

11201



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ

EXPRESIÓN DE PROTEÍNA p 53 Y CATEPSINA D EN  
LESIONES PRECURSORA DE CARCINOMA GÁSTRICO  
(METAPLASIA INTESTINAL, DISPLASIA DE BAJO Y  
ALTO GRADO) Y CARCINOMA GÁSTRICO

**T E S I S**  
**Q U E P R E S E N T A:**  
**DRA. ISIDRA SANDRA DÍAZ HERNÁNDEZ**  
**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE**  
**E S P E C I A L I S T A E N :**  
**ANATOMIA PATOLÓGICA**

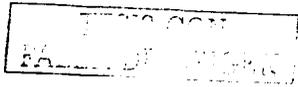


MÉXICO, D.F.

ASESOR DE TESIS:  
DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTÍNEZ

1

2003.





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 esta 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.

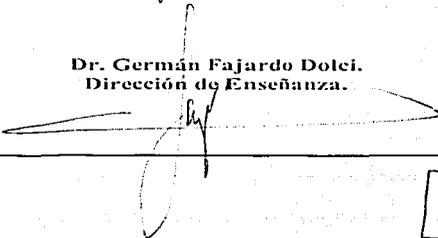
**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

**Autorizaciones.**

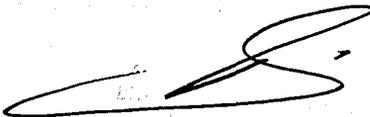
**Dra. Ana Flisser Steinbruch.**  
**Direcfora de investigaci3n.**



**Dr. Germ3n Fajardo Dolci.**  
**Direcci3n de Ensefianza.**

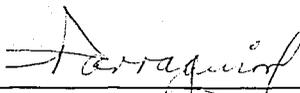


TEC  
**FALLA DE ORIGEN**

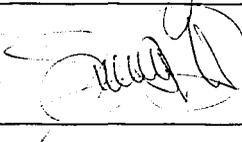


**EXPRESIÓN DE PROTEÍNA p53 Y CATEPSINA D EN LESIONES  
PRECURSORAS DE CARCINOMA GÁSTRICO (METAPLASIA INTESTINAL,  
DISPLASIA DE BAJO Y ALTO GRADO) Y CARCINOMA GÁSTRICO**

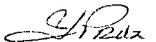
**Investigador responsable:**  
**Dra. Sara Parraguirre Martínez**  
**Jefa de la División de Anatomía Patológica**



**Investigador principal:**  
**Dra. Isídra Sandra Díaz Hernández**  
**Residente del tercer año de Anatomía Patológica**



**Técnica histopatóloga:**  
**Yolanda Peralta Rodríguez**  
**División de Anatomía Patológica**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INDICE

INTRODUCCION.....	1
PLANTEACION DEL PROBLEMA.....	5
JUSTIFICACION.....	5
OBJETIVOS.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	6
RESULTADOS.....	7
DISCUSION.....	8
CONCLUSIONES.....	9
GRAFICAS.....	10
FOTOS.....	17

4

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### ANTECEDENTES

El carcinoma de estómago es el segundo tumor mas frecuente del mundo .en países orientales. Este de Europa y Sur de América la incidencia es epidémica, incluso es superior en Japón (100/100 000 habitantes) y constituye la primera causa de muerte por cáncer. En México en el Registro Histopatológico de las Neoplasias malignas ocupa el segundo lugar con el 9.3% y tasa de 5.07, siendo los grupos mas afectados varones de 45 a 64 años de edad, alcanzando cifras más altas después de los 65 años de edad. En los países con una incidencia elevada se han podido identificar algunos programas epidemiológicos relacionados con la alimentación tales como el consumo de alimentos ahumados, nitratos y la baja ingesta de Vitamina C y A. Otros factores que se han relacionado con la etiopatogénesis del carcinoma gástrico son la gastritis atrófica y la infección prolongada por *Helicobacter pylori*. La supervivencia del carcinoma gástrico a cinco años se sitúa entre el 5 al 15% globalmente y la mayoría de los pacientes se diagnostican con la edad avanzada.

Los factores pronósticos relacionados con el paciente son la edad y el sexo. Paciente menores de 40 años desarrollan tumores con peores características clínicas y patológicas, aumentando los tumores poco diferenciados o con células en anillo de sello. El sexo femenino se asocia a un mejor pronóstico en algunos estudios.

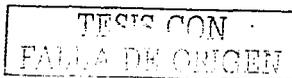
Otro factor es el nivel socioeconómico bajo que puede asociarse con un mayor índice de enfermedad avanzada metastásica o considerándolo independientemente del estadio continúa siendo factor pronóstico relacionado con un mayor número de casos para carcinoma gástrico.(3,4,5,6,12).

La pérdida de peso previa al diagnóstico conlleva poca tolerancia al tratamiento basado en 5-fluoracilo incrementando la toxicidad a mucosas y síndrome palmoplantar secundario a déficit nutricionales de glutamina y vitamina B6 respectivamente. Además es un factor independiente de mal pronóstico de supervivencia en estos pacientes.

La dieta rica en verdura y frutas frescas en los primeros años de vida y durante el tratamiento mejora el pronóstico de los pacientes con cáncer de estómago (3,4,5,6,8,12).

Los factores relacionados con el tumor son el aspecto morfológico macroscópico En 1926 Borrmann hizo la primera clasificación pronostico de supervivencia del carcinoma gástrico, según el aspecto morfológico de la lesión agrupándolo en cinco categorías: lesión polipoide, ulcerada con borde sobreelevados, ulcerada infiltrante, difusa y otras lesiones no clasificadas. Las lesiones ulceradas o infiltrantes se asocian a peor pronóstico.

Respecto al aspecto microscópico, en 1965 Lauren distinguió dos tipos histopatológicos con valor pronóstico en supervivencia , clasificándolos como tipo intestinal y tipo difuso, en los que también se ha observado distinta contribución epidemiológica y diferencia en sus lesiones precursoras.



El tipo intestinal forma glándulas similares a las intestinales, se relaciona con factores etiológicos como la dieta, condiciones ambientales e infección por *Helicobacter pylori*. El tipo difuso se caracteriza histológicamente por células que invaden los tejidos sin formar glándulas. En este patrón histológico los factores tienen poca influencia y este tipo se asocia con peor pronóstico(3,4,6,8,13)

Estos dos subtipos tienen diferentes vías de carcinogénesis, el tipo intestinal presenta una serie de lesiones precursoras como son la gastritis superficial, gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia.(6,8,13).

En este proceso intervienen genes como K-ras 13 y p-53. en el tipo difuso no pueden distinguirse lesiones preneoplásicas y son otros factores moleculares como la ausencia de eaderinas las que intervienen en sus carcinogénesis(1,7,9,11,12).

**Clasificación TNM (tumor, ganglios linfáticos, metástasis).**

La profundidad de invasión tumoral y la afectación ganglionar son los factores pronósticos independientes más importantes en el carcinoma gástrico y se confirman en el análisis retrospectivo de series amplias de tratamiento. Basado en dos factores se define el sistema de estadíos mas utilizado TNM y adoptado en la 5ª. Edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 1997 (tablas 1 y 2).

**Tabla 1. Clasificación TNM**

**Tumor primario (T).**

TX El tumor primario no puede evaluarse.

T0. No hay evidencia de tumor primario.

T1a. Carcinoma in situ. Tumor intraepitelial sin penetración a la lámina propia.

T1. El tumor invade a la lámina propia.

T2. El tumor invade a la muscular propia o a la submucosa.

T3 El tumor penetra a la serosa (peritoneo visceral) sin invadir las estructuras adyacentes.

T4 El tumor invade las estructuras adyacentes

**Ganglios linfáticos regionales.**

NX. Los ganglios regionales no pueden evaluarse.

N0. No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

N1. Metástasis en 1 a 6 ganglios linfáticos regionales.

N2. Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales.

N3 Metástasis en mas de 15 ganglios linfáticos regionales.

**Metástasis distante(M).**

MX Las metástasis a distancia no pueden establecerse.

M0. No hay metástasis a distancia.

M1. Metástasis a distancia-

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

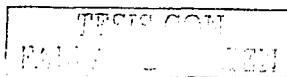
Grupos de estadios de la AJCC				
Estadio 0	Estadio 1*	Estadio II	Estadio IIIA	Estadio IV
T1a,N0,M0	T1,N0,M0	T1,N2,M0	T2,N2,M0	T4,N1,M0
		T2,N1,M0	T3,N1,M0	T2,N3,M0
		T3,N0,M0	T4,N0,M0	T2,N3,M0
	Estadio IB		Estadio IIIB	T3,N3,M0
	T1,N1,M0		T3,N2,M0	T4,N2,M0
				T4,N3,M0
				Cualquier T,
				Cualquier N, M1

El 1962, la Sociedad Japonesa de Gastroenterología definió el cáncer gástrico precoz como una lesión que afecta a mucosa o submucosa. Esta entidad constituye alrededor del 20% de los tumores diagnosticados en Japón y el 5 a 15% en los países occidentales. Se asocia a buen pronóstico con supervivencia del 90% con cirugía exclusiva. El riesgo de afectación ganglionar se incrementa con la mayor invasión submucosa a la pared lo cual conlleva a un peor pronóstico con la supervivencia del 57%, lo que aconseja tratamiento adyuvante en este subgrupo de cáncer precoz. (3,4,6)

La medición de marcadores tumorales séricos en pacientes con cáncer gástrico puede ser de utilidad como factor pronóstico o como medidor de respuesta al tratamiento. El antígeno carcinoembrionario (ACE) es una proteína de superficie celular altamente glicosilada que se encuentra elevada en el 15 a 65% de los pacientes con cáncer gástrico. La relación del ACE se ha relacionado con afectación ganglionar y metástasis peritoneales, y como predictor de respuesta al tratamiento y de supervivencia. La elevación del Ca 125 puede ser un factor predictivo de la presencia de metástasis peritoneales y un factor de mal pronóstico en cáncer gástrico avanzado. (3,6,8)

**Factores biológicos y citogenéticos** Existen múltiples estudios que analizan el valor pronóstico de los índices de la proliferación celular en cáncer gástrico: conteo mitótico, citometría de flujo, índice de captación de bromodeoxiuridina, Ki 67, MIB-1/Apoptosis (1,5,7).

La apoptosis o muerte celular programada es una parte fundamental de la cinética celular normal, para un adecuado equilibrio entre la proliferación y muerte celular. La pérdida de la apoptosis espontánea se ha relacionado con peor pronóstico en el carcinoma gástrico. El proto-oncogen C-erb-2 Neu es miembro de un grupo de moléculas relacionadas con la apoptosis. Se trata de un gen de la familia tirosina cinasa que codifica una proteína de 165kd. La sobre expresión de este gen se ha relacionado con la variante intestinal, con la presencia de metástasis ganglionares y con la supervivencia. El mecanismo de acción de este gen no es bien conocido, pero se ha relacionado con la regulación del ciclo celular así como con diversos sistemas de proteasas (uPA, catepsina D, MNP-2) que intervienen en el proceso de metástasis.



Las catepsinas se dividen en exopeptidasas y endopeptidasas, con subdivisión de acuerdo a la actividad lítica y estructura aminoácida en sus centros activos. Están formadas por una cadena ligera cuyo peso molecular es de 5 kDa y que contiene en centro activo, y una cadena pesada de 24 kDa, es inhibida mediante iodoacetato o 4-cloromercuribenzoato. Las catepsinas B, H, K, L, S y T, son endopeptidasas que pertenecen a la familia de las cisteína-proteinasas. La catepsina G también se define como endopeptidasa, aunque dentro de las serina-proteinasas. Las catepsinas D y E son endopeptidasas con aspartato como parte de su centro activo. Las catepsinas A y C son clasificadas como serina y dipeptidil exopeptidasas respectivamente. (1,2,5,7,9,10).

Valores elevados de algunas catepsinas se han asociado a la destrucción patológica de la matriz extracelular, permitiendo el desarrollo de metástasis e interviniendo con la aparición y mantenimiento de múltiples enfermedades como la aterosclerosis, enfisema pulmonar, osteoporosis y artritis reumatoide. Keyszer cuantificó los valores séricos de las catepsinas B, H y L en la artritis reumatoide, sin elevación de las mismas que pudiera justificar el uso de estos valores como marcadores de la actividad de la enfermedad inflamatoria. (2,5,10,14,15).

Las catepsinas B, L y D intervienen en procesos degenerativos del tejido extracelular y en la regulación de determinados factores del crecimiento en procesos neoplásicos como el cáncer de mama, colorrectal y gástrico.

La catepsina B actúa degradando los componentes de la matriz extracelular mediante una actividad dipeptidilcarboxipeptidasa o indirectamente estimulando otras proteasas de la matriz extracelular y degradando sus inhibidores proteicos. Su actividad se realiza en un pH tanto ácido como neutro, lo que facilita la actividad neoplásica y el grado de extensión.

Entre los genes supresores destaca el p53 localizado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p), cuya mutación aparece en el 70 a 80% e interviene en la transformación de adenoma a carcinoma, siendo fundamental su papel en la angiogénesis. La sobreexpresión de la proteína p53 se utiliza como marcador de las mutaciones del p53 y se relaciona con un peor pronóstico. (1,7,8,9,11,12,13).

Factores relacionados con el tratamiento del cáncer gástrico.

El tratamiento quirúrgico es potencialmente curativo en el cáncer gástrico aunque existen algunas controversias. La gastrectomía es parcial o total dependiendo de la afectación intramural y la aparición de tumores múltiples simultáneos. La linfadenectomía se realiza en pacientes con estadio T3 o con ganglios positivos. La terapia adyuvante consiste en la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia. (3,4,6,8).



Sánchez del Río en un estudio compara Ki-67 y p-53 en la metaplasia intestinal gástrica asociada o no al cáncer gástrico concluye que la sobreexpresión de p-53 y de mayor proliferación celular de la metaplasia enteroide se relaciona con la existencia de cáncer por lo que debe suponerse marcador de riesgo(12).

Estudios realizados con Hernández calvo en carcinoma colorrectal muestran que la sobreexpresión de p-53 en el núcleo de las células neoplásicas utilizada como marcador de las mutaciones de p-53 se relaciona con un peor pronóstico así como la mutación de p-53 y la sobreexpresión es común en el cáncer gástrico.

La asociación española de cirujanos evaluó 48 muestras histológicas de adenocarcinoma gástrico con algunos parámetros biológicos implicados en la carcinogénesis de este órgano: oncoproteína neu, receptores del factor de crecimiento epidérmico y catepsina D con técnicas inmunoradiométricas, concluyendo que la mayor expresión del neu y catepsina D se expresa en el citoplasma celular tanto de las glándulas como el estroma mostrando una apariencia finamente granular, la intensidad de esta varía tanto de célula a célula así como en las muestras, generalmente en las zonas de invasión y los nidos con necrosis muestran fuerte positividad(4,12,14).

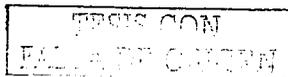
Los planteamientos del problema fueron:

¿Tiene utilidad pronóstica la expresión de proteína p53 y catepsina D en lesiones gástricas precursoras para evaluar el desarrollo a carcinoma gástrico?

¿Cuál es la expresión de p53 y catepsina D en lesiones de metaplasia intestinal y displasia de bajo y alto grado?

¿Cuál es la expresión de p53 y catepsina D en las lesiones precursoras de carcinoma gástrico comparándolas con el carcinoma gástrico?

La justificación se basó en que estudios previos han demostrado la sobreexpresión en los tejidos de p53 y catepsina D en lesiones precursoras y carcinoma gástrico sin evaluar comparativamente ambos espectros y la utilidad como factor pronóstico en pacientes que desarrollen lesiones precursoras de carcinoma.



**El objetivo fue conocer la expresión de proteína p53 y catepsina D en mucosa gástrica que presente metaplasia intestinal, displasia de bajo/alto grado correlacionado con el carcinoma para evaluar la utilidad como un marcador histológico pronóstico en lesiones preneoplásicas gástricas.**

**Es un estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal.**

#### **Material y métodos.**

Se realizó estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal de biopsias gástricas obtenidas por endoscopia y productos de gastroscopías parciales o totales, recibidas en el Departamento de Patología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, en el periodo del 01 de enero del 2001 al 31 de diciembre del 2002.

Siendo en total 1838 biopsias en pacientes con edad entre 09 meses y 92 años. El propósito del estudio fueron las biopsias con lesiones gástricas premalignas: metaplasia intestinal completa o incompleta, displasia de bajo y alto grado, y carcinoma gástrico.

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. No requirió consentimiento informado.

Se obtuvieron 274 biopsias con lesiones premalignas y carcinoma gástrico, de los cuales ocho casos fueron excluidos por carecer de bloques de parafina y laminillas, debido a que fueron de pacientes derivados a otra institución y que requirieron el material. De los 266 casos de estudio, 260 corresponden a biopsias obtenidas por endoscopia y 6 por gastroscopías parciales o totales.

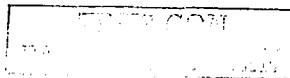
Los casos estudiados corresponden a 108 varones de 06 años a 90 años de edad y 158 mujeres con edad de 23 a 92 años. Los casos de cáncer gástrico fueron en total 45, 23 hombres (51.1% ) y 22 mujeres (48.8%)

Los tejidos fueron fijados en formol al 10% y embebidos en parafina Leica Histowax. Estos fueron cortados a 3 y 4 micras y teñidos con Hematoxilina y Eosina.

De los 266 casos, 210(78.94%) presentaron metaplasia intestinal, 10 (3.75%) displasia de bajo grado, y 45 (16.91) carcinoma gástrico, presentando todos estos áreas de displasia de alto grado adyacente al carcinoma.

En todos los casos seleccionados se aplicaron anticuerpos monoclonales de ratón P53 y Catepsina D, en presentación de 1 ml, ambos de la marca DAKO, utilizando como testigos tejido gástrico humano para P53 y tejido renal humano para Catepsina D.

Para la preparación inmunohistoquímica de los tejidos se realizaron cortes de biopsias seleccionadas con grosor de 3 y 4 micras, los cuales se desparafinaron e hidrataron y se colocaron a baño maría para recuperación antigénica durante 30 minutos, posteriormente se enfriaron y enjuagaron con agua a temperatura ambiente.



El siguiente procedimiento fue incubar con PBS durante 15 minutos y después con el anticuerpo primario, para Catepsina D fue de una hora en cámara húmeda a temperatura ambiente y para P53 24 horas a 40C, al finalizar esta fase se incuban en anticuerpo de enlace (1q biotinilada) durante 30 minutos y enjuague con agua corriente, y revelado con DAB 5 minutos y enjuagando con agua corriente para detener la reacción, deshidratar y aclarar, se montaron con resina Entellan neu.

El material fue analizado y valorado microscópicamente según en porcentaje de núcleos positivos de acuerdo a una escala de 10 con los siguientes parámetros.

0 = negativo

1 = 1 a 10% a 10X.

2 = 11 a 20% a 10X.

3 = 21 a 30% a 10X.

Hasta 10 = 91 a 100% a 10X

Los datos que se registraron en hojas de captura fueron edad, sexo, número de registro, número de biopsia, expresión de p53 en metaplasia intestinal, displasia de bajo grado, displasia de alto grado y adenocarcinoma. Se calificó negativo a 0% de expresión nuclear para P53, positivo 1 (hasta el 10%), y sobreexpresión más de 1 (mas del 10% de los núcleos positivos a 10X).

Los resultados de la expresión de Catepsina D se registraron en hojas de captura con los siguientes datos: edad, sexo, número de registro, número de biopsia, y la expresión en el epitelio y/o estroma en los casos con lesión de metaplasia intestinal, displasia de bajo grado, displasia de alto grado, adenocarcinoma.

La expresión se calificó de la misma forma que para p53 con puntos de 0 a 10, según el porcentaje de células de las lesiones en cuyo citoplasma se expresó el anticuerpo para Catepsina P.

0=Negativo.

1= 1 a 10% a 10X

2=11 a 20% a 10X

3= 21 a 30% a 10X

Hasta 10= 91 a 100% a 10X tomando como negativo valor 0(0%), positivo 1(1 a 10%), y sobreexpresión mas de 1(mas del 10%).

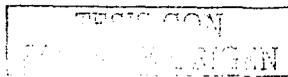
Resultados de la expresión de p53.

En los casos con metaplasia intestinal 13 fueron negativos (6.1%), 81 casos (38.57%) fueron positivos (1 punto) y en 116 casos (55.23%) tuvieron valor mayor de 1.

De los 10 casos de displasia de bajo grado, 2 fueron negativos (20%), tres (30%) tuvieron valor 1 y 5(50%) tuvieron valor mayor de 1.

En 45 casos de carcinoma gástrico, ninguno fue negativo para p53, un caso (2.22%) tuvo valor 1, y 44 casos (97.7%) tuvieron valor mayor de 1. Adyacente a las lesiones de carcinoma gástrico se encontraron áreas de displasia de alto grado en las cuales P53 se manifestó de la misma manera en el núcleo de las células.

La inmunopositividad de la catepsina se observó en el citoplasma de las células de las lesiones premalignas y carcinoma gástrico con aspecto finamente granular, así como



en las áreas de displasia de alto grado adyacentes. En las lesiones con metaplasia, fue positivo en 43 casos(22%), 5 casos (2.5%) fueron calificados con 1 punto, y 147 casos (75.3%) obtuvieron puntuación mayor de 1, que son el total de casos en los que se consideró sobreexpresión de Catepsina D.

En cuanto a los casos de displasia, fue negativo en dos casos (2.7%), positivo en 2 casos (2.7%) y con sobreexpresión en 50 casos (92.5%).

Los casos de carcinomas gástricos presentaron áreas adyacentes de displasia de alto grado por lo cual no se valoraron por separado, sino en conjunto con el carcinoma gástrico ninguno fue negativo (0%), tres casos tuvieron puntuación de 1 (6.6%) y los restantes 42 casos (93.3%) tuvieron puntuación mayor de 1, que son el total de los casos en los cuales se observó sobreexpresión de Catepsina D.

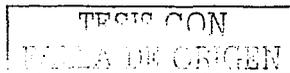
### Discusión.

La expresión de p53 asociado a las lesiones gástricas premalignas y carcinoma gástrico ha sido estudiada por varios grupos, siendo el valor de la expresión de acuerdo al porcentaje de núcleos teñidos por campo. En este estudio se presentó mayor captación del anticuerpo en las lesiones displásicas de alto grado y carcinoma gástrico, y se expresó en menor cantidad en la metaplasia y displasia de bajo grado. La expresión de p53 en el núcleo varió en su intensidad de célula a célula del epitelio en un mismo campo. De acuerdo en lo observado en este estudio, las lesiones premalignas (metaplasia y displasia de bajo grado) mostraron en menor cantidad su afinidad al anticuerpo, en los casos de adenocarcinoma y carcinoma gástrico la expresión alcanzo mayor puntuación, esto se relaciona que a mayor expresión de p53, mayor porcentaje de malignidad de las lesiones.

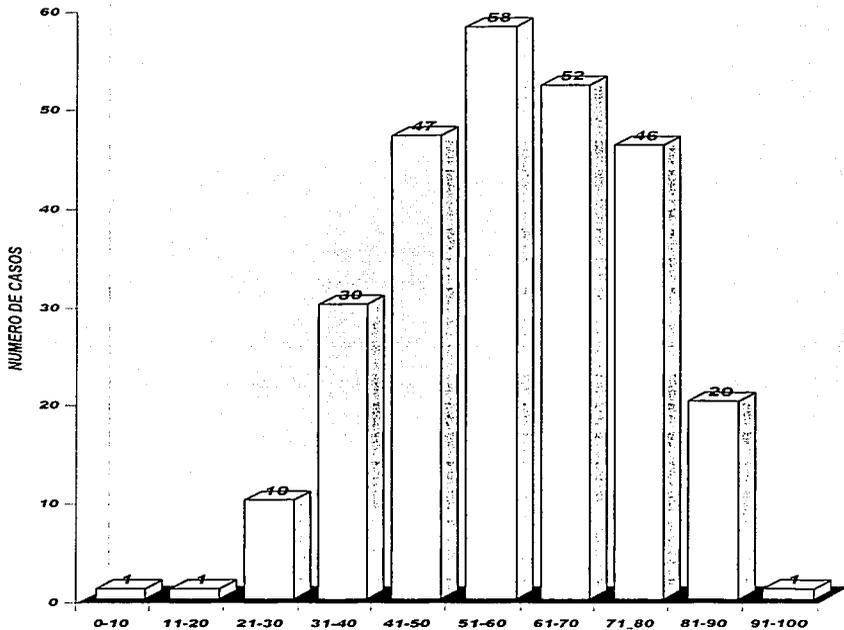
La expresión de catepsina D se valoró en el citoplasma de las células, el cual mostró aspecto finamente granular, y esta se expresó tanto en las lesiones premalignas como en carcinoma gástrico, a diferencia que en las lesiones premalignas se expresó en el epitelio y en escasas células del estroma, en cambio en las lesiones malignas se expresó tanto en el epitelio como en las células del estroma alcanzando mayor puntaje. La intensidad de expresión fue similar en todas las lesiones. Esto nos muestra que la catepsina D se expresa con mayor intensidad en células que están mostrando cambios tanto premalignos como malignos en el tejido gástrico.

### Conclusiones.

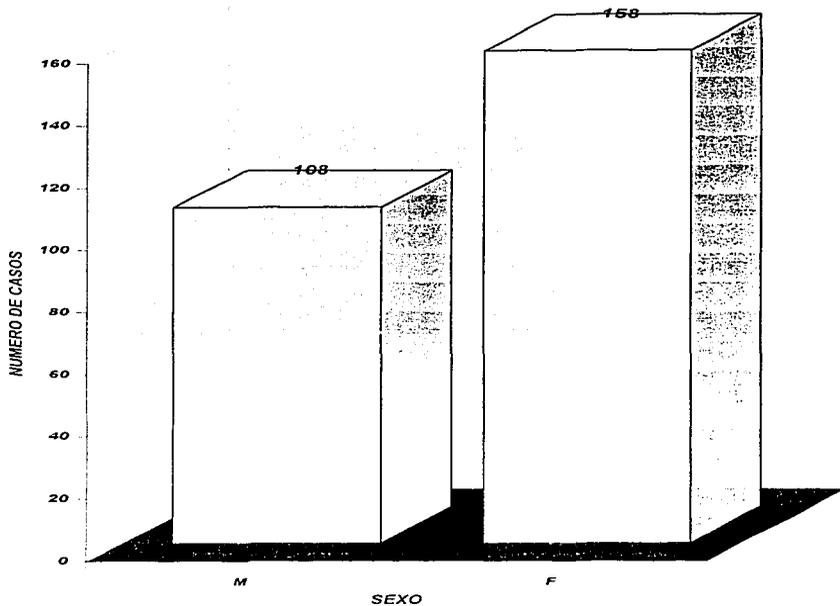
En el estudio realizado p53 y catepsina D, en las lesiones premalignas y malignas, la expresión de ambos varía de célula a célula tanto en el epitelio como en el estroma, sin embargo alcanzo mayor positividad en el epitelio y estroma de las lesiones malignas. En las lesiones premalignas mostró expresión en menor cantidad, lo que apoya a lo publicado la literatura que la expresión - sobreexpresión está relacionada con el grado de malignidad de las lesiones gástricas.



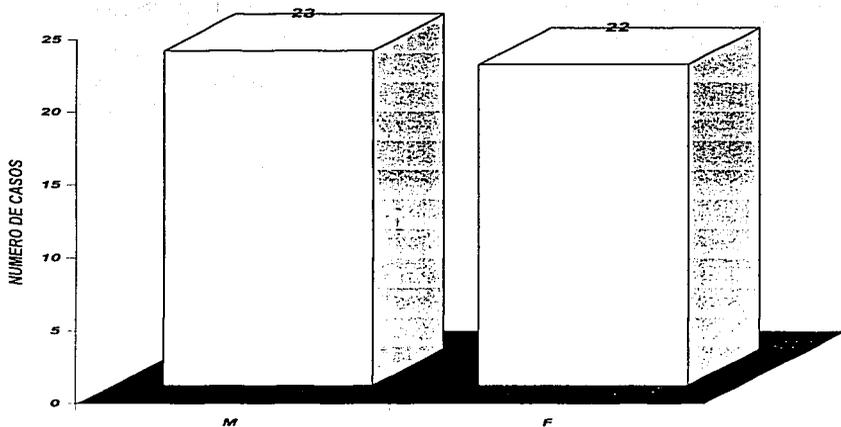
**LESIONES GASTRICAS PREMALIGNAS Y CARCINOMA GASTRICO POR GRUPOS DE EDAD**



INCIDENCIA DE LESIONES PRECURSORAS Y CARCINOMA GASTRICO

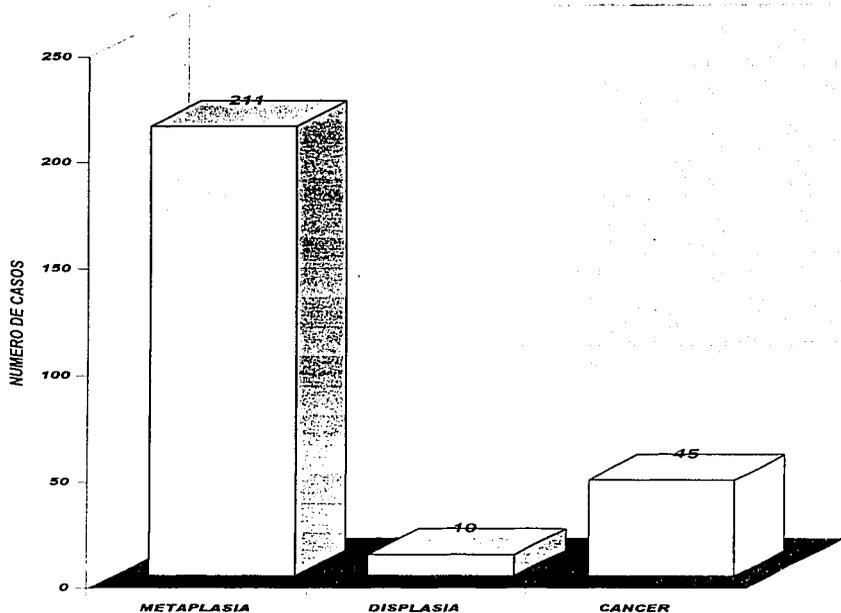


CASOS DE CARCINOMA GASTRICO

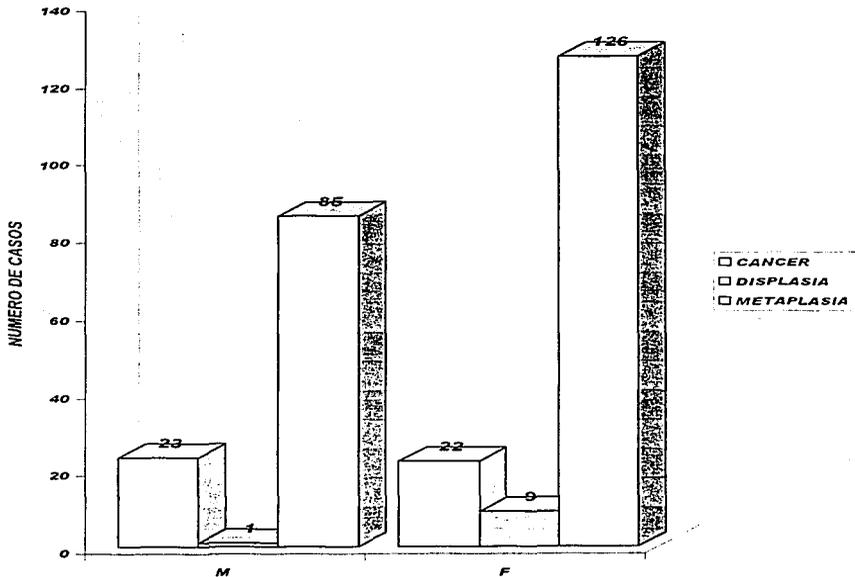


TRABAJOS CON  
FAMILIARES EN

**LESIONES GASTRICAS PREMALIGNAS Y CARCINOMA GASTRICO**

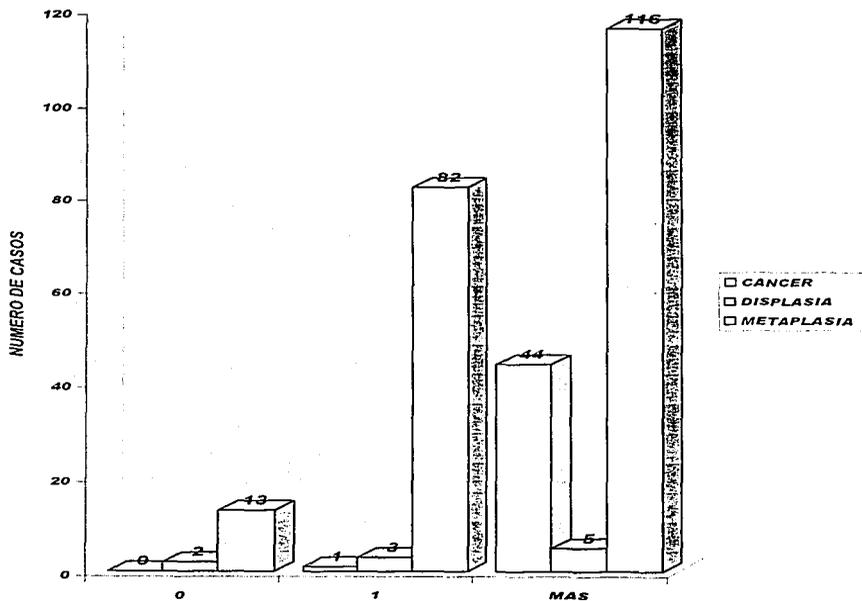


**INCIDENCIA DE LESIONES PRECURSORAS Y CARCINOMA GASTRICO**

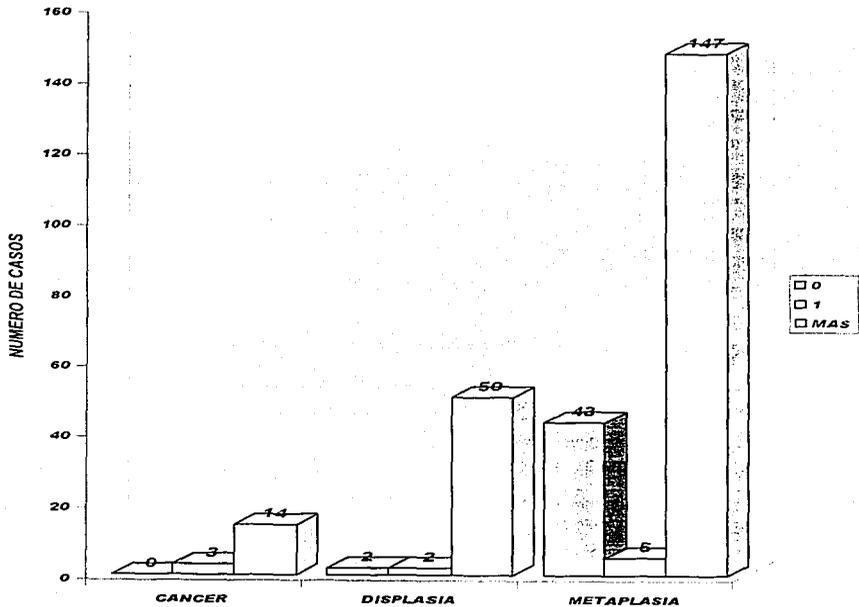


INSTITUTO DE INVESTIGACIONES  
EN PATOLOGIA Y FISIOLÓGICA

EXPRESION-SOBREEXPRESION DE P53 EN LESIONES  
PRECURSORAS Y CANCER GASTRICO

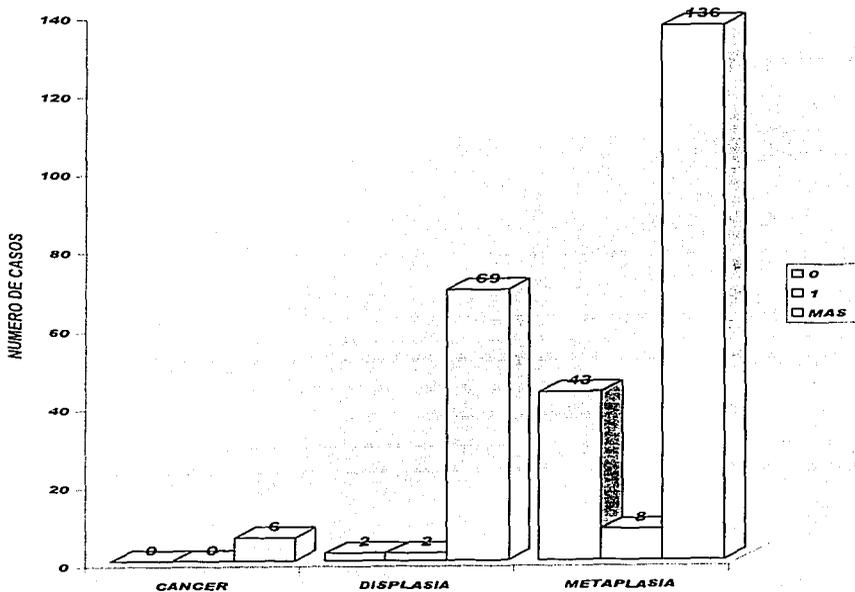


EXPRESION DE CATEPSINA D EN EL EPITELIO DE LESIONES PREMALIGNAS Y CARCINOMA GASTRICO



TESIS CON  
GEN

EXPRESION-SOBREEXPRESION DE CATEPSINA D EN EL ESTROMA DE LESIONES PREMALIGNAS Y CARCINOMA GASTRICO



RECIBO CON  
EN



**SOBRE EXPRESION DE P53**



**SOBRE EXPRESION DE CATEPSINA D**