

## PATOLOGIA SISTEMA DIGESTIVO ALTO

Dr. Francisco Mucientes H.

### **BOCA**

**LEUCOPLAQUIA:** Es una mancha o placa blanquecina de la mucosa, superior a 5 mm de diámetro, indeleble (que no puede ser removida por raspado), que no pasa con la eliminación de los irritantes y no puede ser clasificada en ninguna de las otras enfermedades diagnosticables. Nada dice la definición del aspecto histológico. Estas lesiones deben ser biopsiadas, si no desaparecen con tratamiento conservador. Hay varias formas clínicas que fluctúan desde manchas homogéneas hasta nodulares o verrucosas. Predominan en el hombre, se asocian al hábito tabáquico, consumo de alcohol e irritación local. La mayor parte de las leucoplaquias se ven en rebordes de la mucosa gingival. Al microscopio en la mayoría de las leucoplaquias se observan cambios histológicos benignos como hiperqueratosis, hiperplasia verrucosa e inflamación crónica. Algunos casos muestran displasia de bajo a alto grado y a veces carcinoma in situ. Esta última lesión muestra alta progresión a carcinoma escamoso invasor. El equivalente de color rojizo se llama eritroplaquia y son de mayor riesgo ya que tienen más displasia y carcinoma in situ.

**MANCHAS MELANICAS:** Usualmente en los labios, en mujeres jóvenes, se asocian al síndrome de Peutz-Jeghers donde es posible encontrar pólipos hamartomatosos únicos o múltiples en todo el tubo digestivo: intestino delgado, grueso y estómago. Además se asocia con tumores ováricos y tumores mucinosos del cuello uterino. Por esta razón una mancha melánica debe ser estudiada pensando en estas asociaciones.

**Carcinoma Escamoso:** Se presenta en hombres adultos sobre la quinta década. Un bajo porcentaje se ve en mujeres pero en rangos menores de edad. Se asocia a alto consumo de alcohol y tabaco. Como factores menos frecuentes y más discutibles se cuentan la irritación local por traumas dentales crónicos, lavados bucales con alcohol, glositis sifilítica, deficiencia de hierro y mala higiene bucal. Cepas de virus HPV de alto riesgo y la inmunodeficiencia son factores importantes en ciertos grupos de población. Cerca de un 30% de los pacientes que hicieron un carcinoma hacen otro y además no es raro ver tumores múltiples sincrónicos. Como hipótesis, algunos han propuesto que algunas zonas anatómicas, como el piso de la boca y trigono retromolar mantienen saliva constantemente batida con exposición de carcinógenos concentrados.

**Localización:** labio 45% la mayoría el inferior, lengua 16%, piso boca 12%, mucosa bucal 10%, encías inferiores 12%, encías superiores y paladar duro 5%. En el del labio, la radiación solar es el principal agente causal, también contribuye el hábito tabáquico y especialmente el uso de pipa.

**Macroscopía:** Estos tumores se presentan como leucoplaquias, eritroplaquias irregulares semejando repliegues de la mucosa, lesiones verrucosas elevadas blanquecinas o rojizas o como lesiones ulceradas induradas blanquecinas.

**Microscopía:** La mayoría se trata de carcinoma escamocelular queratinizante, con epiteliofibrillas, perlas córneas y acidofilia intensa del citoplasma.

Entre los factores pronósticos se han considerado al estadio, localización, tamaño tumoral, profundidad de invasión, grado histológico, respuesta fibrosa del huésped, el compromiso metastásico nodal entre otros.

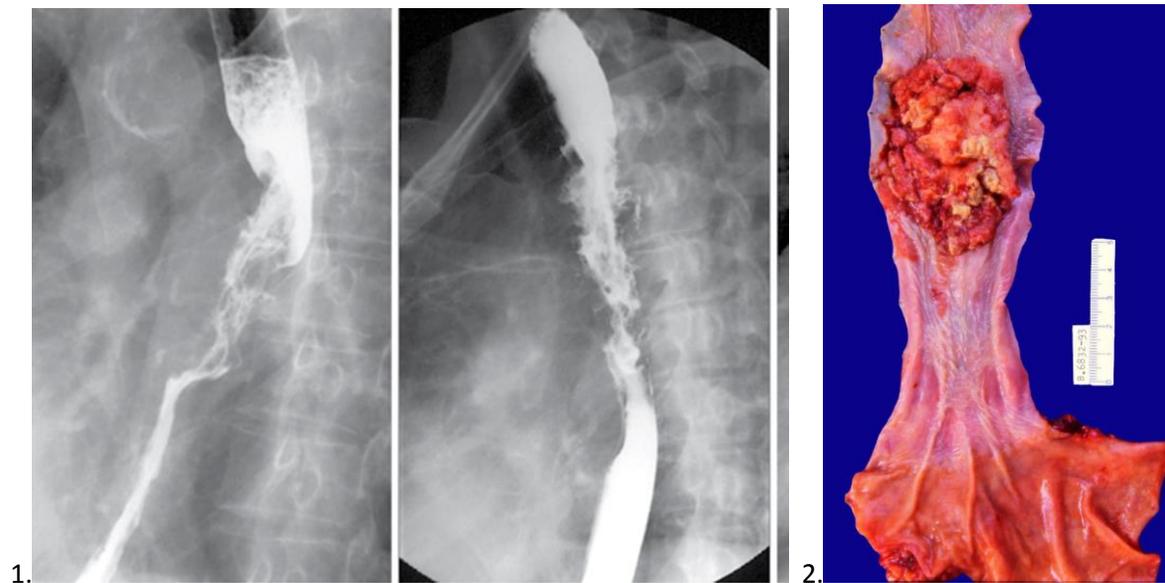
**Carcinoma Verrucoso:** Es una variedad rara de carcinoma escamoso con características clínicopatológicas que justifican su mención por separado. Se lo observa en hombres viejos asociado a masticar tabaco. Se presenta como un tumor exofítico verrucoso. Al microscopio se trata de un carcinoma escamoso extremadamente bien diferenciado y que raramente da metástasis. En la superficie semeja a un papiloma escamoso. Para hacer el diagnóstico correcto, se necesita una biopsia profunda que contenga estroma a fin de evidenciar la invasión digitiforme y la atipia en la parte profunda del epitelio.

## ESOFAGO

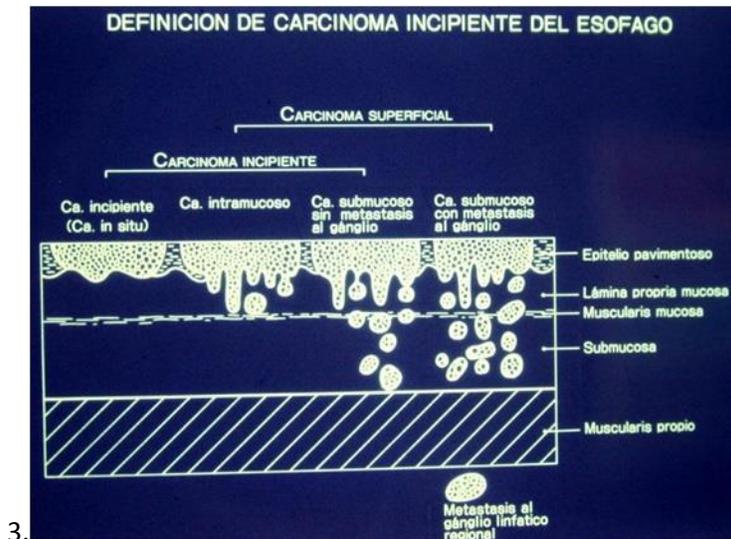
**Esofagitis por Reflujo:** Se produce por reflujo del contenido gastroduodenal al esófago, que es muy frecuente en la población general. Un 3-4% hacen enfermedad por reflujo, sin embargo es posible encontrar alteraciones endoscópicas e histológicas en sujetos asintomáticos. La biopsia suele mostrar alteraciones epiteliales y estromales como: hiperplasia epitelial, células inflamatorias como neutrófilos y eosinófilos intraepiteliales, dilatación y congestión capilar, exudado linfoplasmocitario, polimorfos, eosinófilos y además zonas de erosiones y ulceraciones.

Otras causas de esofagitis incluyen virus (CMV, Herpes), bacterias cocáceas y bacilares, hongos como *Candida albicans*, drogas, etc.

**Carcinoma escamoso esofágico:** Entre los factores etiológicos asociados figuran el hábito alcohólico y tabáquico, consumo de bebidas muy calientes, esofagitis crónica, reflujo gastroesofágico, ingestión de cáusticos, acalasia, virus HPV, carcinógenos de la dieta y factores genéticos. Es frecuente en hombres y en la sexta década. La mayor parte se localiza en el tercio medio seguido del tercio inferior, causando disfagia (figuras N°1 y N°2). Menos de un 10% se ve en el tercio superior y en este caso con una epidemiología diferente: mujeres, en la quinta década, asociado al síndrome de Plummer Vinson (anillos esofágicos, queilosis, anemia ferropénica refractaria).



Carcinoma incipiente v/s superficial: Es aquel que invade la mucosa y hasta la submucosa, sin metástasis ganglionares. Cuando el carcinoma invade estas mismas capas pero tiene metástasis nodales o simplemente no se puede determinar su presencia, se habla de carcinoma superficial (figura N°3).



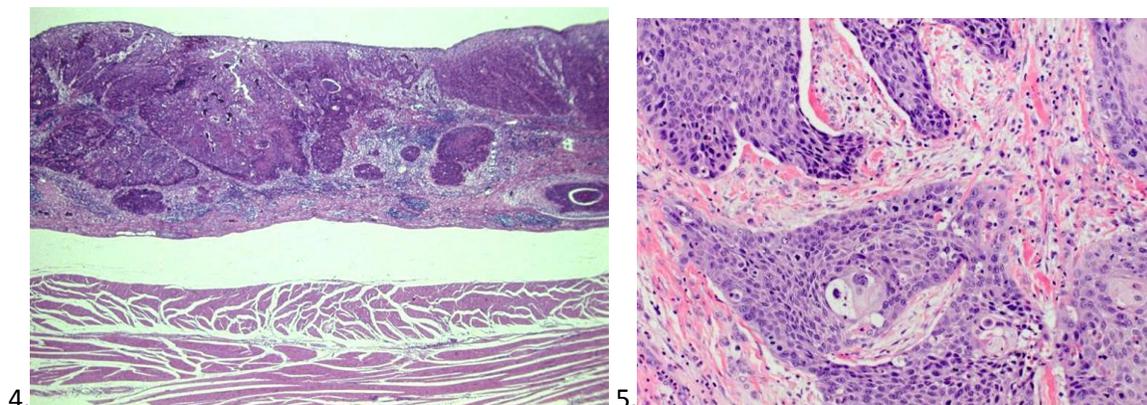
La sobrevida del grupo superficial es mucho mejor que la del grupo avanzado. La profundidad de invasión y la presencia de metástasis nodales son factores pronóstico. Así por ejemplo los tumores intramucosos muestran 5% de metástasis nodales con sobrevidas de sobre un 90% a los 5 años. Cuando hay invasión de la submucosa las metástasis nodales se elevan alrededor del 40% y la sobrevida baja a un 40% a los 5 años. Cifras intermedias aparecen con invasión submucosa y sin metástasis nodales. La mayor parte de los casos estudiados en nuestro medio son carcinomas avanzados de mal pronóstico. Por otro lado los carcinomas superficiales son excepcionales. En forma anecdótica uno de ellos fue resecado en el cuello de un divertículo esofágico y otro asociado a úlcera péptica gástrica.

La experiencia Japonesa en mucosectomía endoscópica ha dado nuevas perspectivas en la etapificación y tratamiento de carcinoma superficial. Trabajos recientes revelan que tumores pequeños, no ulcerados, limitados a la mucosa o hasta la submucosa superficial evaluados por ecoendoscopia (llamados sm1), son candidatos excelentes para el procedimiento y los resultados muestran buen pronóstico a 5 años de seguimiento. Trabajos recientes consideran la invasión de la mucosa o submucosa inicial sm1 de bajo riesgo de metástasis, lo que avala el procedimiento. Si hay lesiones sincrónicas o metacrónicas realizan varias veces la terapia endoscópica.

Macroscopía y Microscopía: Para los carcinomas avanzados se puede usar la misma clasificación de Borrmann, igual que en cáncer gástrico (tipo I polipoideo, tipo II ulcerado limitado, III ulcerado infiltrante, IV infiltrante difuso). Para los carcinomas superficiales-incipientes se usa la propuesta Japonesa:

O-I	Superficial y protruído	O-II	Superficial y plano	O-III	Superficial y excavado
I p	Polipoideo papilar	II a	Elevado		
I pl	Plateau o meseta	II b	Plano		
I sep	Predominante subepitelial	II c	Deprimido		

La microscopía usualmente revela carcinoma escamoso queratizante con diferentes grados de diferenciación (figuras N°4 y N°5). Hay formas histológicas basaloides con pronóstico igualmente malo.



#### Invasión y Metástasis

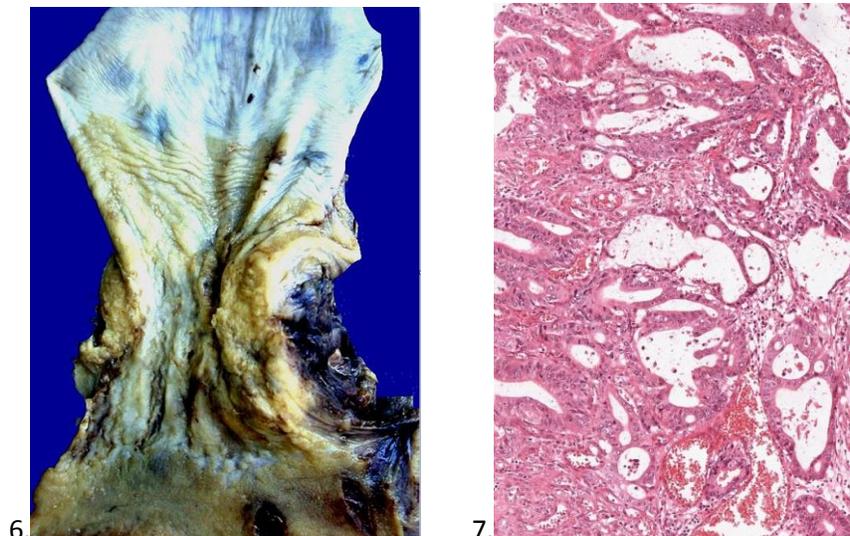
El esófago tiene una estructura anatómica que favorece la rápida diseminación linfovascular aún en etapas tempranas. La mucosa esofágica está formada por epitelio escamoso y corion propio ricamente vascularizado, al igual que la submucosa. Estas estructuras reciben precozmente el ataque neoplásico. En los especímenes quirúrgicos por neoplasia avanzada se ven metástasis nodales hasta en un 60% de los casos. Por otro lado la ausencia de serosa hace que la invasión a estructuras mediastínicas llegue hasta un 40% en los casos resecaados.

#### Detección Precoz

Debido a que en nuestro medio, el debut del tumor es en etapas avanzadas con disfagia lórica y con pocas posibilidades de hacer una terapia eficiente, se hace necesario detectar la neoplasia en etapas tempranas. La endoscopia con tinción de lugol es un gran aporte. El lugol no teñirá las zonas de epitelio alterado y permitirá delimitar muy bien la lesión, la que podría pasar inadvertida a la endoscopia sin esta tinción. Luego se procede a biopsiar ampliamente estos lugares. Un porcentaje importante solo revelará acantosis pero en otros casos existirá displasia o carcinoma.

**ADENOCARCINOMA ESOFAGICO:** En nuestro medio la mayor parte de los adenocarcinomas esofágicos corresponden a adenocarcinomas cardiales gástricos que invaden el esófago distal. Sin embargo en algunas publicaciones, lo frecuente es el adenocarcinoma primario originado en esófago de Barrett y localizado en el tercio inferior. El tumor aparece en hombres adultos, blancos, en la 6ta a 7a década, fumadores, con alto consumo de alcohol y con historia de reflujo gastroesofágico.

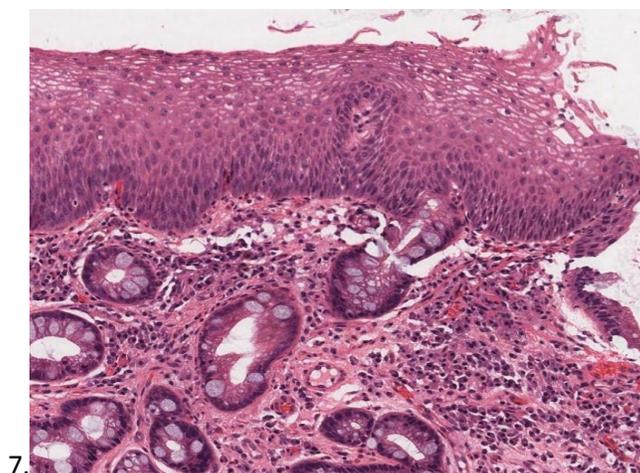
Macroscópicamente se usan las mismas clasificaciones que para el carcinoma gástrico, la de Borrmann para el avanzado y la Japonesa para el incipiente. Histologicamente la mayor parte corresponde a adenocarcinomas de tipo intestinal o diferenciado (figuras N°6 y N°7). Casos de carcinoma mucinoso y carcinoma de células en anillo han sido descritos.



La diseminación vía linfática es frecuente, de allí que se sugiera en la cirugía dejar un margen libre de al menos 5 cm. El pronóstico está dado por la profundidad de invasión (intramucoso y submucoso 85% sobrevida a 5 años, versus muscular propia y adventicia 45 y 15% respectivamente a 5 años. Por otro lado, las metástasis nodales y el estado de los márgenes quirúrgicos son importantes. Los rangos globales de sobrevida son cercanos a 20% a los 5 años.

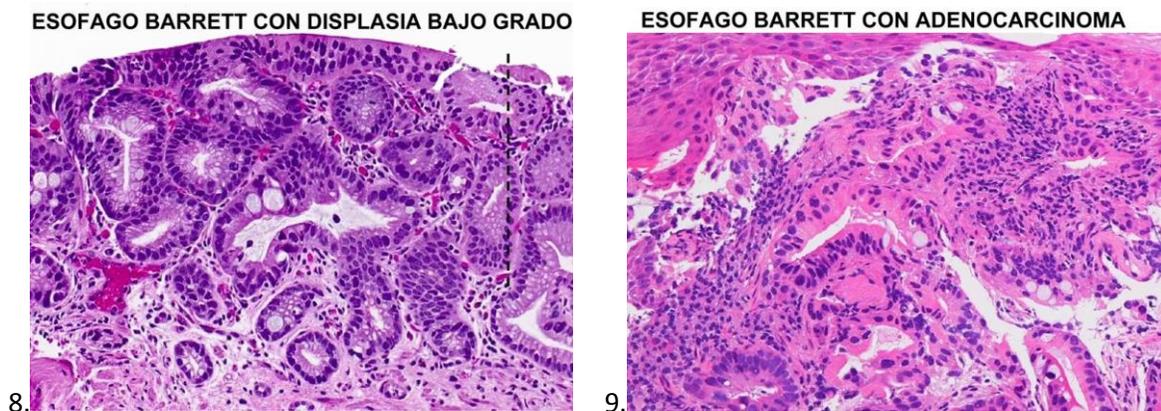
**Adenocarcinoma de la unión gastroesofágica:** Algunos proponen origen esofágico cuando el tumor se localiza en el esófago distal o cuando su centro se encuentra 2-3 cm sobre la unión gastroesofágica. Muchos de estos tumores se asocian a esófago de Barrett, usualmente de segmento corto, lo que indicaría origen esofágico. A veces no se puede hacer la distinción. Hay una tendencia actual a considerar los tumores de esta zona como una sola entidad. Este tumor muestra un constante aumento, en hombres blancos, asociado a reflujo, con características histológicas y conducta biológica similares.

**ESOFAGO DE BARRETT:** Indica la presencia en mucosa esofágica de epitelio glandular con metaplasia intestinal y células caliciformes. Estas células contienen mucinas ácidas con predominio de sialomucinas y son fuertemente positivas a la tinción Alcian blue pH 2.5 (figura N°8).



Actualmente, como criterio histopatológico se considera diagnóstico de Barrett cualquier foco de metaplasia intestinal con células caliciformes encontrada en el esófago distal sin considerar a qué distancia se encuentra sobre la línea Z.

Es una condición adquirida secundaria a reflujo gastroesofágico y es predisponente al desarrollo de adenocarcinoma vía secuencia metaplasia-displasia-carcinoma (figuras N°8 y N°9). La presencia de displasia epitelial es un desafío diagnóstico y en este grupo ocurre dispersión en cuanto su clasificación microscópica. En general hay un buen acuerdo entre patólogos en la evaluación de las displasia de alto grado. En las alteraciones de bajo grado o lesiones reactivas hay gran dispersión. En este grupo la citometría de flujo parece separar mejor las lesiones displásicas de bajo grado de las alteraciones reactivas, especialmente considerando la aneuploidía y fase S. Alteraciones inmunohistoquímicas como la sobreexpresión de p53 y Cerb-B2 y la expresión de Ki-67, parecen aportar criterios pronósticos a la displasia como factor de riesgo de carcinoma.



**Carcinosarcoma:** Corresponde a un neoplasma polipoídeo en general del tercio medio. Tiene histología bifásica con un componente de carcinoma superficial en el cuello del tumor y un componente fusocelular sarcomatoso incluyendo en casos áreas de fibro, condro, osteo y de rdbomiosarcoma. El pronóstico sería mejor ya que como es polipoídeo produce síntomas tempranos, pero estadío a estadío es pronóstico es algo semejante al del carcinoma escamoso con un porcentaje de 30% de metástasis nodales.

**Carcinoma Anaplásico:** Es un neoplasma muy agresivo semejante a la contrapartida pulmonar. Frecuente en hombres y en la sexta década. La sobrevida es muy pobre. Al microscopio el tumor esta formado por células pequeñas redondeadas hiper cromáticas, con mitosis y necrosis importante. La inmunohistoquímica revela diferenciación neuroendocrina.

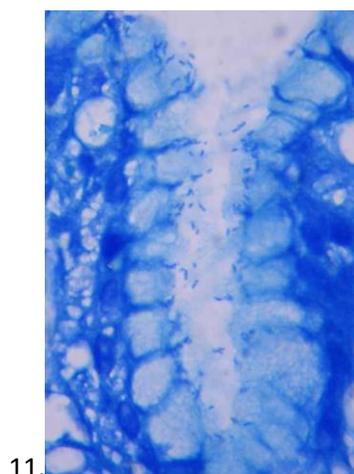
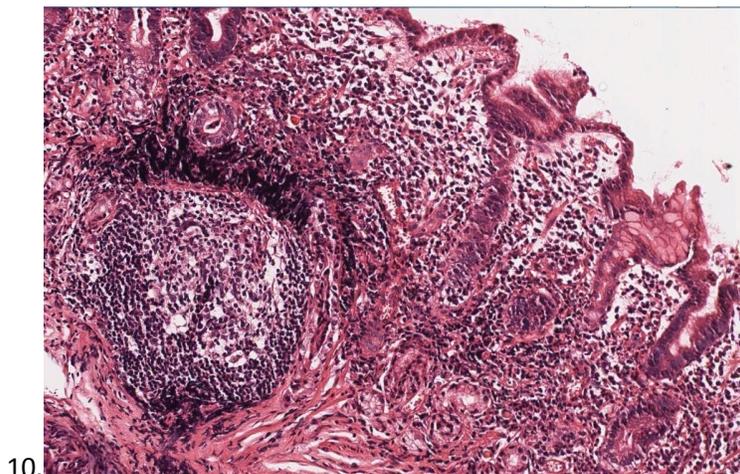
## ESTOMAGO

**Gastritis por Helicobacter Pylori ( HP ):**  Es la causa más frecuente de gastritis crónica. En pacientes de países desarrollados se observa compromiso difuso y superficial del antro (DAG: diffuse antral gastritis). Suele asociarse a úlcera duodenal por aumento del ácido basal y respuesta aumentada de las células parietales. En países subdesarrollados se produce gastritis atrófica ( MAG: multifocal

atrophic gastritis), de distribución salpicada y con compromiso del antro y el fondo gástrico. En esta forma el helicobacter tiene distribución irregular y con clara asociación a úlcera gástrica y carcinoma gástrico diferenciado. No parecen claras las diferencias geográficas y tal vez se deban a la edad muy precoz de adquisición de la infección en la forma MAG junto a factores dietarios.

Al microscopio se ve infiltrado inflamatorio de linfocitos, plasmacélulas y neutrófilos en todo el espesor de la mucosa. Hay folículos linfáticos hiperplásicos en la parte profunda de la mucosa. El infiltrado de neutrófilos indica actividad de la gastritis y generalmente se localizan en los cuellos glandulares. El epitelio revela cambios degenerativos que van desde la depleción de mucus foveolar hasta las microerosiones. La infección tiene una etapa aguda que pasa desapercibida y compromete todo el estómago con abundante exudado de neutrófilos. Luego la infección remite dejando sólo gastritis antral. Esta infección permanece por años produciendo el cuadro de gastritis crónica descrito (figuras N°10).

Los HP, que son bacterias curvadas espirales, se ven sobre el mucus foveolar, unidas al epitelio y en la vecindad de las uniones intercelulares. Esta localización lo protege del ácido y permite que enzimas como ureasa y catalasa lesionen el epitelio. Son fácilmente distinguibles con tinción clásica de H&E o con tinciones especiales. Estas últimas deberían usarse en el control de tratamiento. Existen formas cocoides inactivas que pueden ser confundidas con otras bacterias, lo que obliga a tinciones especiales para su identificación, tales como: Tinción Giemsa (figura N°11), microscopía electrónica de barrido (figura N°12), y de microscopía electrónica de transmisión (figura N°13).





12.



13.

La erradicación del HP trae consigo la desaparición de la actividad inflamatoria neutrofílica en primer término, luego la desaparición de los linfocitos y plasmacélulas y finalmente la desaparición de los folículos linfáticos.

Hay clara asociación del HP con el adenocarcinoma diferenciado (intestinal gástrico) vía secuencia gastritis multifocal atrófica-metaplasia intestinal-displasia-carcinoma. Recientemente se ha sugerido que también el tipo indiferenciado está relacionado. También es definitiva la relación HP-hiperplasia linfoide-Maltoma. La erradicación del HP produce desaparición de los folículos linfáticos y desaparición de algunos MALTomas pero sólo de formas macroscópicas incipientes. Las grandes lesiones ulceradas o infiltrantes difusas muestran otro comportamiento.

**Gastritis crónica autoinmune:** Poco frecuente. Tiene base inmunológica. Se encuentran anticuerpos anti célula parietal y para factor intrínseco. Compromete el fondo y cuerpo gástrico (gastritis proximal). El compromiso antral está ausente o es mínimo. Es insidiosa sin episodios agudos de importancia. Hay destrucción específica de células parietales, lo que produce reducción significativa de la secreción de ácido cursando con hipo o aclorhidria. Las células G del antro reaccionan aumentando la producción de gastrina (gastrinemia alta), se produce hiperplasia endocrina en la base de las glándulas, micronidos neuroendocrinos y aparición de tumores carcinoides múltiples. En etapa tardía se produce gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal.

**Gastropatía química:** Es frecuente en sitios donde la infección por HP es baja ya que se la puede identificar con mayor facilidad. La infección concurrente de HP no permite categorizarla ya que se mezclan las alteraciones. Clásicamente se ve hiperplasia foveolar, hiperplasia de miocélulas en el corion propio y ausencia o muy poco exudado inflamatorio. Hay depleción del mucus, tortuosidad en los cuellos glandulares e hiperchromasia en las células epiteliales. Estas alteraciones se producen por el marcado recambio celular foveolar. Se asocia a reflujo biliar y uso de antiinflamatorios no esteroideos entre otras causas.

**Gastritis cardial (Carditis):** Las controversias en este tópico se producen por la dificultad de delimitar la unión gastroesofágica normal. Por criterio anatómico puro, la unión GE se encuentra donde el esófago tubular se transforma en estómago sacular. La unión escamocolumnar, que es fácil de definir en la endoscopía, puede coincidir pero también puede estar hasta 3 cm hacia proximal. Por histología se puede decir el tipo de mucosa pero no donde está el límite real. Los cambios histológicos pueden ser de DAG o MAG. En este momento se considera que la inflamación de la mucosa cardial intragástrica se debe al HP y que la inflamación de la mucosa cardial intraesofágica se debe al reflujo GE.

**Gastritis Linfocítica:** Se pensaba que era una forma especial de gastritis usualmente con imagen de gastritis varioliforme a la endoscopía aunque no exclusiva. Se ha visto que es una respuesta algo particular de la mucosa gástrica. SE observa infiltrado de linfocitos en el corion propio y lo más importante intraepiteliales. El criterio es un mínimo 25 linfocitos x 100 células epiteliales. Estos linfocitos son de tipo T. Esta forma particular de gastritis se considera en primer lugar asociada a HP y en menos casos a enfermedad celíaca y aún a enfermedad de Crohn.

**Gastritis aguda erosiva y flegmonosa:** La erosión es la pérdida de continuidad de la mucosa que no sobrepasa las muscularis mucosae. La forma más grave es la gastritis aguda hemorrágica con múltiples erosiones cubiertas por detritus, exudado y rodeadas de mucosa hemorrágica. Los grados menores muestran erosiones aisladas rodeadas de mucosa normal. La producen drogas como aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos, sepsis, stress, hipoxia y sondas nasogástricas.

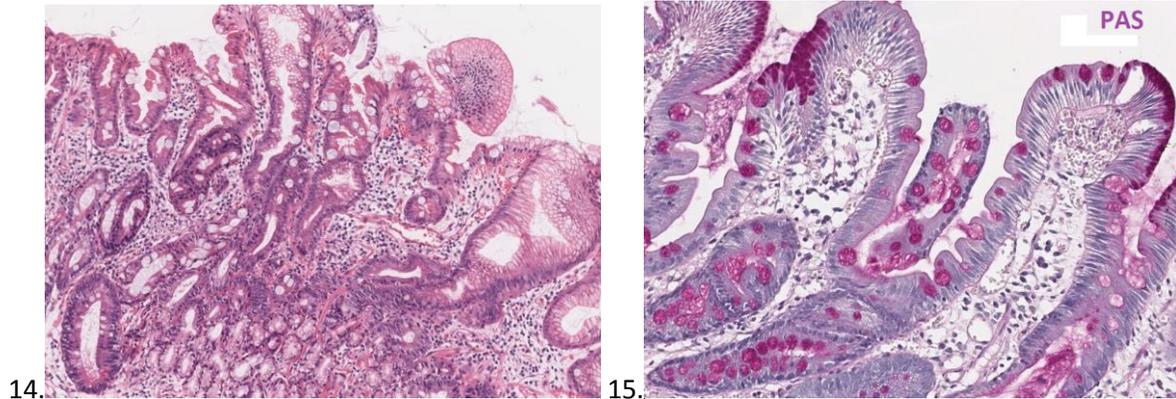
La gastritis flegmonosa se produce por la entrada de varios agentes bacterianos hacia la submucosa. La mucosa puede aparecer poco comprometida lo que hace muy difícil el diagnóstico. Estafilococo tipo A, E Coli y Hemophilus Influenzae pueden producir inflamación aguda con pneumatosis gástrica.

**Úlcera Péptica:** Macroscopicamente muestran un borde regular, una entrada abrupta y una salida suave hacia distal y no amputan pliegues. Siguen un ciclo de cicatrización definido. Microscopicamente tienen tres capas: necrosis fibrinoídea con exudado inflamatorio, tejido de granulación y tejido fibroso en la profundidad.

Debido a la alta frecuencia de carcinoma gástrico en nuestro medio deben ser cuidadosamente biopsiadas. Una úlcera péptica es semejante a un incipiente tipo III. Se sugiere un mínimo de 8 fragmentos endoscópicos para lograr un diagnóstico seguro. Por esta razón la biopsia debe incluir los bordes de la lesión y no pura necrosis o tejido de granulación. Las atipias regenerativas que se ven en el proceso de cicatrización de la úlcera péptica y que ocurren a nivel glandular, pueden dificultar y aún equivocar el diagnóstico con carcinoma.

**Metaplasia intestinal:** Es el cambio fenotípico y bioquímico desde mucosa gástrica a mucosa intestinal (figuras N°14 y N°15). Es frecuente en nuestra población. Desde el antro asciende por curvatura menor hacia el cardias y desde la curvadura menor hacia la curvadura mayor con progresión hacia proximal en un patrón abierto o cerrado. Tiene una forma Completa: el epitelio metaplásico alcanza una diferenciación completa con presencia de células caliciformes, enterocitos metaplásicos con ribete de absorción y células neuroendocrinas. En la metaplasia incompleta hay células mucoproducidas pero sin alcanzar la forma caliciforme y tampoco se aprecia un buen ribete de absorción en los enterocitos. El cambio metaplásico incluye la

histoarquitectura de la glándula transformándose en una estructura de perfil recto. Bioquímicamente y estructuralmente, cuando el proceso se asemeja a la mucosa del intestino delgado se producen sialomucinas y cuando se asemeja a la mucosa del intestino grueso, sulfomucinas. Se ha visto una asociación entre la metaplasia intestinal incompleta con producción de sulfomucinas y con mucosa de aspecto colónico con la aparición de carcinoma gástrico, pero esta asociación es baja, lo que no ha permitido su uso en programas de detección masiva.



### CARCINOMA GASTRICO

Nuestro país tiene una alta incidencia y mortalidad por este tumor. En todo el mundo y desde la mitad del siglo pasado se ve un descenso continuo en su incidencia, especialmente en la forma de carcinoma diferenciado, lo que es atribuido a la mejor preservación de los alimentos. Sin embargo continúa como el segundo cáncer mas frecuente en todo el mundo con una sobrevida global de 20% a cinco años. Factores como metaplasia intestinal incompleta, gastritis crónica multifocal atrófica y Helicobacter Pylori han sido involucrados. El carcinoma cardial, actualmente en aumento, no revela asociación con Helicobacter y comparte la epidemiología con el esófago de Barrett. Los pacientes con gastrectomía parcial antigua tienen tres a cinco veces más riesgo. La anemia perniciosa y la gastritis hipertrófica a pliegues gigantes son también de riesgo. El adenoma también ha sido considerado con un potencial de 10% de malignización.

**Carcinoma Gástrico Incipiente:** Se trata de un carcinoma que invade la mucosa (m) y hasta la submucosa (sm), independiente de las metástasis ganglionares. El concepto de incipiente se relaciona con la oportunidad de aplicar una terapia curativa y no con la cronología del tumor. Los tumores que han invadido las capas más profundas se denominan carcinomas avanzados. Algunos llaman carcinoma intermedio al tumor que invade la capa muscular propia. En nuestro país los carcinomas incipientes son escasos. El diagnóstico y terapia en la mayor parte se hace en estadios avanzados. En Japón, los programas de detección masiva han logrado que un alto porcentaje de los cánceres gástricos se detecten en etapa temprana con cifras de sobrevida excelentes. Para el tumor m 98%, m con metástasis nodales 96%, sm 94%, sm con metástasis nodales 92% de sobrevida a los cinco años. Para el carcinoma avanzado el asunto es diferente. Hay cifras cercanas al 40% de irreseabilidad, sobrevida media incluyendo los casos con cirugía curativa que no supera el 20 % a los 5 años.

El carcinoma incipiente puede tener metástasis nodales. Menos de un 5% en tumores m y menos de 20% en tumores sm. Esto avala la propuesta Japonesa de hacer linfadenectomía resecaando las barreras ganglionares en una cirugía oncológica completa.

### Clasificación Macroscópica

Se trata que al mirar la lesión por la superficie, se pueda decir si es maligna y luego adelantar la profundidad de invasión y el tipo histológico. La ecoendoscopía a venido a reforzar el análisis de la lesión. Es importante familiarizarse con las formas incipientes, de otra forma, pasaran desapercibidas.

Para el tipo incipiente se usa la clasificación Japonesa (figura N°16):

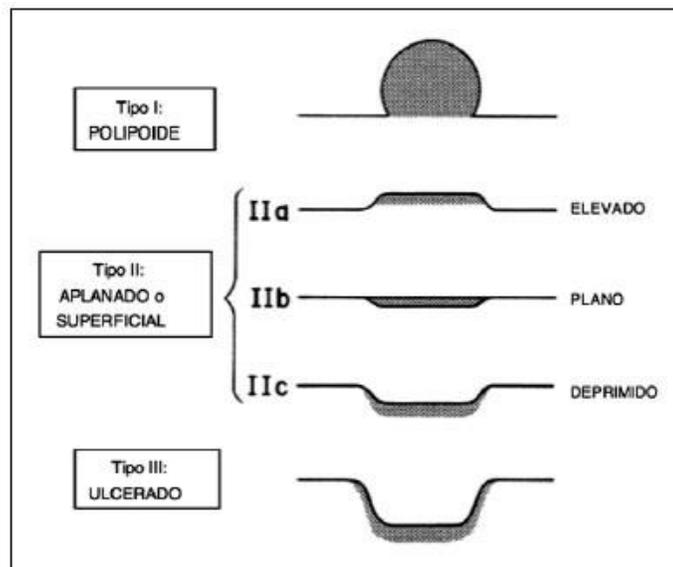
Tipo I polipoídeo (figuras N°17 y N°18).

Tipo IIa superficial elevado

Tipo IIb superficial plano

Tipo IIc superficial deprimido (figura N°19).

Tipo III excavado, similar a úlcera (figura N°20).



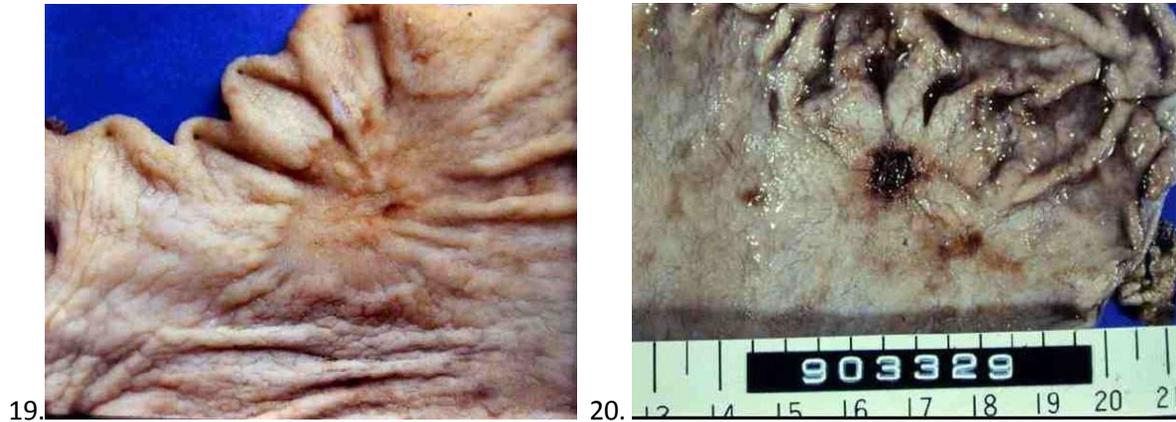
16.



17.

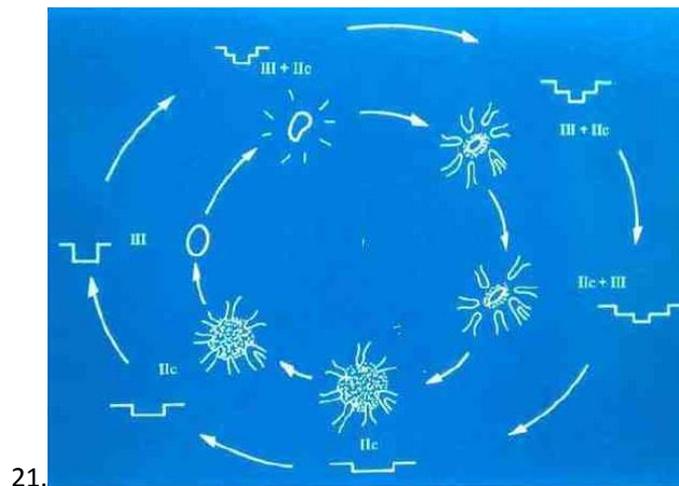


18.



Las formas elevadas tienden a mostrar tipo histológico diferenciado y las formas deprimidas o excavadas tipo histológico indiferenciado. Existen muchas formas mixtas en las que se usa primero el tipo predominante y luego en sumatoria el tipo secundario.

Ciclo Maligno del Carcinoma Incipiente: Una úlcera péptica es semejante al carcinoma incipiente tipo III y además el carcinoma incipiente tipo IIc puede tener un accidente péptico y transformarse en tipo III y luego reepitelizar cambiando nuevamente su forma siguiendo el llamado ciclo maligno (figura N°21). Por esta razón es obligación de biopsiar ampliamente la úlcera gástrica, especialmente sus bordes para descartar neoplasia.



21.

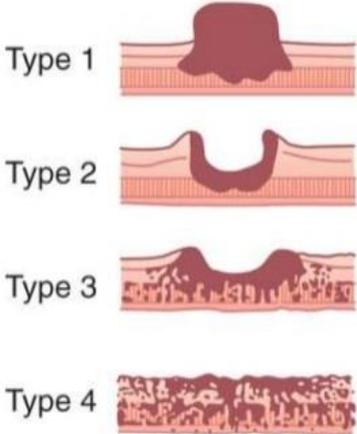
El carcinoma avanzado se clasifica macroscópicamente según Borrmann en 4 tipos (figura N°22):

- Tipo Borrmann I: exofítico (figura N°23).
- Tipo Borrmann II: ulcerado con bordes netos (figura N°24).
- Tipo Borrmann III: ulcerado con bordes infiltrados (figura N°25).
- Tipo Borrmann IV: infiltrativo difuso (figura N°26).

Se suele agregar el tipo V cuando no es posible clasificarlo en ninguno de los anteriores.

**Borrmann**

- ✓ **TIPO I:** Tumor polipoide o fungoide. Masas polipoideas que se proyectan hacia la luz gástrica.
- ✓ **TIPO II:** masas ulceradas con bordes sobresalientes y delimitados.
- ✓ **TIPO III:** Tumor ulcerado infiltrante.
- ✓ **TIPO IV:** Difusamente infiltrativas (Linitis plástica)

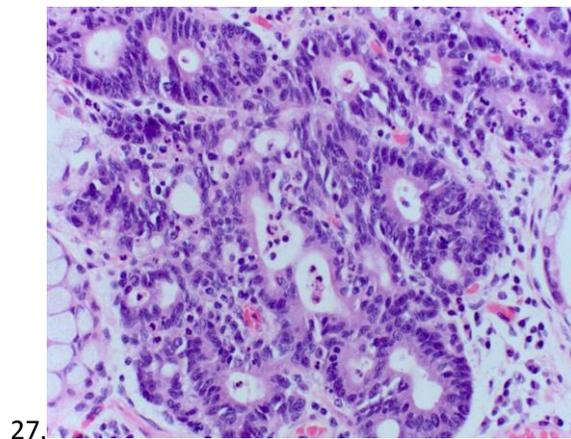


22.

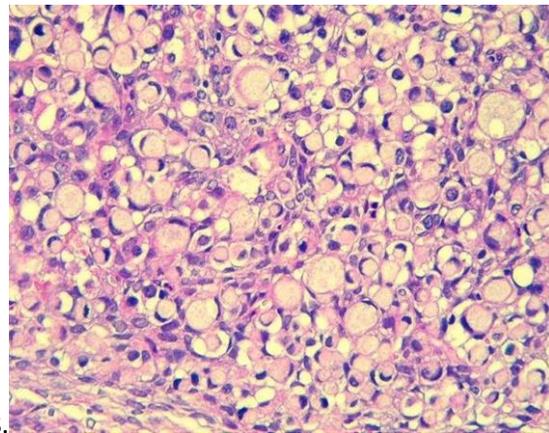


Clasificación Microscópica: Lo primero es determinar si el neoplasma es un carcinoma u otro tumor como linfoma o sarcoma, lo que es relativamente fácil de hacer si el tumor muestra diferenciación glandular: túbulos, papilas, formas mucinosas, células en anillo. Frente a tumores indiferenciados se usarán técnicas complementarias de inmunohistoquímica, las que en caso de carcinoma mostrarán positividad para citoqueratina. La gran mayoría son adenocarcinomas.

La clasificación del subtipo histológica ha sido muy debatida. La de la WHO separa en tubular, papilar, mucinoso, y de células en anillo. La de Laurén, que ha mostrado valor pronóstico, separa el carcinoma en dos grandes grupos: el tipo Carcinoma Intestinal o diferenciado que tiene estructuras histológicas glandulares definidas tubulares o papilares (figura N°27), frecuente en hombres viejos, asociado a metaplasia intestinal, metastiza frecuentemente al hígado, tiene formas macroscópicas polipoideas tipo Borrmann I o ulceradas tipo Borrmann II o III. El otro tipo es el Carcinoma Difuso o indiferenciado, característicamente el tipo de células en anillo de sello (figura N°28), más frecuente en mujeres jóvenes, no asociado a metaplasia intestinal, tiene mayor grado de diseminación especialmente a serosas y extrabdominal con formas infiltrativas Borrmann IV.

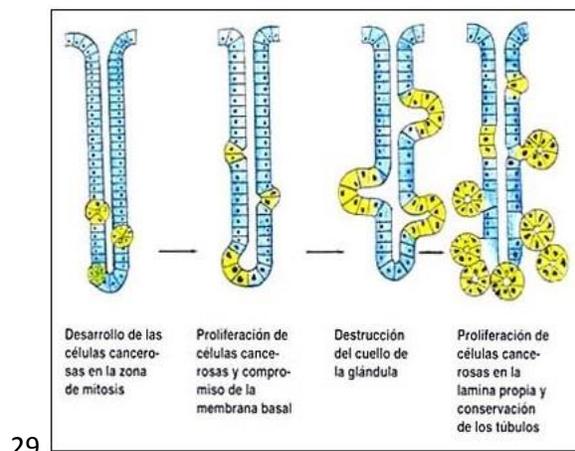


27.

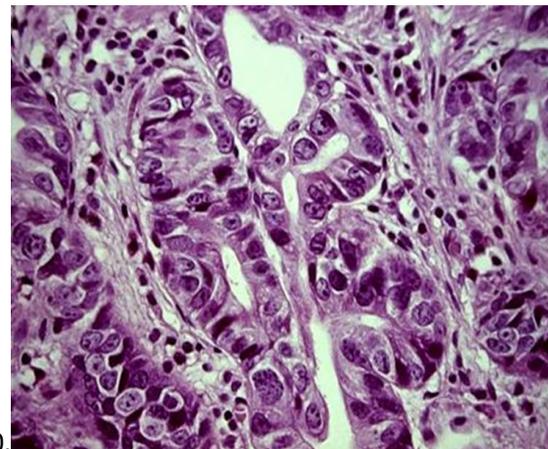


28.

Histogénesis: Se acepta que el tipo intestinal se origina de epitelio gástrico metaplásico vía secuencia displasia-carcinoma (figuras N°29 y N°30). De allí que la metaplasia intestinal especialmente incompleta sea considerada de riesgo para el desarrollo del tumor.

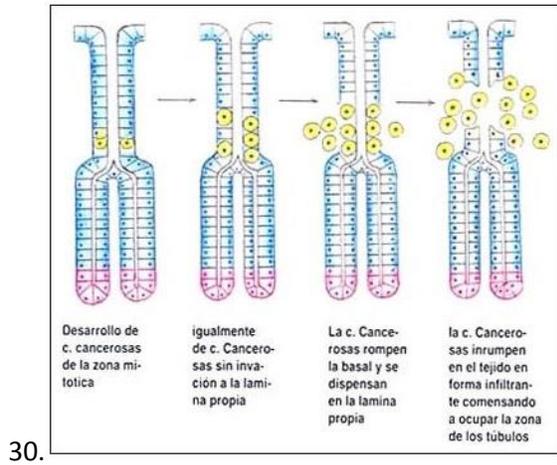


29.

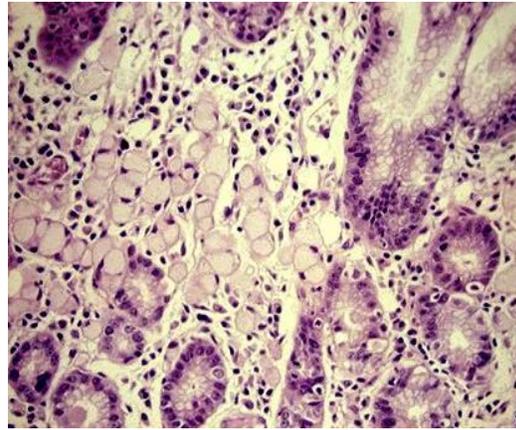


30.

Para el carcinoma difuso no se ha reconocido una condición previa, se origina de novo a partir de los cuellos glandulares de la mucosa propia (figuras N°30 y N°31).



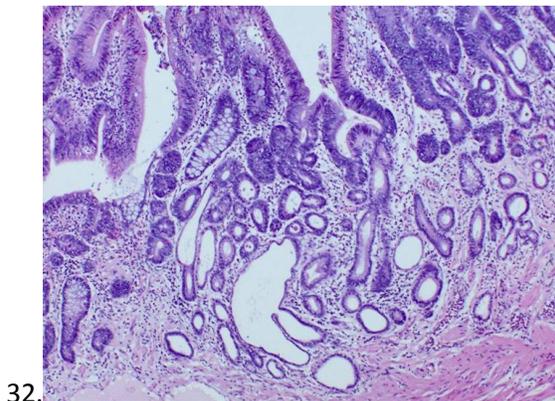
30.



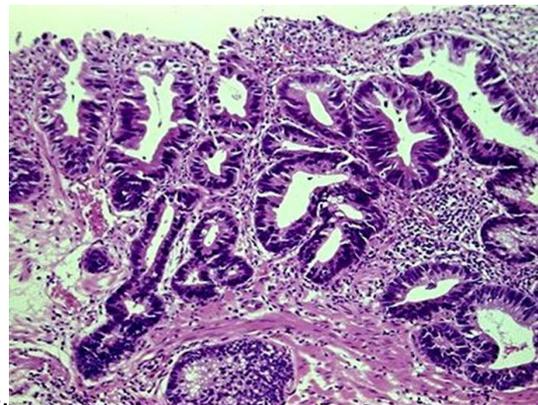
31.

Se acepta que el carcinoma gástrico tiene una curva bifásica de crecimiento. Inicialmente hay una curva rápida explicada por el origen del neoplasma en los cuellos glandulares lo que impide la pérdida de las células neoplásicas al lumen gástrico. Luego una fase lenta debido a que el neoplasma sale a la superficie con gran pérdida celular al lumen gástrico y finalmente una nueva fase rápida cuando el tumor se profundiza y la pérdida celular es menor. Estudios de cinética celular indican que la velocidad de tiempo G es semejante en las fases incipientes y avanzadas y la diferencia se establece en el tiempo de doblado de la población tumoral donde si hay diferencias debido a las condiciones locales del huésped, factores de proliferación del tumor mismo.

**DISPLASIA GASTRICA:** Término que se refiere a la presencia de atipía estructural y celular limitadas al epitelio gástrico. Son de importancia en la histogénesis del carcinoma. Hay varias propuestas entre las que destacan la Japonesa y la de Padova 2000. En general las agrupan en lesiones intraepiteliales de bajo grado, grado intermedio y de alto grado (figuras N°32 y N°33). Tal vez las de bajo grado puedan regresar y las de alto grado progresar. Al microscopio se ven glándulas adosadas entre sí, con alteraciones del perfil normal, alteraciones celulares manifestadas por mitosis típicas y atípicas, agrandamiento nuclear, hiper cromasia, nucléolos prominentes, despolarización y estratificación celular. La membrana basal se ve intacta y no hay signos de invasión al corion propio, lo que es en casos muy difícil de demostrar. Por esta razón, aceptando teóricamente que en algún momento hay un estado de adenocarcinoma in situ, no se usa el término y se pasa de un estado de displasia epitelial intensa o de alto grado al de carcinoma intramucoso donde se ve claramente la invasión al corion propio de la mucosa.



32.



33.

**POLIPOS GASTRICOS:** Se ha propuesto la clasificación macroscópica de Yamada. Esta los divide en cuatro grupos lo que permite anticipar la naturaleza de la lesión. Yamada I o II son más cercanos al adenoma o carcinoma. Yamada III o IV más cercanos al pólipo hiperplásico. Usualmente la superficie irregular, la erosión o ulceración son criterios que favorecen malignidad.

**Pólipo Hiperplásico-metaplásico:** Es el más frecuente. Corresponden a una reparación excesiva. No encierran riesgo de preneoplasia aunque hay algunos casos esporádicos descritos con carcinoma asociado. Muestran formas Yamada III o IV, se pueden erosionar y ser múltiples.

**Adenoma:** Son lesiones elevadas, de bordes lisos finos, estructura regular y superficie pálida. Muestran un 10% de transformación maligna, permaneciendo estables por mucho tiempo. La clasificación más reciente de las displasias de Padova, lo incluye como lesión de cuidado en la génesis de carcinoma. Marcadores como p53, p21, p27, ki67 y ciclina E aparecen como promisorios en revelar las lesiones de riesgo.

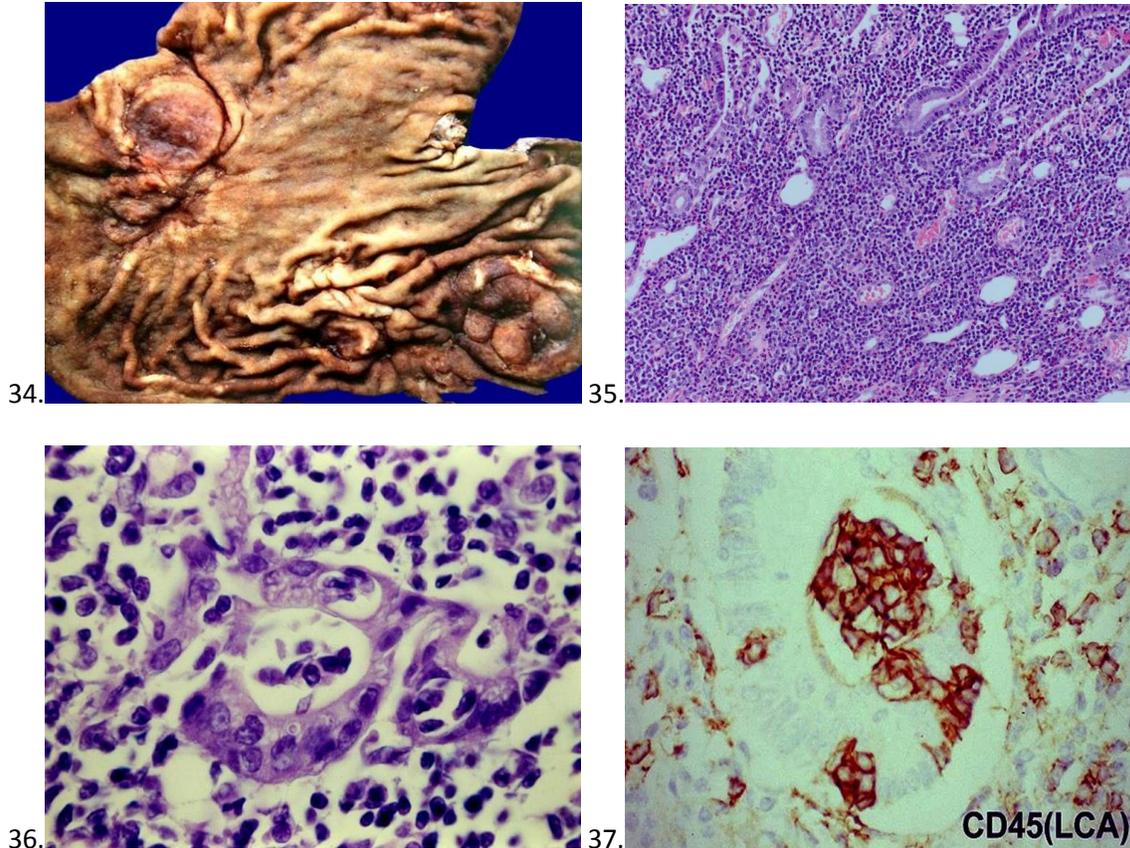
**Pólipo Hamartomatoso:** Suelen asociarse al síndrome de Peutz-Jeghers: mujeres jóvenes con manchas melánicas en la mucosa bucal o labial y presencia de pólipos hamartomatosos únicos o múltiples en el intestino delgado, intestino grueso y estómago. Además el síndrome se ha expandido al área ginecológica con asociación a neoplasia mucinosas del cuello uterino especialmente adenocarcinoma de desviación mínima y tumores ováricos mucinosos y de la cuerda sexual.

**LINFOMA GASTRICO:** Es poco frecuente. Aparece sobre la quinta década y sin predominio por sexos. Representa un 5% de las neoplasias gástricas pero corresponde a un 20% de los linfomas no-Hodgkin extranodales. Clínica, radiológica y endoscópicamente pueden semejar un carcinoma. Se consideran primarios cuando al momento de la presentación no existe compromiso hepático, esplénico, medular o ganglios linfáticos extramesentéricos. El compromiso de ganglios mesentéricos al momento del diagnóstico no invalida y es considerado como metástasis localizada.

El linfoma puede mostrar variadas formas macroscópicas que fluctúan desde polipoideas hasta ulceradas, formas difusas y a pliegues gigantes. También es posible observar lesiones que semejan al carcinoma incipiente. La presencia de lesiones gástricas múltiples sugiere linfoma (figura N°34). Un alto porcentaje corresponden a linfomas asociados al tejido linfático de las mucosas (MALTomas o linfomas de la zona marginal). Raramente puede tratarse de compromiso diseminado de un linfoma nodal. La infección por HP produce hiperplasia linfoide gástrica, la que es el substrato para la producción del linfoma. La mayor parte son de tipo B aunque raramente hay algunos de tipo T y también algunos linfomas del manto.

El MALToma muestra proliferación de células semejantes a los centrocitos (centrocitoides), formas monocitoides y formas de linfocitos pequeños monótonos que infiltran el estroma y también el epitelio produciendo una lesión linfoepitelial (figuras N°35, N°36 y N°37). Estos patrones corresponden a bajo grado y se ven en un 50% de los casos. Es posible encontrar una mezcla de patrones histológicos y también asociado con células grandes formando un patrón histológico mixto que se reconoce en un 20%. En otros casos (35%) se ve un patrón de células grandes de alto grado. El objetivo es demostrar monoclonalidad para cadenas kappa o lambda, especialmente en las lesiones de bajo grado, ya que la hiperplasia linfoide es el principal diagnóstico diferencial. Para este fin se aplican técnicas inmunohistoquímicas. La técnica de rearreglo de genes puede ser útil.

La expresión kappa lambda debe ser 10:1 para decir que la población linfática es monoclonal. No hay un marcador monoclonal específico de Maltoma. La microscopía convencional y la aplicación de un panel de marcadores como ciclina D1, Bcl-2 etc, son necesarios para descartar un compromiso por linfomas nodales o linfoma-leucemia linfática entre otros.

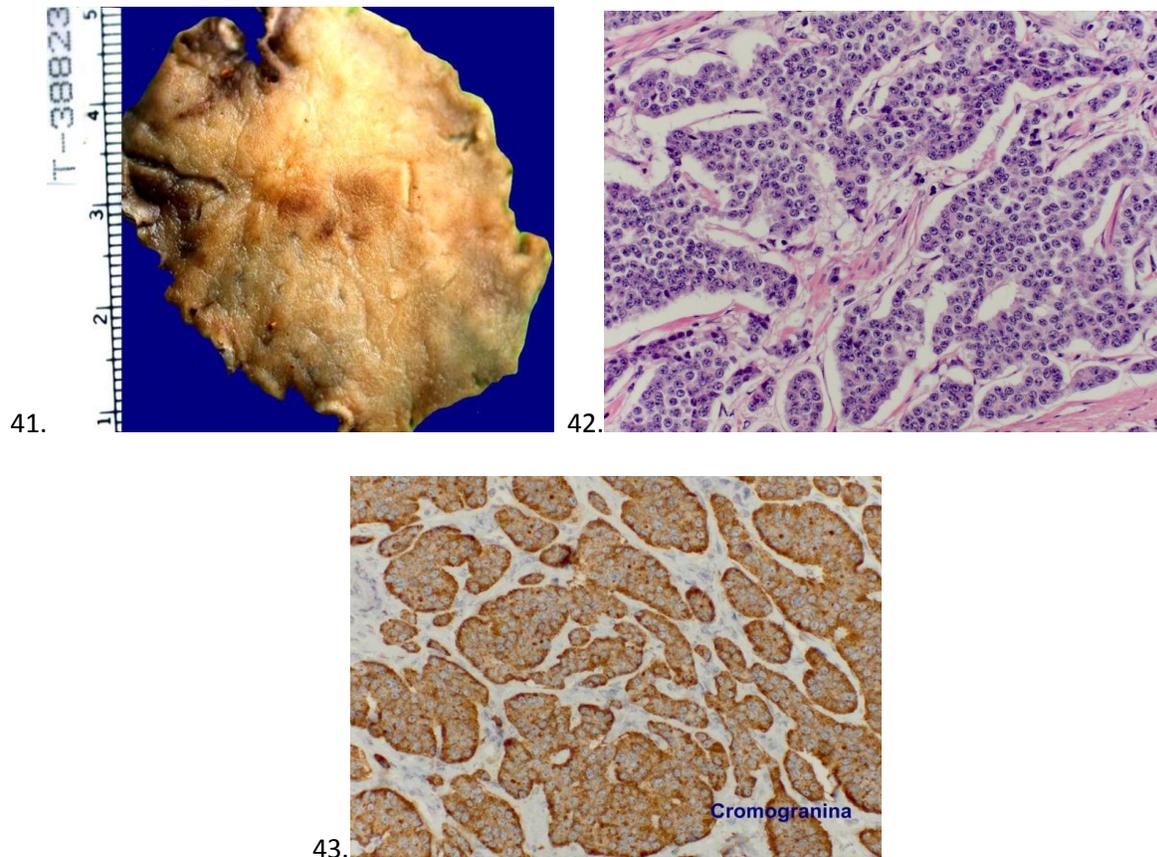


La erradicación del HP ha producido la regresión de algunos MALTomas en lesiones superficiales, pero las grandes lesiones ulceradas no se han visto beneficiadas. Se sabe que el HP no estimula directamente la célula linfomatosa sino que lo hace a través de IL-2 desde los linfocitos T adyacentes y además induce receptores para IL-2 en la superficie de la célula tumoral. No está claro si la regresión tumoral representa una curación o una supresión tumoral. Lo que se ve claro es que el HP tiene un rol de importancia en la génesis y progresión del MALToma, rol que se suprime con la erradicación de la bacteria. El pronóstico se correlaciona bien con el tipo histológico variando para el grado bajo, mixto y alto con cifras de 90, 73 y 56 % de supervivencia a 5 años respectivamente.

### TUMOR CARCINOIDE GASTRICO

Actualmente se los conoce como neoplasias neuroendocrinas bien diferenciadas. Las células G antrales son tróficas para las células enterocromafines del cuerpo gástrico generándose un feedback entre estas células. Estos tumores pueden ocurrir en asociados a tres condiciones. Una en el marco de una gastritis crónica autoinmune con atrofia-metaplasia intestinal y en este caso suelen ser múltiples y de pronóstico más favorable (figuras N°38 y N°40). En segunda instancia los

asociados al Zollinger Ellison y MEN I y en este caso el pronóstico depende de esos otros factores asociados. La tercera forma es la esporádica, usualmente tumores antrales solitarios, localmente infiltrativos y con metástasis hepáticas frecuentes. Para confirmación histológica se requiere estudio inmunohistoquímico siendo necesarios 2 marcadores positivos para diferenciación neuroendocrina, habitualmente cromogranina A y sinaptofisina (figuras 41 y 42).



### TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)

Son tumores probablemente derivados de la célula marcapaso gastrointestinal que se encuentran intercaladas entre los nervios autonómicos y las células musculares lisas para el control del peristaltismo intestinal (figuras N°44 y N°45). Estas células son positivas para el inmunomarcaje del protooncogene c-kit que codifica un receptor de tirosina-quinasa CD117 (figuras N°46 y N°47). Los GIST son mayoritariamente positivos para el c-kit, marcador que permite separar estos tumores, que son los más frecuentes, de tumores musculares lisos y neurales como leiomiomas y neurilemomas.

El punto óptimo para separar entre GIST benigno o maligno aún debe ser establecidos. Los estudios para este fin son controvertidos dependiendo de la significancia estadística uni o multivariable y al parecer de la edad y del sitio anatómico. Existe evidencia con buena correlación pronóstica y la supervivencia para: talla del tumor (> 5 cm), necrosis, índice mitótico (>5 x 10 campos mayores), índice de proliferación ki-67, la ploidía del DNA y la mutación del exon 11 del c-kit.

