precursores", ubicables en dos categorías básicas: metaplasias intestinales con fenotipo celular maduro y aquellos con fenotipo celular inmaduro. Es probablemente remoto que las lesiones con un fenotipo celular maduro terminen en cáncer; son altamente prevalentes en poblaciones de alto riesgo y probablemente no merezcan seguimiento clínico muy estrecho (6). En contraste, las células en las lesiones precursoras con fenotipo inmaduro probablemente alcanzan el estadio de irreversibilidad al fenotipo normal y representan una gran amenaza para el paciente y requieren una vigilan-

cia clínica estrecha (9).

Desde el punto de vista histológico el carcinoma de tipo intestinal es precedido por atrofia, metaplasia y displasia. Por otro lado la gran mayoría de los carcinomas de tipo difuso no son acompañados por lesiones precursoras en la mucosa libre del tumor (6, 12, 18). La distribución geográfica de estas lesiones tiene patrones distintos y así, en áreas endémicas predomina el tipo intestinal mientras que el carcinoma difuso se observa en zonas o países donde el carcinoma gástrico no suele ser tan frecuente (12).

Se han descrito, además, otras lesiones que acompañan a la gastritis trónica atrofica con metaplasia intestinal; ocurren característicamente en el cuello de las glándulas y, aunque no hay acuerdo universal en su nomenclatura (10), el grupo de expertos del Panel de Patología del Grupo de Estudio Internacional sobre Cáncer Gástrico las han denominado hiperplásias que a su vez se subdividen en simples (generalmente regenerativas) y acúspulas (que incluyen la displasia leve y moderada de otras clasificaciones). La displasia en esta clasificación es equivalente al carcinoma in situ y corresponde a la displasia severa de otras clasificaciones; su reconocimiento es importante por dos razones: frecuentemente se acompaña de carcinoma invasor en una localización distinta de la que se ha tomado la biopsia y/o representa la forma de diagnóstico temprano y por lo tanto, curable, del carcinoma gástrico (10).

En este trabajo se analizan los datos morfológicos de las biopsias revisadas en el servicio de Patología del Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos en un periodo de observación de 1 años con especial énfasis en la asociación de las lesiones consideradas como "precursoras" y las formas invasoras del carcinoma gástrico, sea éste de tipo intestinal, difuso, mixto o indeterminado.

## M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se revisaron todas las biopsias gástricas y piezas de gastrectomía recibidas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos entre Agosto de 1984 y Junio de 1988 que correspondieron a 326 especímenes (293 biopsias y 35 gastrectomías) de 251 pacientes.

El seguimiento se hizo por medio del examen de uno ó más especímenes quirúrgicos y fueron eliminados del estudio aquellos casos que únicamente mostraron lesiones de tipo inflamatorio (gastritis aguda, gastritis crónica superficial, gastritis folicular, úlcera y necrosis) y se incluyeron todos aquellos casos que tuvieron carcinoma y/o "lesiones precursoras" (gastritis crónica atrófica, metaplasia (completa e incompleta) pólipo, hiperplasia (simple y atípica) y displasia). De acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión enumerados, el presente estudio se basa en biopsias y piezas de gastrectomía de 125 pacientes.

Todos los especímenes de biopsia fueron fijados en solución de formol al 10% y posteriormente procesados e incluidos en parafina. Los cortes fueron teñidos con Hematoxilina y Eosina (H-E) y en algunos casos con ácido peryódico de Schiff (PAS), Hierro Coloidal y Azul Alciano.

Los productos de gastrectomía fueron abiertos a lo largo de la curvatura mayor y fijados en solución de formol al 10% durante 24 horas. Los especímenes fueron procesados de acuerdo con los lineamientos del grupo de estudio de enfermedades gastrointestinales de la Asociación Mexicana de Patólogos (Fig. 1).

Las lesiones fueron calificadas como Gastritis Crónica Atrófica (Fig. 2, 2A); Metaplasia Completa (Fig. 3), Metaplasia Incompleta (Fig. 4) (11), Hiperplasia simple (Fig. 5), Hiperplasia Atípica (Fig. 6), y Displasia (Fig. 7) de acuerdo a los criterios propuestos por el Grupo Internacional de Estudio sobre Cáncer Gástrico. (10). El Carcinoma fué calificado de acuerdo a la Clasifi

cación Propuesta por Lauren (7) en intestinal y difuso, mixto e -  
inclasificable (indeterminado). El tipo intestinal (Fig. 8) se -  
caracterizo por estructuras glandulares bien definidas y células  
que revisten la luz glandular orientadas con borde en cepillo -  
en ocasiones prominente; la secreción de mucina, si estuvo presen  
te, se presentó focalmente en el citoplasma de las células o si -  
fue extracelular se localizo en la luz glandular. El carcinoma -  
de tipo difuso (Fig. 9) estuvo compuesto por células separadas o  
en grupos pequeños con luces glandulares poco comunes. La secre  
ción de mucina, frecuentemetne presente, estuvo distribuída en el  
citoplasma de las células y si fue extracelular estuvo disperso -  
en el estroma; los carcinomas mixtos mostraron características -  
del tipo intestinal y difuso; los carcinomas inclasificables re-  
presentaron aquellos casos que no pudieron ser ubicados en ningun  
a de las tres categorías anteriores. Las biopsias repetidas de  
un mismo paciente se valoraron en forma independiente y el análi  
sis final se realizo considerando todas las lesiones observadas,  
referidas a un solo caso.

Las biopsias y los especímenes quirúrgicos relacionados con el  
mismo paciente fueron examinados independientemente pero solo el  
diagnóstico emitido en el especimen quirúrgico fue usado para el  
estudio.

El material fue revisado por dos observadores independientemen  
te, con desconocimiento de los datos clínicos y el diagnóstico -  
oficial. De cada paciente se obtuvo información relacionada con  
edad y sexo y cuando esto fue posible, se recató el seguimiento -  
endoscopico y/o quirúrgico.

Se analizó el grupo total en conjunto y posteriormente se sub-  
dividió en cada una de las categorías morfológicas anotadas; poste  
riormente se analizaron las asociaciones entre los diagnósticos -  
elaborados principalmente en relación con la presencia de carcino  
ma gástrico. Los datos se expresaron en forma total y porcentual;  
la zona descriptiva aparece en forma de histogramas, con expre  
sión de promedios y desviaciones estándar. El análisis de asocia  
ciones se presenta en tablas de conyungencia para los que se usó -

el método de Chi-cuadrada; en todos los análisis aparece el valor de p y la corrección de Mantel - Haenszel.

En virtud de que el estudio es retrospectivo y tiene como objeto principal analizar la asociación de "lesiones precursoras" y -carcinoma en un grupo seleccionado (ver criterios de inclusión), se prescindió de un grupo testigo; de hecho, el análisis estadístico realizado en búsqueda de "riesgo relativo" tiene validez unicamente en ausencia de controles.

## R E S U L T A D O S

Se analizaron 125 pacientes de los cuales 67 (53.6%) fueron hombres y 58 (46.4%) fueron mujeres (Gráf. 1). La edad varió de 18 a 91 años con un promedio de 58.74 años y una desviación estándar de 16.57 (Gráf. 2).

Hubo 22 especímenes con displasia que correspondieron al 17.6%, de las cuales 20 (90.9%) estuvieron asociadas con carcinoma invasor (Tabla 1), de estos casos, 15 (75%) correspondieron al sexo masculino y 7 (35%) al sexo femenino con una mayor incidencia en la octava década de la vida para los hombres y en la séptima para las mujeres (Gráf. 3). De las 22 displasias en contradas, 18 casos (81.8%), se asociaron a carcinoma de tipo intestinal ( $p < 0.0001$ ) y un valor predictivo de riesgo de 92.39. La asociación con los otros tipos de carcinoma fué baja, ya que solo dos casos (9.09%) se asociaron a carcinoma mixto y ninguno al tipo difuso ni al inclasificable, obteniendo, por lo tanto, una significancia estadística nula (Tabla 1).

La metaplasia de tipo completa se encontró en 67 pacientes (53.6%) de los cuales 45 (67.1%) no estuvieron asociados con carcinoma; 22 (32.9%) se asociaron con carcinoma, de éstos 14 (63.6%) fueron del tipo intestinal ( $p = 0.001$ ), 5 (22.7%) con carcinoma tipo difuso; 2 (9.0%) con el tipo mixto y 1 caso (4.5%) con carcinoma no clasificable (Tabla 2). Treinta y siete casos correspondieron al sexo masculino (55.2%) con una incidencia pico en la séptima década de la vida y 30 casos (44.7%) al sexo femenino con una mayor incidencia en la sexta década de la vida (Gráf. 4).

La metaplasia de tipo incompleta se encontró en 12 casos (9.6%) de los cuales 9 (75%) no se asociaron con carcinoma y 3 casos (25%) estuvieron asociados con carcinoma; de éstos, 2 casos (66.6%) se asociaron al tipo intestinal de carcinoma ( $p = 0.049$ ) 1 caso (33.3%) con carcinoma tipo difuso (Tabla 2).

Tres casos (25%) correspondieron a hombres y 9 (75%) a mujeres - con una incidencia en la 5a, 7a, y 9a década de la vida para los hombres y entre la 6a y 8a década de la vida para las mujeres - (Gráf. 5).

La hiperplasia simple se encontró en 24 pacientes (19.2%) - de los cuales 22 (91.6%) no estuvieron asociados con carcinoma y solo 2 casos (8.33%) estuvieron asociados con carcinoma de tipo difuso y en ambos casos correspondieron a hombres de 60 y 63 años (Tabla 3). Quince casos se presentaron en hombres (62.5%) con una incidencia pico en la 7a década de la vida con 7 casos y el resto estuvo distribuida uniformemente en la 4a, 5a, 6a, y - 8a décadas de la vida con dos casos en cada una. Nueve casos - (37.5%) se presentaron en el sexo femenino con una mayor incidencia en la sexta década de la vida con 5 casos (Gráf. 6).

La hiperplasia atípica se presentó en 31 casos (24.8%) de - los cuales 12 (38.7%) no estuvieron asociados con carcinoma, 19 casos se asociaron a este, de éstos, 14 casos (73.6%) se asociaron con carcinoma de tipo intestinal; 4 casos (21.05%) con carcinoma de tipo difuso y 1 caso (5.26%) con carcinoma no clasificable (Tabla 3). Diez y seis casos (51.6%) se presentaron en hombres con una mayor incidencia en la 7a década de la vida con un total de seis casos. Quince casos se presentaron en el sexo femenino con una mayor incidencia en la octava década de la vida con 4 casos y en la séptima década con tres casos (Gráf. 7).

La gastritis crónica atrófica se presentó en 42 pacientes - (33.6%) de los cuales 8 (19.04%) no se asociaron con metaplasia; se asociaron a metaplasia 34 casos (80.9%) de los cuales 25 -- (73.5%) se asociaron con metaplasia completa ( $p < 0.002$ ) y 9 casos (26.4%) con metaplasia de tipo incompleta ( $p < 0.001$ ) (Tabla 6). Veinticuatro casos (57.1%) correspondieron al sexo masculino con una mayor incidencia en la séptima década de la vida con un total de 10 casos (41.6%); 18 casos (42.8%) correspondieron al sexo femenino con una mayor frecuencia de presentación en la sexta década de la vida con un total de 5 casos (27.7%) (Gráf. 8). Es

ta entidad estuvo asociada con carcinoma en 4 casos (3.2%) de los cuales 2 casos (50%) se asociaron con carcinoma de tipo intestinal; 1 caso (25%) al tipo difuso y 1 (25%) al no clasificable.

La gastritis crónica superficial se presentó en un total de 33 casos (26.4%), de los cuales 23 (69.6%) estuvieron asociados con metaplasia de tipo completa (p 0.009); y solo se asoció en una ocasión con el carcinoma de tipo difuso sin obtener significancia estadística (Tabla 6).

El carcinoma se presentó en 53 casos (42.4%) (Tabla 4) de un total de 125 pacientes de los cuales 40 (75.4%) fueron del tipo intestinal, de éstos 2 (5%) fueron bien diferenciados, 22 (55%) fueron moderadamente diferenciados, 15 (37.5%) fueron poco diferenciados y 1 caso (2.5) con células en anillo de sello. Nueve casos (16.9%) correspondieron al tipo difuso de los cuales 5 casos (55.5%) no tuvieron diferenciación, 4 casos (44.4%) tuvieron componente de células en anillo de sello. Tres casos (5.66%) correspondieron al tipo mixto de los cuales 1 caso tuvo componente de células en anillo de sello. Un caso (1.8%) correspondió a carcinoma inclasificable, 36 casos (67.92%) correspondieron a hombres de los cuales 26 (72.2%) fueron del tipo intestinal y su mayor incidencia estuvo en la quinta y séptima década de la vida con 5 casos en cada una; 5 casos (13.8%) correspondieron al carcinoma tipo difuso con una mayor incidencia en la 7a década de la vida con 3 casos (8.3%) (Gráf. 9 y 10, Tabla 5), 4 casos fueron para el carcinoma mixto (11.1%) con una mayor frecuencia en la octava década de la vida con 2 casos (5.5%), y solo un caso (2.7%) correspondió al no clasificable. 17 casos de carcinoma se presentaron en mujeres de los cuales 14 (82.3%) fueron del tipo intestinal con una mayor incidencia en la séptima década de la vida con 6 casos (35.29%); 3 casos (17.6%) fueron para el carcinoma de tipo difuso los cuales se distribuyeron uniformemente en la 4a 7a, 8a década de la vida (Gráf. 9, 10, Tabla 5).

## DISCUSION

Desde hace más de un siglo Kupfer describió focos de epitelio intestinal en la mucosa gástrica (1) y también se había postulado que hay lesiones de la mucosa gástrica que pueden encontrarse -- años antes de que el cáncer se haga clínicamente aparente (9); - de esta forma se han identificado distintas lesiones que preceden al carcinoma gástrico a las cuales se les han denominado "lesio-- nes precursoras y que son consecuencia de una serie de cambios - progresivos, inducidos por los agentes carcinógenos" (13). Aún - cuando la etiología del carcinoma gástrico no está totalmente -- aclarada, se ha sugerido que la dieta juega un papel importante - en su génesis y así en los países clásicamente endémicos como Ja-- pón, Costa Rica, Chile, Hungría, Polonia y Portugal (World Healt. Estadísticas Annual 1980-1982), en los que hay una alta mortali-- dad para carcinoma gástrico, se ha visto que el consumo de comida salada y/o ahumada, la exposición a fertilizantes con nitrato, el consumo de altos niveles de nitratos en el agua para beber, la - dieta inadecuada en frutas, vegetales o vitaminas A y C y la expo-- sición a radiación ionizante son algunos aspectos en el estilo de vida asociado con esta neoplasia. No obstante hay autores que - consideran que la dieta en si no es propiamente un factor carcino-- genético, sino un factor predisponente que requiere de otro u -- otros elementos como el medio ambiente, factores genéticos y mu-- tantes que podrían permitir el desarrollo de la neoplasia. (17). Al respecto vale la pena mencionar que quizá los factores genéti-- cos no jueguen un papel relevante. Se han observado que grupos - de Japoneses, en quienes el carcinoma gástrico es endémico, redu-- ce notablemente su frecuencia a partir de la segunda generación - cuando emigran a países no endémicos, lo que le dá mayor peso a - los factores Medioambientales en la génesis del carcinoma gástri-- co. Por ésta razón no es aventurado postular que si en una pobla-- ción dada se incrementa la frecuencia de la neoplasia, es conve-- niente estudiar los probables cambios en su alimentación.

En carcinogénesis gástrica experimental con N-methyl-N<sup>+</sup>nitro-- N-Nitrosoguanidina (MNNG) se ha conseguido expansión de la zona -

proliferativa hacia la parte superior e inferior de la glándula - como ha sido observado en estadios previos al desarrollo del carcinoma invasor (19, 20).

Observaciones histológicas en carcinogénesis gástrica experimental demostraron cambios citológicos de la mucosa gástrica. Muchos autores han observado que los desarreglos citoquinéticos de la fase preinvasiva de carcinogénesis gástrica son morfológicamente paralelos por la presencia en las glándulas de células cuboides inmaduras desprovistas de moco. Sin embargo la mayoría de los cánceres gástricos inducidos experimentalmente son del tipo - intestinal y se caracterizan por distorsión de la arquitectura glandular. Se ha visto que el carcinoma gástrico de tipo difuso puede ser inducido en ratas por el uso de bajas dosis de MNNG con exposición limitada. Bajo estas condiciones experimentales los cambios observados en las glándulas en el estadio preinvasivo consisten en reemplazo de las células especializadas de revestimiento por células indiferenciadas con atipias citológicas pero sin ninguna distorsión glandular. Hallazgos similares con cambios - precursores limitados a las características citológicas del epitelio de revestimiento sin ninguna distorsión glandular han sido reportados en el estadio preinvasivo de la carcinogénesis gástrica del tipo difuso en el perro con el uso de N-Nitrosobutylurea (21)

Nuestros hallazgos indican que el carcinoma gástrico de tipo - intestinal frecuentemente se asocia con las lesiones precursoras. Esta asociación es altamente significativa como es demostrado en las tablas 1, 2, 3. Este dato tiene relevancia desde el punto de vista clínico por el hecho de que el carcinoma de tipo intestinal frecuentemente se encuentra asociado con estas lesiones como ha sido informado en otros estudios (6) y por lo tanto una vez diagnosticados requieren de un seguimiento endoscópico periódico.

Es de particular interés que este tipo de lesiones en la presente serie en las mujeres se observaron un decenio antes de que el carcinoma alcance su más elevada frecuencia, salvo en la metaplasia incompleta y la hiperplasia atípica en las que se llegan

a ver incidencias elevadas aún una década después de que el carcinoma gástrico de tipo intestinal alcanzado su frecuencia máxima, en cambio en los varones ésta lesión se ha presentado con una mayor incidencia en el decenio en que el carcinoma gástrico de tipo intestinal alcanza su mayor frecuencia (Gráf. 3-9). Aunque también se llegan a observar en decenios previos a los de este tipo de carcinoma, lo que confirma la secuencia postulada en otros trabajos (6, 10): gastritis atrófica---Metaplasia intestinal completa---Metaplasia intestinal incompleta---Hiperplasia simple---Hiperplasia atípica---Displasia---Carcinoma invasor. Aunque se requiere de seguimiento estrecho y de un estudio prospectivo bien controlado, es posible sugerir de acuerdo con nuestros datos, que varios de los pacientes de esta serie desarrollaron con el tiempo lesiones progresivamente más agresivas.

Al carcinoma de tipo difuso al igual que a los dos tipos restantes de carcinoma gástrico (mixto e inclasificables) no se les encontró asociación significativa con las lesiones precursoras tal y como es mencionado en otros estudios (6). Recientemente Gandhur y cols (12) y Reyes y cols (18) encontraron que este tipo de carcinoma crece a partir de epitelio no metaplásico con datos histológicos que sugieren su origen a partir de la zona glandular cercana a la superficie sin ninguna distorsión de la glándula y solo cambios displásicos del cuello que posteriormente originan a los carcinomas difusos. La célula que toma parte en éste proceso es indiferenciada, redondeada o poliédrica con citoplasma claro o anfófilo sin borde en cepillo y al diferenciarse hacia células mucosecretoras da origen al carcinoma de células en anillo de sello; esta forma de proliferación que en etapas iniciales simula al proceso normal de renovación del epitelio gástrico permite definir la etapa in situ o intraglandular del carcinoma de células en anillo de sello. El estadio in situ o intraglandular pocas veces se puede identificar en forma adecuada, dado que la estructura tubular de la glándula se conserva aunado a la ausencia de anisocitosis y/o pleomorfismo así como agregados celulares. A partir de esta etapa las células se propagan hacia las porciones superficiales y en forma temprana rebasan la membrana basal e invaden la lámina propia. Esto ha llevado a sugerir que el carcino

ma de células en anillo de sello sea una neoplasia de la lámina propia; éste concepto se refuerza por el hecho de que es en esta localización cuando el diagnóstico se puede establecer con facilidad.

En las formas tempranas la proliferación celular y la diferenciación de las células en anillo de sello pudieran estar determinadas por el microambiente de la zona proliferativa. Este concepto se fundamenta en las observaciones de Hattori y cols (22) y Katsuyama (23) quienes describieron en las formas tempranas de este tipo de carcinoma que las células neoplásicas se organizaban en tres estratos: superficial y profundo, compuestos por células en anillo de sello separados por un estrato intermedio de células redondeadas y pequeñas que dan origen a las primeras. Al estudiar dirigidamente el significado de esta organización celular, Sugihara y cols (24) han observado que en los carcinomas pequeños intramucosos este cambio se identifica frecuentemente, a diferencia de los casos con carcinomas avanzados donde dicho arreglo existe parcialmente o es poco aparente. Esto sugiere que las neoplasias que se inician sin esta estratificación pueden comportarse con gran capacidad invasora y tornarse rápidamente en carcinomas avanzados. Además de esta forma indirecta, la presencia de esta estratificación pudiera correlacionar con las formas de crecimiento tumoral, de tal manera, en el tipo de diseminación superficial deberían de retenerse estos estratos mientras que en el tipo infiltrativo probablemente no se identifiquen.

Aunque aún no hay un acuerdo universal con respecto a la clasificación de la displasia gástrica existen varias clasificaciones de esta (Tabla 7). Así algunos la clasifican en grados (Oehlert y Ming) (25, 26); otros califican la displasia (Grundman and Schlake y Morson et al) (27, 28); Cuello (29) la califica como hiperplásica y Adenomatosa. Todas las clasificaciones tienen el común denominador de que el potencial maligno de la displasia gástrica es paralelo con el grado de anormalidad. Este concepto se apoya en la asociación de carcinoma con altos grados de displasia y los bajos grados son comúnmente encontrados en estómagos con lesiones

benígnas, no progresivas o de progresión muy lenta.

Para la elaboración de este trabajo encontramos útil la clasificación el Grupo Internacional de Estudio sobre Cáncer Gástrico (GIECG) (10) por ser más fácilmente reproducible y menos confusa al denominarle hiperplasias a las lesiones regenerativas y displasias a la lesión prácticamente indistinguible de la neoplasia in situ.

En este contexto la displasia tuvo una alta asociación con el carcinoma gástrico de tipo intestinal, esto apoyado por la alta significancia encontrada en la asociación de estas lesiones (Tabla 1). Cabe destacar que los picos máximos de frecuencia de esta lesión coinciden, tanto en hombres como en mujeres, con la máxima incidencia de carcinoma de tipo intestinal (Gráf. 3 y 9).

De acuerdo con la clasificación empleada en este trabajo para la displasia gástrica, esta lesión es considerada como indistinguible del carcinoma intraepitelial, de tal forma que cuando el diagnóstico de displasia es emitido se solicitan biopsias adicionales que muestreen ampliamente el órgano con lo que hemos conseguido hacer el diagnóstico precoz en tres casos. De tal forma, consideramos prudente que cuando la displasia sea adecuadamente diagnosticada debe ser considerada la realización de la gastrectomía, ya que de acuerdo con nuestros datos la curva de la displasia prácticamente es la misma que la del carcinoma gástrico de tipo intestinal (Gráf. 1 y 9), lo cual sugiere fuertemente que esta lesión es ya maligna, aunque no invasiva y como tal debe ser tratada. De hecho, el riesgo calculado para tener una lesión invasora concomitante es muy alto (94 veces más que la población sin la lesión), lo que enfatiza la necesidad de estudiar el espécimen completo. Únicamente de esta manera es posible el diagnóstico temprano de formas de carcinoma gástrico potencialmente curable en nuestro medio.

El carcinoma de tipo intestinal fue el que se encontró con mayor frecuencia en este estudio y correspondió a las tres cuartas partes de los carcinomas (Tabla 4) y tuvo un mayor preeminio en

el sexo masculino que en el femenino, aunque a ambos los afectó - con mayor frecuencia en la séptima década de la vida. Estos datos son comparables con los de otras series (12, 14) donde también se confirma que el carcinoma gástrico de tipo intestinal es más frecuente en hombres que en mujeres y que este es el tipo de carcinoma más frecuente.

En México ésta neoplasia es de las principales causas de defunción por cáncer del aparato digestivo, y ocupó el primer lugar - con el 29.3% de las muertes por neoplasias malignas en el período comprendido entre 1967 y 1981 con el 43.4% en varones y 37.3% en mujeres (17), además constituye uno de los problemas de salud en nuestro país, ya que se encuentra dentro de las 10 principales - causas de defunción desde 1965 y en 1982 ocupó el quinto lugar -- con 30.350 fallecimientos con una tasa del 41 por 100.000 habitantes; en personas por arriba de los 60 años ocupa el segundo lugar como causa de muerte (Fuente: Estadística y Geografía, Secretaría de Programación y Presupuesto y Subdirección de Cáncer de la Dirección General de Medicina Preventiva de la Secretaría de Salud de la República Mexicana).

En un estudio realizado por Larraza y cols (18) en material de autopsia en la Unidad de Patología del Hospital General de México donde analizaron las primeras mil autopsias (década de los 50's) y las últimas mil (década de los 80's) demostraron que la incidencia de este tipo de carcinoma se duplica de 10 casos en la primera década a 20 en la segunda y aunque no significativo este dato, es de tomar en cuenta, ya que demuestra la tendencia de esta neoplasia a incrementarse.

Los datos obtenidos y las comparaciones epidemiológicas sugieren que nuestra población se está comportando como una población endémica, ya que como ha sido mencionado anteriormente, las lesiones precursoras se asociaron significativamente al carcinoma de tipo intestinal y por lo tanto todos aquellos pacientes en los - que se haga el diagnóstico de alguna lesión precursora, particularmente durante o después de la quinta década de la vida, deben ser valorados periódicamente y en forma protocolizada con objeto

de determinar si la lesión remite, se detiene o continúa hacia - una lesión de mayor severidad; tomando como indicador estos datos la frecuencia diagnóstica de carcinoma gástrico temprano sería - más elevada y por lo tanto disminuiría la incidencia de casos -- avanzados e incluso aquellos fuera de todo tratamiento con la con siguiente elevación de la sobrevida.

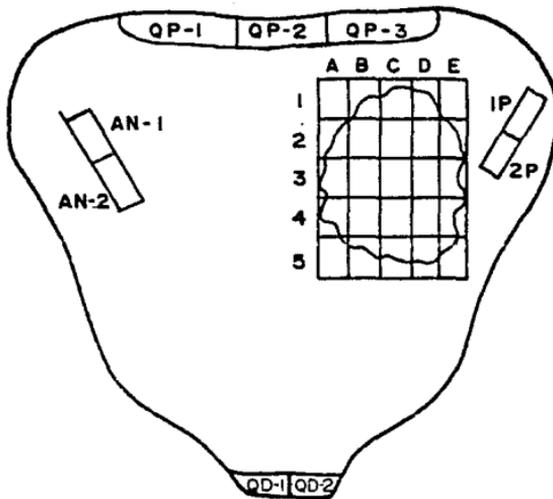


Fig. 1. El estómago ha sido abierto sobre su curvatura mayor y se ilustran los cortes mínimos indispensables. QP= Borde quirúrgico proximal; QD= Borde quirúrgico distal; AN= Cara anterior; P= Cara posterior. En cuadrícula se muestra el tumor y la forma de muestreo.



Fig. 2 y 2A.  
Gastritis crónica atrófica  
Hay disminución del grosor  
de la mucosa y glándulas,  
que se observan "espacia--  
das" el infiltrado infla-  
matorio es mononuclear y -  
se identifica en todo el -  
espesor.



Fig. 3 Metaplasia intestinal completa. Hay numerosas - células caliciformes que alternan con células ab-  
sorbivas en el revestimiento de las glándulas



Fig. 4 Metaplasia intestinal incompleta. A diferencia de la figura anterior la mayor parte de las células de revestimiento glandular son caliciformes.



Fig. 5 Hiperplasia simple. Hay incremento en la densidad celular en el cuello de la glándula asociado con infiltrado inflamatorio.



Fig. 6 Hiperplasia atípica. Hay incremento en el número de glándulas y las células de revestimiento tienen estratificación, hiper cromatismo y actividad mitótica.

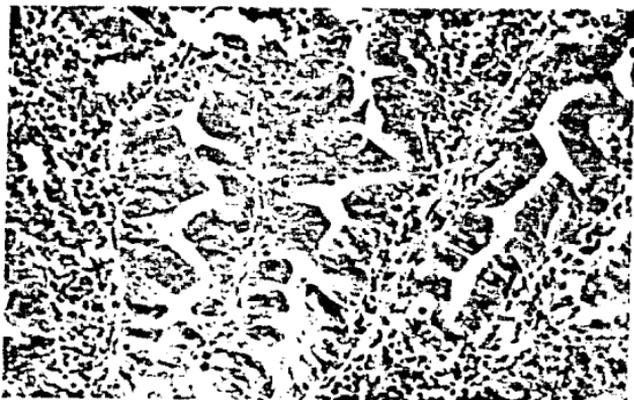


Fig. 7 Displasia. Las células de revestimiento de las -  
glándulas tienen pérdida de la polaridad, activi-  
dad mitótica, e hipercloratismo. Los cambios son  
intraepiteliales.



Fig. 8 Carcinoma tipo intestinal. Hay numerosas glándu-  
las neoplásicas que infiltran la pared gástrica.

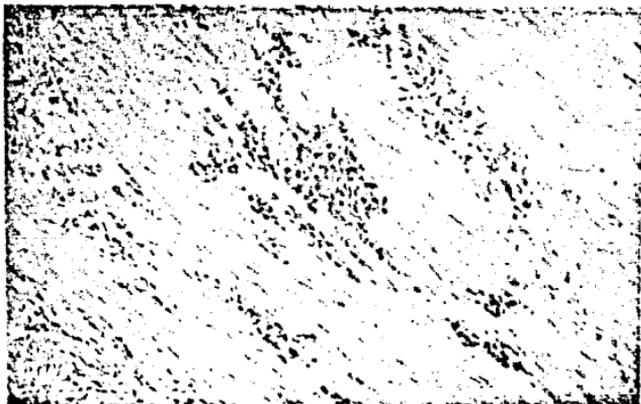
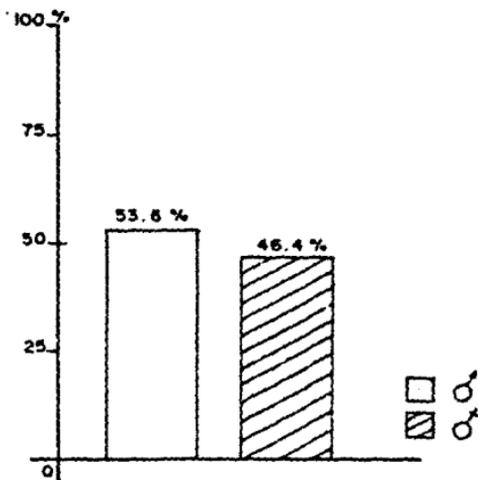


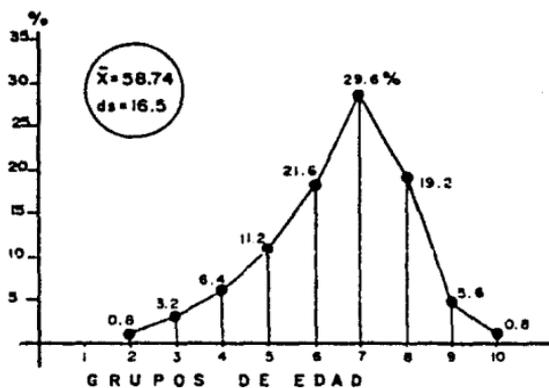
Fig. 9 Carcinoma tipo difuso. La infiltración neoplásica en la pared es por grupo de células sin formación de estructuras glandulares.

TOTAL DE LA POBLACION ESTUDIADA  
DE ACUERDO AL SEXO.



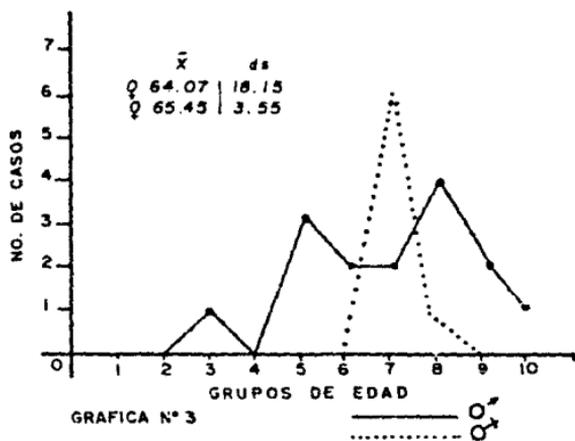
GRAFICA N° 1

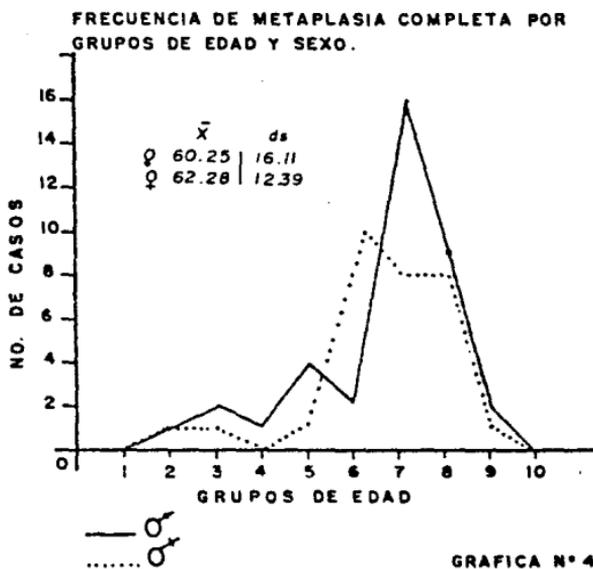
TOTAL DE LA POBLACION ESTUDIADA DE  
ACUERDO A GRUPOS DE EDAD .



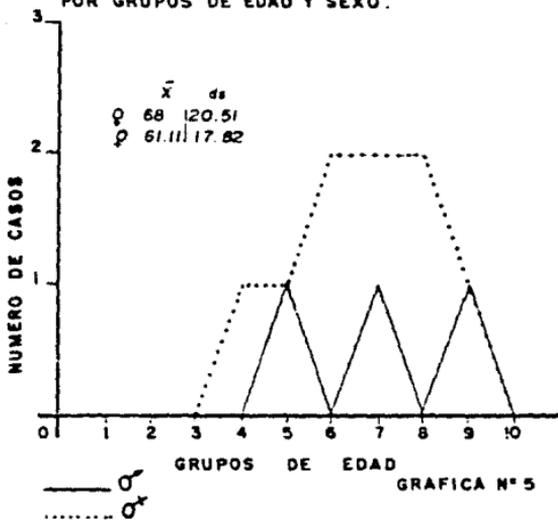
GRAFICA-N° 2

FRECUENCIA DE DISPLASIAS POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO

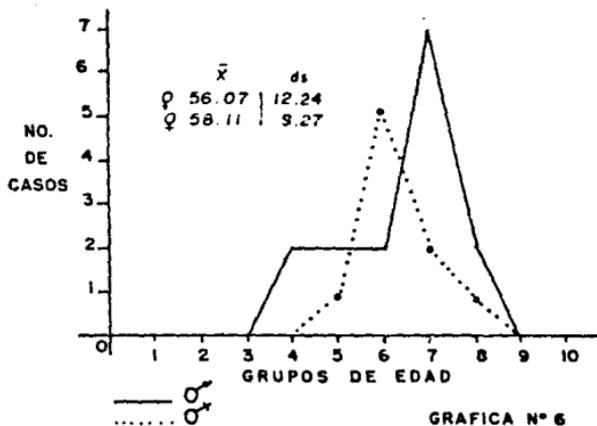




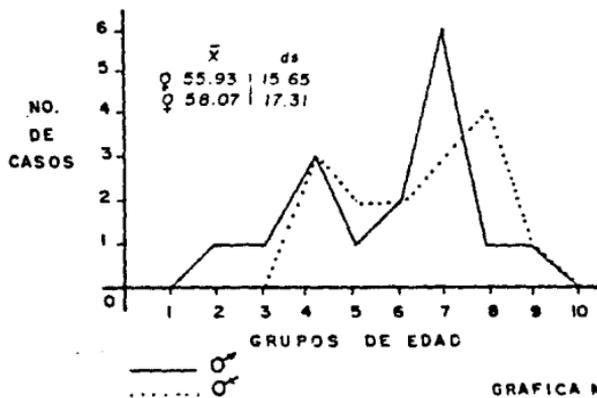
FRECUENCIA DE METAPLASIA INCOMPLETA  
POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO.



FRECUENCIA DE HIPERPLASIA SIMPLE POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO.



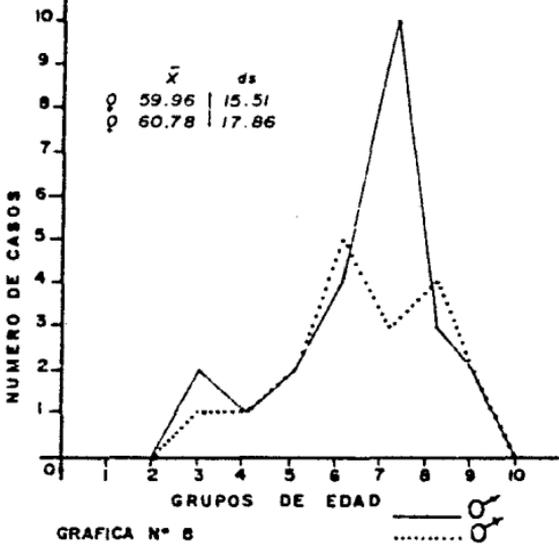
FRECUENCIA DE HIPERPLASIA ATÍPICA POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO.



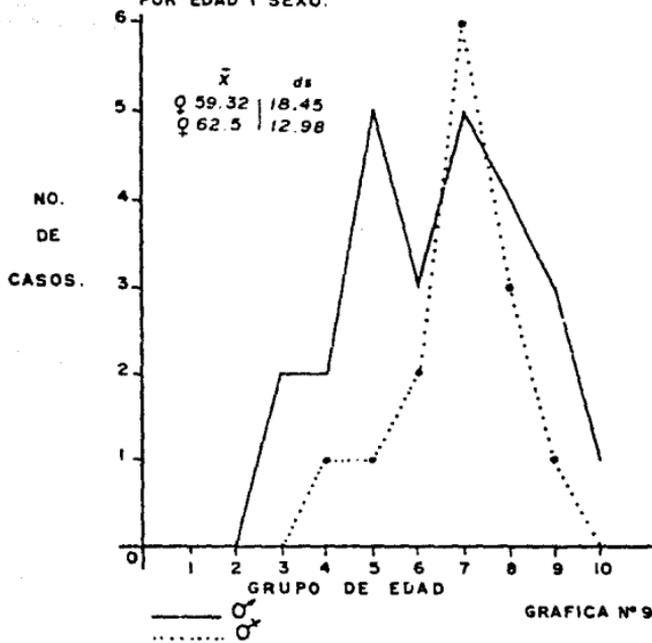
GRAFICA NO. 7

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

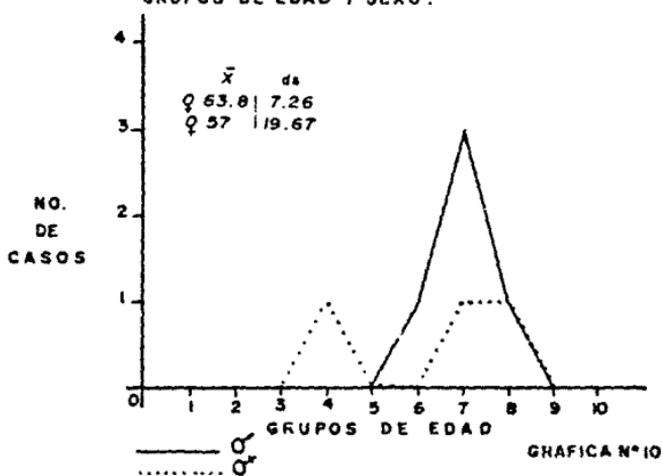
FRECUENCIA DE GASTRITIS CRÓNICA ATROFICA  
POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO.



FRECUENCIA DE CARCINOMA DE TIPO INTESTINAL  
POR EDAD Y SEXO.



FRECUENCIA DE CARCINOMA DE TIPO DIFUSO POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO.



## ASOCIACION DE DISPLASIA CON CARCINOMA.

	CARCINOMA					TOTAL
	NO ASOCIADO	INTESTINAL	DIFUSO	MIXTO	NO CLASIF.	
DISPLASIA	2	18 (P<0.0001)	0	2	0	22

TABLA N° 1

## ASOCIACION DE METAPLASIA CON CARCINOMA.

	CARCINOMA					TOTAL
	NO ASOCIADO	INTESTINAL	DIFUSO	MIXTO	NO CLASIF.	
COMPLETA	45	14 (p= 0.001)	5	2	1	67
INCOMPLETA	9	2 (p= 0.04)	1	0	0	12
TOTAL	54	16	6	2	1	79

TABLA N° 2

## ASOCIACION DE HIPERPLASIA CON CARCINOMA.

HIPERPLASIA	NO ASOCIADO	CARCINOMA			NO CLASIFICA.	TOTAL
		INTESTINAL	DIFUSO	MIXTO		
SIMPLE	22	0	2	0	0	24
ATIPICA	12	14	4	0	1	31
TOTAL	34	14	6	0	1	55

TABLA N° 3

CARCINOMA	DIFERENCIACION					TOTAL
	NO Clorado.	BIEN	MOD.	POCO	CELS. Anillo S.	
INTESTINAL	—	2	22	15	1	40
DIFUSO	5	—	—	—	4	9
MIXTO	2	—	—	—	1	3
NO CLASIFIC.	1	—	—	—	—	1
TOTAL	8	2	22	15	6	53

TABLA N° 4

## INCIDENCIA DE CARCINOMA EN RELACION CON EL SEXO.

SEXO	C A R C I N O M A				TOTAL
	INTESTI.	DIFUSO	MIXTO	NO CLASI.	
1	26	5	4	1	36
2	14	3	0	0	17
TOTAL	40	8	4	1	53

TABLA N° 5

## ASOCIACION DE GASTRITIS CRONICA CON METAPLASIA.

GASTRITIS CRONICA	SIN METAPLASIA	METAPLASIA COMPLETA	METAPLASIA INCOMPLETA	TOTAL
SUPERFICIAL	8	23 ( $p < 0.009$ )	1	33
ATROFICA	8	25 ( $p < 0.002$ )	9 ( $p < 0.001$ )	42
TOTAL	17	48	10	75

TABLA N° 6

COMPARACION DE LOS DIFERENTES SISTEMAS DE GRADACION DE LA DISPLASIA GASTRICA.

NAGAYO (1971) <sup>30</sup>	SIN ATIPIA	ATIPIA LEVE	LESION LIMITROFE	PROBABLE CANCER	CANCER
GRUNDMAN Y SCHLAKE (1979) <sup>27</sup>	INFLAMATORIO	DISPLASIA LEVE	DISPLASIA MODERADA	DISPLASIA SEVERA	
OEHLERT (1979) <sup>25</sup>		GRADO-I	GRADO II	GRADO III	
MING (1979) <sup>26</sup>	GRADO I	GRADO-2	GRADO 3	GRADO 4	
CUELLO Y COLS. (1979) <sup>29</sup>	DISPLASIA HIPERPLASICA LEVE	DISPLASIA SEVERA	DISPLASIA ADENOMATOSA LEVE	DISPLASIA SEVERA	
MORSON Y COLS. (1980) <sup>28</sup>	REGENERACION INFLAMATORIA	DISPLASIA LEVE	DISPLASIA MODERADA	DISPLASIA SEVERA	
GIECO (1982) <sup>10</sup>	HIPERPLASIA SIMPLE	ATIPICA	DISPLASIA POSIBLE CARCINOMA		

TABLA N° 7

## R E F E R E N C I A S

1. Kupfer, C. : Festschrift. Arz. Verein. Munch. p.7, 1883.
2. Jarvi, O. and Lauren, P.: On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 29: 26-44, 1951.
3. Morson, B. Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. Br. J. Cancer. 1955; 9: 377-385.
4. Siurala M, Varis K, Wiljasalo M. Studies of patients with atrophic gastritis. A 10-15 years follow-up. Scand J. Gastroenterol 1966; 1: 40-48.
5. Stalsberg H, Taksdal S. Stomach cancer following gastric surgery for benign conditions. Lancet 1971; 2: 1175-1177.
6. Correa P. Precursors of Gastric and Esophageal Cancer. Cancer 50: 2554-2565, 1982.
7. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type-carcinoma: An attempt at a histoclinical classification. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 64: 31-49, 1965.
8. Ming, S.C Gastric Carcinoma: A pathologic classification. Cancer 39: 2475-2485, 1977.
9. Correa, P. Stomach. In Henson and Albores-Saavedra. (eds): - The Pathology of Incipient Neoplasia. Philadelphia. W.B. Saunders Co., 1986. PP. 117-131.
10. Ming, S.C. Gastric Dysplasia. Significance and Pathologic criteria. Cancer 54: 1794-1801, 1984.
11. Matsukara, N. Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomachs and relation of complete and incomplete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinomas. J. Natl. Cancer. Inst. 65: 231-240, 1980.
12. Latifa Ghandur -Mnayneh; Dysplasia of Nonmetaplastic Gastric Mucosa. A proposal for its classification and its possible relationship to Diffuse-type Gastric Carcinoma.

- Am. J. Surg. Pathol. 12 (2): 96-114, 1988.
13. Correa P: The Gastric precancerous process. *Cancer Surveys*, 2: 437-450, 1983.
  14. Amorosi, A: Gastric Cancer in High-Risk area in Italy. Histopathologic Patterns According to Lauren's Classification. *Cancer* 62: 2191-2196, 1988.
  15. Puica-Saraga E.: Gastric Displasia. A histological Follow-up Study. *Am. J. Surg. Pathol.* 11(10): 788-796, 1987.
  16. Larraza Hdez O. Patología del Subdesarrollo. Análisis Comparativo de la mortalidad en el Hospital General. *Ciencia* (1983) 34, 201-220.
  17. Olaeta-Elizalde, R: Etiología y epidemiología del Cáncer - Gástrico. *patología 1989 en prensa.*
  18. Reyes-Gutiérrez, E., Saucedo Jorge. Consideraciones sobre el carcinoma gástrico de células en anillo de sello. *Patología 1989. en prensa.*
  19. Deschner ED. Sequential histopathology and cell kinetic changes in rat pyloric mucosa during gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *J. Natl Cancer Inst.* 1979; 63: 171-9.
  20. Quimby GF, Effect of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine on gastroduodenal epithelial proliferation in Wistar/Lewis rats. *J. Natl cancer Inst.* 1981; 66: 331-7.
  21. Watanabe H, Hirose F. A mode of incipient growth in chemically induced signet ring cell carcinoma of the canine stomach. *Pathol. Res. Pract* 1979; 164: 216-23
  22. Hattori, T., Hosokawa, Y. Analysis of DNA ploidy patterns of gastric carcinomas of Japanese. *Cancer*; 1984,54: 1591-1597.
  23. Matsuyama, T., Spicer, SS. Histochemical differentiation of complex carbohydrates with variants of the concavalin A-horseradish peroxidase method. *J.Histochem Cytochem*; 1975, 26: 233-250.

24. Sugihara, H., Hattori, T., Cell proliferation and differentiation in intramucosal and advanced signet ring cell carcinomas of the human stomach.  
Virchows Arch A; 1987;4411: 117-127.
25. Oehlert, W. Biological significance of dysplasia of the epithelium and of atrophic gastritis. In: Herfarth Ch, Schlag P, eds. Gastric cancer. Berlin: Springer-Verlag, 1979; 91-104.
26. Ming S-C. Dysplasia of gastric epithelium.  
Front Gastrointest Res 1979; 4:164-172.
27. Grundmann E, Schlake W. Histology of possible precancerous stages in stomach. In: Herfarth CH, Schlag P, eds. Gastric Cancer. Berlin: Springer-Verlag, 1979; 72-82.
28. Morson BC, Sobin LH, Grundmann E. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach.  
J. Clin. Pathol. 1980; 33: 711-721.
29. Cuello C, Correa P, Zarama G. Histopathology of gastric dysplasia: Correlations with gastric juice chemistry.  
Am J Surg Pathol 1979; 3: 491-500.
30. Nagayo T. Histological diagnosis of biopsied gastric mucosae with special reference to that of borderline lesions.  
Gan Monogr 1971; 11: 245-256.