

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
FACULTAD DE MEDICINA

*Cátedra de Anatomía Patológica*  
(Prof. F. Nogales)

CARCINOMA GASTRICO: APROXIMACION A SU REALIDAD BIOLÓGICA  
MEDIANTE UN ESTUDIO MORFOLOGICO, HISTOQUIMICO,  
INMUNOHISTOQUIMICO Y ULTRAELECTRUCTURAL DE 128 CASOS

*Memoria presentada en la Facultad de Medicina de Granada por el Licenciado D. José Javier López Caballero, para aspirar al Grado de Doctor.*

*Granada 23 de Julio de 1984*

# UNIVERSIDAD DE GRANADA

## ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

Curso de 19 83 a 19 84

Folio 155 vta

Número 302

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. José  
Javier Lopez Caballero....., el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente  
tema, que libremente había elegido: Carcinoma gástrico aproximación a su reali-  
dad biológica mediante un estudio morfológico, histológico, inmu-  
nohistológico y ultraestructural.....

Terminada la lectura y contestadas las objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal,  
este le calificó de SOBRESALIENTE "CUM LAUDE"

Granada 5 de Septiembre de 1984.

El Secretario del Tribunal,

EL PRESIDENTE,



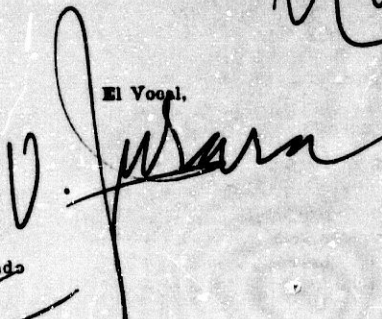
El Vocal,



El Vocal,

El Vocal,





Firma del Graduando



INVESTIDURA..

En el día de la fecha se ha conferido a D. ....  
.....el Grado de Doctor en la Facultad de .....  
conforme a lo prevenido en las disposiciones vigentes.

Granada.....de.....de 19.....

EL DECANO,

CERTIFICO: Que el Acta que antecede concuerda con la del expediente del interesado remitida  
a la Secretaría de la Universidad.

Granada.....de.....de 19.....

El Catedrático Secretario,

V.º B.º  
EL DECANO,

DON FRANCISCO NOGALES FERNANDEZ, CATEDRATICO DE ANATOMIA PATOLOGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA, y  
DON JOSE ANEIROS CACHAZA, PROFESOR TITULAR DE ANATOMIA PATOLOGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA

CERTIFICAN:

Que DON JOSE JAVIER LOPEZ CABALLERO, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de Granada, ha realizado bajo nuestra dirección, durante los cursos académicos 1981-82, 1982-83 y 1983-84, los trabajos de investigación de su Tesis Doctoral titulada "CARCINOMA GASTRICO: APROXIMACION A SU REALIDAD BIOLOGICA MEDIANTE UN ESTUDIO MORFOLOGICO, HISTOQUIMICO, INMUNOHISTOQUIMICO Y ULTRAESTRUCTURAL DE 128 CASOS", y que este trabajo reúne las condiciones necesarias para su presentación a la consideración del Tribunal para la obtención del título de Doctor.

Para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes firmamos el presente en Granada a 23 de Julio de 1984.

Prof. Dr. F. Nogales

Prof. Dr. J. Aneiros

**AGRADECIMIENTOS:**

*A todos aquellos que han compartido los momentos de esfuerzo e ilusión, de desaliento y pérdida de los horizontes, pero que mantuvieron su fe en nuestro trabajo.*

**GRACIAS,**

**JOSE JAVIER LOPEZ CABALLERO**

INDICE

INTRODUCCION

CINETICA CELULAR

POBLACIONES CELULARES DE LA MUCOSA GASTRICA .....	1
RENOVACION CELULAR .....	7
REPARACION Y DINAMICA CELULAR EN LA MUCOSA GASTRICA LESIONADA .....	11
CINETICA CELULAR Y GENESIS DEL CARCINOMA GASTRICO .....	15

METAPLASIA INTESTINAL

PAPEL DE LA METAPLASIA INTESTINAL EN LA GENESIS DEL CANCER GASTRICO .....	19
METAPLASIA Y CANCER .....	21
CINETICA Y BIOLOGIA CELULAR DE LA METAPLASIA INTESTINAL.	23
OTRAS CONDICIONES PRECANCEROSAS .....	29

HISTOQUIMICA

HISTOQUIMICA DE LA MUCOSA GASTRICA NORMAL .....	31
HISTOQUIMICA DE LA METAPLASIA INTESTINAL .....	31
HISTOQUIMICA DEL CARCINOMA GASTRICO .....	36
PAPEL DE LA HISTOQUIMICA EN LA CLASIFICACION DEL CARCINOMA GASTRICO .....	40

INMUNOHISTOQUIMICA

INTRODUCCION .....	42
ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO .....	44
ALFA FETOPROTEINA .....	52
GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA .....	56
INMUNOGLOBULINA A .....	61
ALFA-1-ANTITRIPSINA .....	68
LISOZYMA O MURAMIDASA .....	70

ULTRAESTRUCTURA	
ULTRAESTRUCTURA DE LA MUCOSA GASTRICA .....	73
ULTRAESTRUCTURA DEL CARCINOMA GASTRICO .....	88
APLICACION DE LA MICROSCOPIA ELECTRONICA EN LA CLASIFICACION DEL CARCINOMA GASTRICO .....	95
CLASIFICACION	
CRITERIOS DE CLASIFICACION DEL CARCINOMA GASTRICO .....	98
CLASIFICACION DE LAUREN .....	99
CLASIFICACION DE MING .....	105
CLASIFICACION DE MULLIGAN-REMBER .....	111
CLASIFICACION TNM PARA EL CARCINOMA GASTRICO .....	121
CLASIFICACION DE GRUNDMANN Y SCHLAKE .....	123
PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO .....	127
MATERIAL Y METODOS	
CASUISTICA .....	130
PROTOCOLO DE ESTUDIO .....	131
PROSECCION Y MACROSCOPIA .....	134
MICROSCOPIA OPTICA .....	135
MICROSCOPIA ELECTRONICA .....	137
METODOLOGIA TECNICA	
TECNICAS HISTOQUIMICAS PARA MUCOSUBSTANCIAS .....	138
TECNICA PARA EL ESTUDIO DE LA ARGIROFILIA .....	143
TECNICA PARA LA DEMOSTRACION DE FIBRAS DE RETICULINA ..	144
TECNICAS INMUNOHISTOQUIMICAS .....	146
METODO ESTADISTICO .....	150
RESULTADOS	
CASUISTICA .....	151
DISTRIBUCION EN RELACION AL SEXO .....	152
DISTRIBUCION EN RELACION CON LA EDAD .....	153

CASUISTICA SELECCIONADA EN EL PRESENTE ESTUDIO .....	156
CARACTERISTICAS TOPOGRAFICAS Y MACROSCOPICAS	
LOCALIZACION .....	157
ASPECTO MACROSCOPICO .....	158
INFLUENCIA DE LA LOCALIZACION EN EL ASPECTO MACROSCOPICO .....	159
CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS	
TIPO HISTOLOGICO .....	160
CRECIMIENTO: CLASIFICACION DE MING .....	163
INVASION VASCULO-NERVIOSA .....	164
METAPLASIA INTESTINAL .....	165
REACCION INFLAMATORIA .....	170
REACCION DESMOPLASICA .....	172
NECROSIS TUMORAL .....	172
METASTASIS GANGLIONARES .....	173
TIPO HISTOPATOLOGICO DEL TUMOR METASTASICO .....	173
ESTADIO	
CLASIFICACION DE DUKES .....	174
CLASIFICACION DE GUTTMAN .....	174
ESTADIO SEGUN EL SISTEMA TNM .....	175
CLASIFICACION	
CLASIFICACION DE MULLIGAN-REMBER .....	179
CARCINOMA DE CELULAS INTESTINALES .....	179
CARCINOMA DE CELULAS CLANDULARES PILORO-CARDIALES .....	182
CARCINOMA DE CELULAS MUCOSAS .....	185
TUMORES INCLASIFICABLES .....	187
TUMORES DE DIFERENCIACION MIXTA .....	190
CLASIFICACION DE LAUREN .....	190
CARCINOMA DE TIPO INTESTINAL .....	191
CARCINOMA DE TIPO DIFUSO .....	193

COMPORTAMIENTO HISTOQUIMICO	
MUCOSUBSTANCIAS CON VIC-GLICOLES .....	198
MUCOSUBSTANCIAS ACIDAS .....	199
IMAGENES HISTOQUIMICAS DE LA MUCOSA GASTRICA NO	
METAPLASICA EN VECINDAD A TUMORES .....	207
DIFERENCIACION ARGIROFILO .....	208
COMPORTAMIENTO INMUNOHISTOQUIMICO	
ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO .....	209
ALFA FETOPROTEINA .....	212
ALFA-1-ANTITRIPSINA .....	213
LISOZYMA O MURAMIDASA .....	214
INMUNOGLOBULINA A .....	216
SUBUNIDAD BETA DE LA GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA ....	219
COMPORTAMIENTO ULTRAESTRUCTURAL	
CITOLOGIA ULTRAESTRUCTURAL EN EL CARCINOMA GASTRICO ....	221
CELULAS MUCOSAS .....	222
CELULAS NO MUCOSAS .....	225
CELULAS CON MICROQUISTES INTRACITOPLASMICOS .....	226
CELULAS CON GRANULOS DENSOS SECRETORES .....	228
CELULAS INDIFERENCIADAS .....	228
PATRONES ARQUITECTURALES ULTRAMICROSCOPICOS EN EL	
CARCINOMA GASTRICO	
PATRON GLANDULAR .....	229
TIPOS GLANDULARES .....	229
FENOMENOS DE SECRECION .....	231
PATRON SOLIDO .....	232
ESTROMA TUMORAL .....	232
DISCUSION .....	234
VALORACION DE LA CLASIFICACION DE LAUREN .....	236



VALORACION DE LA CLASIFICACION DE MULLIGAN-REMBER .....	240
VALORACION DE LA CLASIFICACION DE MING .....	246
DISCUSION GENERAL AL PROBLEMA DE LAS CLASIFICACIONES ...	249
APORTACIONES HISTOQUIMICAS AL CONOCIMIENTO DEL CARCINOMA GASTRICO .....	250
COMPORTAMIENTO INMUNOHISTOQUIMICO .....	268
ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO .....	268
ALFA FETOPROTEINA .....	270
SUBUNIDAD BETA DE LA GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA ...	271
ALFA-1-ANTITRIPSINA .....	273
MURAMIDASA .....	274
INMUNOGLOBULINA A .....	275
APORTACIONES DE LA MICROSCOPIA ELECTRONICA AL CONOCIMIENTO DEL CARCINOMA GASTRICO .....	277
EPILOGO: A MODO DE HIPOTESIS .....	283
CONCLUSIONES .....	287
BIBLIOGRAFIA .....	288

..."Nosotros, que sabemos cómo un organismo puede fabricar moléculas (incluso muy grandes moléculas) con gran precisión, aunque la mayor de ellas sea tan pequeña que no se pueda ver con un microscopio de alta resolución; todavía no sabemos cómo se hace una flor, o un ojo, siendo todos ellos apreciables a simple vista..."

-Francis Crick-

Codescubridor de la doble hélice de DNA.

CINETICA CELULAR

POBLACIONES CELULARES DE LA MUCOSA GASTRICA  
ARQUITECTURA GENERAL. (BLOOM y FAWCETT, 1978).

La mucosa gástrica aparece conformando unos pliegues entre los que se constituyen invaginaciones o foveolas gástricas.

En el fondo de estas foveolas se abren una gran multitud de glándulas gástricas.

El epitelio, que recubre tanto a las glándulas como a la superficie libre de la mucosa entre ellas, presenta en todas partes la misma estructura. Sin embargo, según las diferencias entre la población celular de las glándulas, pueden distinguirse tres regiones en el estómago.

La primera de ellas, que forma una estrecha zona anular alrededor del cardias se denomina zona cardial y contiene las glándulas cardiales.

La segunda zona comprende el cuerpo del estómago y contiene las glándulas gástricas propiamente dichas, glándulas fúndicas u oxínticas.

La tercera parte, que es la región pilórica, ocupa el último tercio del estómago, estando caracterizada por la presencia de las glándulas pilóricas.

Hay que hacer constar que estas zonas no se hallan delimitadas con precisión y que, a lo largo de la línea de separación entre ellas las glándulas de una región se entremezclan con las de la región contigua.

## EL EPITELIO DE SUPERFICIE

Las foveolas gástricas y las crestas entre ellas están cubiertas de un epitelio cilíndrico alto, de 20 a 40  $\mu$ . En la región del cardias este epitelio aparece bruscamente debajo del borde suprayacente del epitelio pavimentoso estratificado del esófago. En el píloro queda reemplazado por epitelio intestinal.

El polo apical de estas células de la superficie libre aparece ocupado por gránulos de un tipo peculiar de mucosubstancia, que al ser liberados, dan origen a la capa de moco que lubrica la superficie de la mucosa gástrica.

En la zona de las foveolas los gránulos se vuelven relativamente más escasos a medida que se profundiza y, en el fondo solo forman una capa delgada inmediatamente por debajo de la superficie celular. Las células de este tipo se continúan con el cuello de las glándulas gástricas.

## GLANDULAS GASTRICAS

De los tres tipos de glándulas que se encuentran en la mucosa gástrica, (cardiales, fúndicas u oxínticas y pilóricas), las fúndicas se encuentran por toda la extensión del cuerpo del estómago y son las que contribuyen principalmente a la secreción del jugo gástrico. Se hallan orientadas perpendicularmente a la superficie de la mucosa y se extienden por todo su espesor, apreciándose íntimamente adosadas entre sí. Una o varias de es-

tas glándulas se abren a través de una ligera constricción en el fondo de cada foveola.

El fondo ciego de cada glándula está ligeramente ensanchado y curvado y, algunas veces, se divide en dos o tres ramas.

Las glándulas gástricas se componen de cuatro tipos de células: 1) Células principales o zimógenas; 2) Parietales u oxínticas; 3) Células mucosas del cuello y 4) Células endocrinas, de las que nos ocuparemos ahora desde el punto de vista de la microscopia óptica, dejando para el capítulo último su descripción ultraestructural.

#### CELULAS PRINCIPALES (CELULAS ZIMOGENAS)

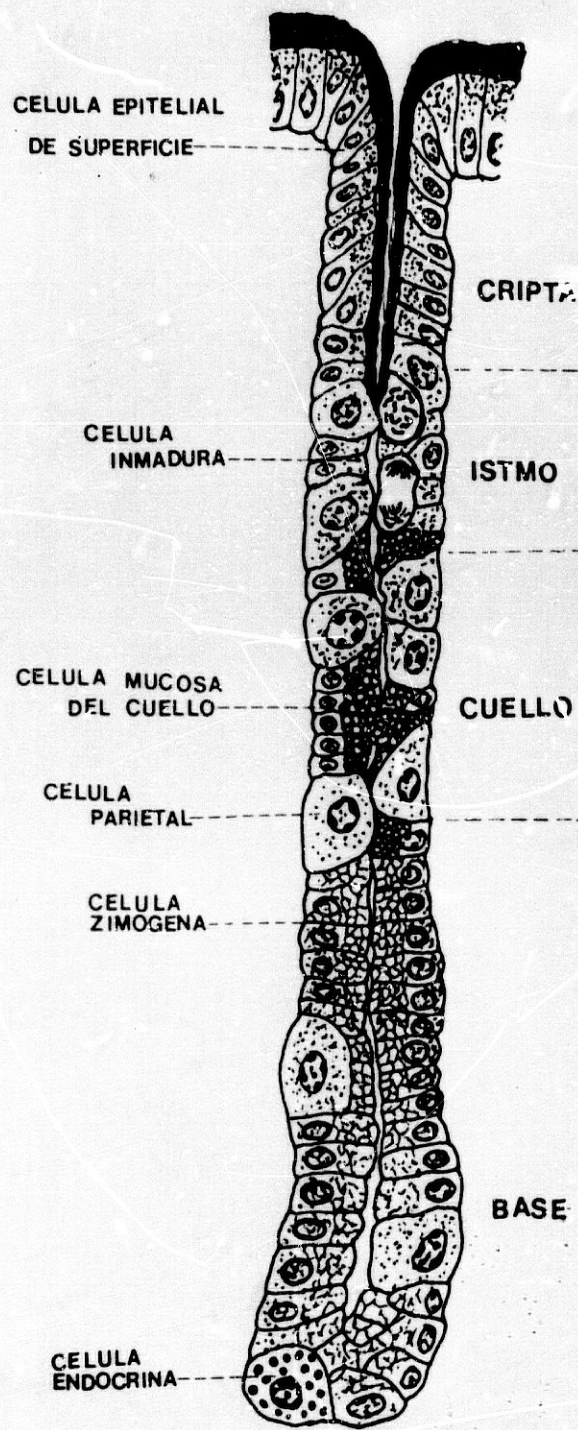
Las células principales forman un epitelio cúbico simple o cilíndrico bajo, que tapiza la luz en la mitad o tercio inferior de la glándula gástrica tubular.

Estas células se observan llenas de gránulos toscos que, después de una intensa actividad secretora, disminuyen de número y tamaño y se hallan localizados cerca de la superficie.

Con los métodos de fijación convencionales las células pueden presentar una estructura vacuolada por disolución de los gránulos celulares.

#### CELULAS PARIETALES (CELULAS OXINTICAS)

Las células parietales se hallan diseminadas en-



GLANDULA FUNDICA

tre las células principales que tapizan las glándulas.

La célula parietal suele contener un solo núcleo, grande y redondo, pero ocasionalmente contiene dos, y su citoplasma marcadamente eosinófilo, contiene abundantes mitocondrias pero carece de gránulos de secreción.

#### CELULAS MUCOSAS DEL CUELLO

Estas células son relativamente escasas y se sitúan entre las células parietales en el cuello de las glándulas, en el sitio donde éstas últimas se abren en las fositas gástricas.

En las preparaciones frescas, no teñidas, se observan llenas de gránulos pálidos y transparentes.

Al parecer están deformadas por las células vecinas y, por consiguiente, tienden a adoptar una forma irregular; algunas presentan una base ancha y un vértice estrecho, mientras que en otras sucede todo lo contrario.

En el sitio donde el cuello de la glándula se abre en el angosto fondo de las foveolas, las células mucosas del cuello parecen estar conectadas con el epitelio de la superficie por medio de una serie de formas de transición.



#### CELULAS ENDOCRINAS

Ya HVIDENHAIN, en 1870, observó unas pequeñas células granulosas diseminadas aisladamente por el epitelio, entre las bases de las células principales de la mucosa gástrica.

Estas células muestran una forma piramidal con un estrecho vértice terminal y su citoplasma aparece cargado de gránulos secretores que se tiñen con las sales de plata y cromo (células enterocromafines).

#### GLANDULAS PILORICAS

Se hallan en los 4-5 cms. distales del estómago. En la región pilórica, las fositas son más profundas que en otras partes del órgano y se extienden hasta la mitad del espesor de la mucosa.

También aquí las glándulas son de tipo simple, tubular y ramificado, pero se ramifican más extensamente; la luz es ancha y los túbulos están incurvados, de modo que en los cortes longitudinales raras veces se presentan como estructuras rectilíneas continuas.

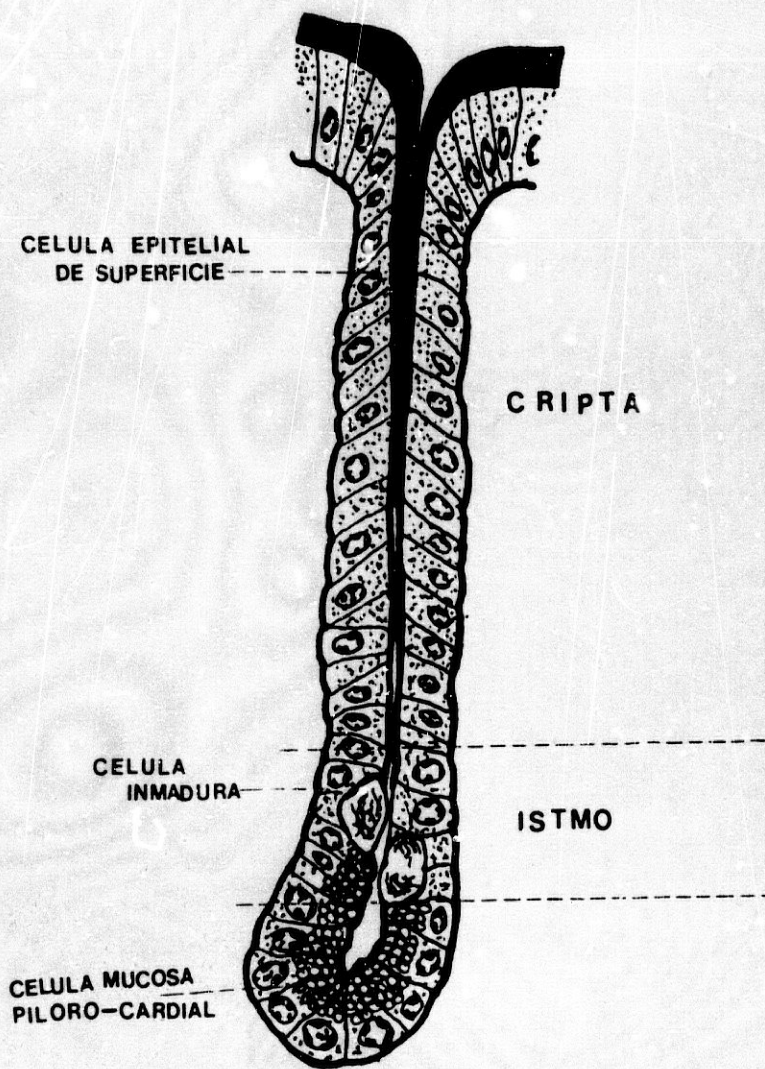
Las glándulas pilóricas solo contienen un tipo de célula, cuyo citoplasma pálido, presenta una granulación indistinta. El núcleo suele estar desplazado hacia la base celular, siendo difíciles de diferenciar en los cortes convencionales de las células mucosas del cuello glandular o de las células de las glándulas de Brünner del duodeno.

En el estómago humano, se han descrito glándulas pilóricas de la región del esfínter que contienen células parietales, así como células endocrinas.

#### GLANDULAS CARDIALES

Estas glándulas, que se hallan en las inmediaciones del orificio esofágico, son de tipo tubular compuesto y se abren directamente en las fositas gástricas.

Aparecen compuestas por células mucosas, histológicamente muy parecidas a las células mucosas de las glándulas pilóricas o a las células mucosas del cuello de las glándulas gástricas propiamente dichas. Entre las células mucosas se encuentran algunas células endocrinas.



CELULA EPITELIAL  
DE SUPERFICIE

CRIPTA

CELULA  
INMADURA

ISTMO

CELULA MUCOSA  
PILORO-CARDIAL

GLANDULA MUCOSA  
PILORICA-CARDIAL

## RENOVACION CELULAR

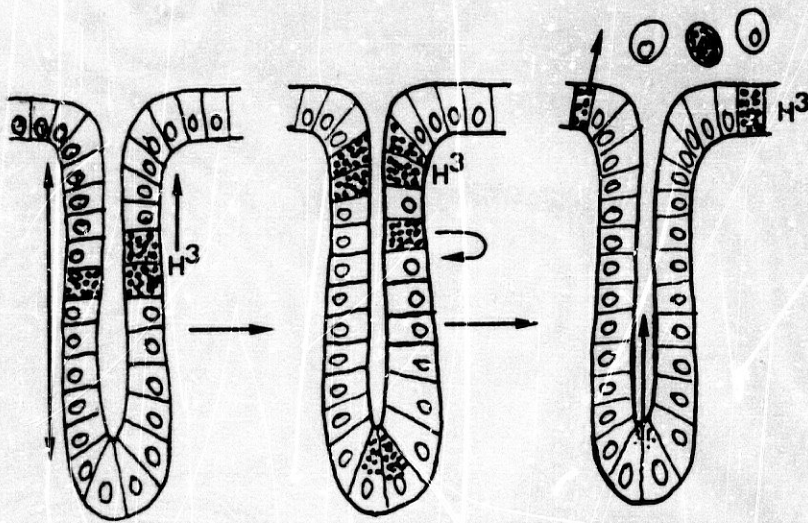
Normalmente, en la parte glandular del estómago, la proliferación para la sustitución y renovación celular ocurre primariamente a nivel del istmo de las glándulas entre la foveola gástrica y el cuerpo glandular propiamente dicho.

MESSIER (1960) y MESSIER y LEBLOND (1960) demuestran mediante el empleo de Timidina tritiada que la renovación de las células de superficie se produce por movimiento de las células marcadas desde los istmos glandulares hacia la superficie, y que ocurre rápidamente, encontrándose a los seis días de la inyección células marcadas libres en la luz. (MESSIER y LEBLOND, 1960).

Secundariamente, las mitosis también se observan en las células mucosas de los cuellos glandulares. Estas células, que usualmente se localizan en la región del cuello de las glándulas, tienen poco definida su función y misión. STEVENS y LEBLOND (1953) creen que representan un línea celular distinta al resto de las células mucosas que viven y mueren sin emigrar, desde el cuello ó transformarse en otro tipo celular.

No obstante, (HUNT y col., 1962), empleando timidina tritiada y un compuesto estimulante de la proliferación celular, observan la naturaleza mucosa de la mayoría de las células marcadas a nivel del istmo y a nivel del cuello de las glándulas, incrementándose en número cuando los animales habían recibido el estimulante de la proliferación y llegan a la conclusión de que, la mayoría de las células que, en condiciones

normales, resultan marcadas con la timidina- $H^3$  dentro de las siete primeras horas tras la inyección de la misma, son aquellas que se encuentran a nivel del istmo glandular y que, durante los días siguientes, estas células emigran como tales células marcadas para reemplazar primero a las células foveolares, posteriormente a las del revestimiento de superficie, para terminar siendo eliminadas a la luz.



Renovación celular en la mucosa gástrica normal

Los hallazgos de MESSIER (1960) al observar - unas pocas células del cuello de las glándulas también marcadas inmediatamente después de la inyección y la constatación de la pérdida rápida de la reacción, sugiere la participación de estas células en el "turnover" celular de las glándulas gástricas.

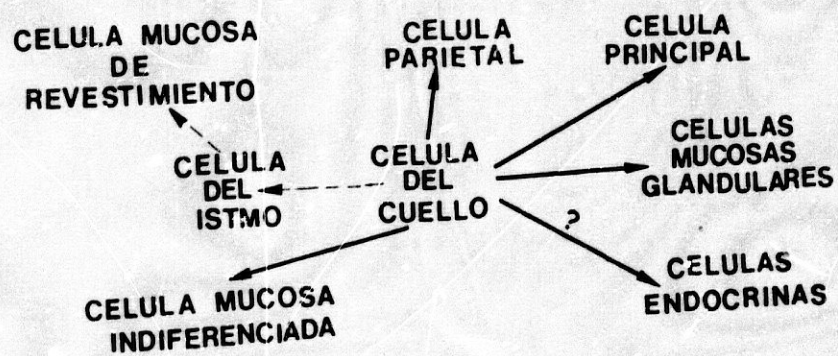
Ello podía implicar que, como mantenían STEVENS y LEBLOND (1953), estas células se extruyen hacia la

luz, no participando más que en la renovación de su propia extirpe.

La otra posible explicación (HUNT y col., 1962) sería que estas células de los cuellos glandulares no serían eliminadas sino que se diferenciarían hacia otros elementos celulares, participando de esta forma en la renovación del resto de las poblaciones celulares de la glándula gástrica.

HUNT y col., 1962, demuestran en sus series que, no solo no acontece un descenso de la radiactividad en la zona del cuello, sino que, progresivamente, se van identificando células parietales marcadas con el isótopo, alcanzando un 16% al sexto día tras la inyección.

Un hecho merece ser destacado: no todas las células del cuello con material PAS-positivo en su interior poseen las características de células mucosas del cuello, sino que, en condiciones de regeneración, se observa una población celular de carácter mucoso que constituyen elementos de transición hacia otras extirpes celulares.



El índice de renovación celular es muy elevado en el estómago, sobre todo en la mucosa pilórica, donde el tiempo medio oscila entre 1.3 y 1.9 días (BERTA-LANFFY, 1963) en la rata. En el hombre, TEIR y RASANEN estudia las áreas proliferativas glandulares de mucosa gástrica no afectada en casos de úlcera y carcinoma, evidenciando que, las células marcadas son células mucosas del cuello y que el índice mitótico oscila entre el 1.4 - 9.2% (TEIR y RASANEN, 1961).

MAC DONALD y cols., (1964), verifican un estudio sobre la migración y proliferación celular en el tracto digestivo del hombre, encontrando variaciones en el índice de proliferación y migración, con un tiempo medio de migración de 4-6 días, mientras que para LIPKIN y cols. (1962), el tiempo medio es de 48 horas. (LIPKIN y cols., 1963).

Por otra parte, se ha comprobado (BAKER, 1964), la existencia de un ciclo de carácter circadiano en el índice mitótico de las zonas proliferativas de las glándulas gástricas, así como la acción que sobre la proliferación de las células mucosas gástricas ejercen determinadas hormonas, como los esteroides adrenales que actúan como inhibidores de la división, tanto de las células mucosas del istmo como de las de los cuellos (CLARK y BAKER, 1962).

En este mismo orden de cosas, estos investigadores (CLARK y BAKER, 1963) pudieron constatar un hecho paradójico en la biología de las células mucosas gástricas, al comprobar como tras la hipofisectomía las células mucosas presentaban un índice mitótico más elevado en determinadas fases del ciclo, hecho que no acontece aparentemente en ninguna otra célula del organismo.

## REPARACION Y DINAMICA CELULAR EN LA MUCOSA GASTRICA LESIONADA

Como ya hemos comentado, todos los autores parecen estar de acuerdo en que la zona de multiplicación celular habitual, parece localizarse a dos niveles en las glándulas gástricas; la zona istmica, cuyas células emigrarían hacia la superficie de la mucosa y la zona del cuello glandular, donde las células mucosas del cuello sufrirían divisiones que mantendrían esta población de forma estable, pero se ha podido comprobar que el resto de las poblaciones celulares gástricas, constituyen elementos terminales incapaces de sufrir división mitótica, por lo que, su renovación, deberá de producirse a partir de una población celular con capacidad no solo de división, sino de diferenciación.

El elevado tiempo de vida media de estas poblaciones maduras hace que los estudios de cinética celular, basados en la incorporación de la timidina tritiada al DNA de las células en fase S no sean suficientes como para discernir el origen de las mismas, al ser difícil detectar elementos celulares diferentes de los mucosos ya mencionados, que presenten gránulos de plata en sus núcleos.

TOWNSEND (1961), mediante extirpación de un fragmento de mucosa gástrica y estudio de la regeneración subsiguiente comprueba que, el mecanismo de reparación sigue, en líneas generales, el mismo proceso que el desarrollo embriológico de la mucosa gástrica.



El primer hecho que merece destacarse en dicho proceso es un incremento en el índice mitótico de la mucosa vecina a la zona lesional, apreciándose la emisión por parte de esta mucosa de una lengüeta celular, constituida en su totalidad por células mucosas de superficie. Simultáneamente acontece un proceso de "regresión", que mejor se podría denominar "modulación", mediante el cual, las glándulas de la inmediata vecindad al área de lesión aparecen revestidas por células basófilas, no observándose en ellas los elementos celulares propios. Estas células muestran unos núcleos prominentes y unos nucleolos evidentes y algunas de ellas contienen moco de carácter mixto, hacia el cuarto día de producida la lesión; en este momento, la yema epitelial presenta varias capas de células, observándose como las células superficiales muestran características idénticas a las células de superficie y foveolares gástricas.

En las glándulas en modulación, las células revisten características de células mucosas del cuello, apareciendo muy incrementadas en número y tamaño-

Hacia el sexto día se observan crecimientos, hasta el nivel que ocupa la muscularis mucosae en la zona intacta, que parten desde la yema epitelial, y hacia el noveno día, todos estos crecimientos muestran una luz aunque irregular.

En las glándulas moduladas comienzan a parecer células en estadio transicional entre células mucosas del cuello y células parietales y principales, compartiendo carácter mixto entre ambas.

Hacia el décimo día prácticamente, todas las lesiones se encuentran epitelizadas, las yemas epiteliales han crecido en número y comienza la diferenciación en foveolas y glándulas; en este punto, las glándulas que han sufrido la modulación mientras ha durado la epitelización comienza a adoptar una morfología y composición celular normal.

Durante el periodo de reparación ocurre el proceso de citogénesis de los distintos tipos celulares - concomitantemente, y así, conjuntamente con el proceso de conformación de las nuevas foveolas y glándulas, - acontece el proceso de citodiferenciación, en el que es frecuente sorprender formas celulares mixtas entre las células basófilas indiferenciadas de carácter mucoso y células parietales y principales, y aunque TOWNSEND (1961) no pudo comprobar formas intermedias entre esta célula indiferenciada y las células argentófilas, HATTORI y col. (1982), produciendo una lesión mediante criocirugía y observación mediante la inmunohistoquímica, histoquímica y microscopía electrónica, observan formas transicionales endocrinas y exocrinas y sus resultados apuntan asimismo, hacia el origen endodérmico de estas células enterocromafines. (SIDHU, 1979).

Para estudiar el proceso de regeneración, libre de la posible influencia de vecindad de las glándulas gástricas normales, tras lesión experimental, MATSUYAMA y SUZUKI (1970), realizan un estudio de la diferenciación celular tras el injerto subcutáneo del estómago glandular de ratones en otros emparentados genéticamente, observando que, a los 2 - 3 días del injerto, la zona implantada presentaba, junto a los restos necrobióticos y en degeneración tanto epiteliales como me-

senquimales, una única capa epitelial, biológicamente activa, compuesta por células mucosas regenerativas. A los 4 - 6 días, el injerto aparece plenamente vascularizado, y la capa epitelial comienza a diferenciar elementos celulares parietales inmaduros que, junto a los canalículos intracelulares presentan gránulos de moco similares a las de las células mucosas regenerativas, constituyendo pues, una población con características intermedias, al igual que la que aparece hacia el 14º día del injerto, en el que se visualizan estas formas intermedias entre células endocrinas y mucosas y células principales y mucosas. Hacia la tercera semana, aparecen formaciones glandulares maduras, con sus poblaciones celulares completas y al mes se evidencia ya una capa submucosa y tejido muscular, así como un descenso evidente del pH de la cavidad quística del injerto hacia 2.5 - 2.7, indicativo de una función péptica ya establecida.

Si revisamos brevemente el proceso embriológico de formación de la mucosa gástrica (SALENIUS, 1962), observaremos que, en primer lugar, aparecen células mucosas indiferenciadas y, a continuación, las células mucosas del revestimiento de superficie. A medida que avanza la conformación arquitectural de la mucosa, comienza la citogénesis, apareciendo en primer lugar las células de tipología parietal y a continuación las principales, definiéndose en última instancia las enterocromafines, si bien conviene destacar un hecho de interés, como es la aparición durante la semana once del desarrollo embrionario de islotes de células caliciformes de tipo intestinal y células entéricas semejantes a las del duodeno en esta misma etapa del desarrollo, a nivel del antro, canal pilórico y cardias y que, pueden persistir hasta después del nacimiento, consti-

tuyendo islotes de mucosa intestinal heterotópica, aunque lo habitual es que desaparezcan hacia las semanas 20 - 30 del desarrollo embrionario. (SALENIUS, 1962).

#### CINETICA CELULAR Y GENESIS DEL CARCINOMA GASTRICO

Los estudios de cinética celular en el carcinoma gástrico se han llevado a cabo gracias al desarrollo paralelo de los métodos de endoscopia fibroóptica y a la demostración del denominado "cáncer gástrico incipiente", puesto que los modelos experimentales en este campo son de valor relativo a la hora de extrapolarlos al carcinoma humano.

El carcinoma gástrico incipiente fué definido - por MURAKAMI, en 1971, como un carcinoma cuya invasión queda limitada a los límites de la mucosa o submucosa.

Los estudios de cinética celular sobre células cancerosas en fluido ascítico (CLARKSON y cols., 1965) mediante autoradiografía con Timidina -  $H^3$  indican un Tiempo de generación de 3.8 y 4.6 días, y un tiempo de Síntesis de DNA de 20 - 32 horas, no siendo diferentes de los observados en cánceres de otros órganos. (LAMMERTON, 1973).

El tiempo de generación, similar tanto en los carcinomas incipientes como en los avanzados, que oscila entre 4 y 15 días, es definitivamente mayor que el proporcionado por la mucosa gástrica normal o no cancerosa, que suele ser 1.3 - 2 días (LIPKIN y col., 1963).

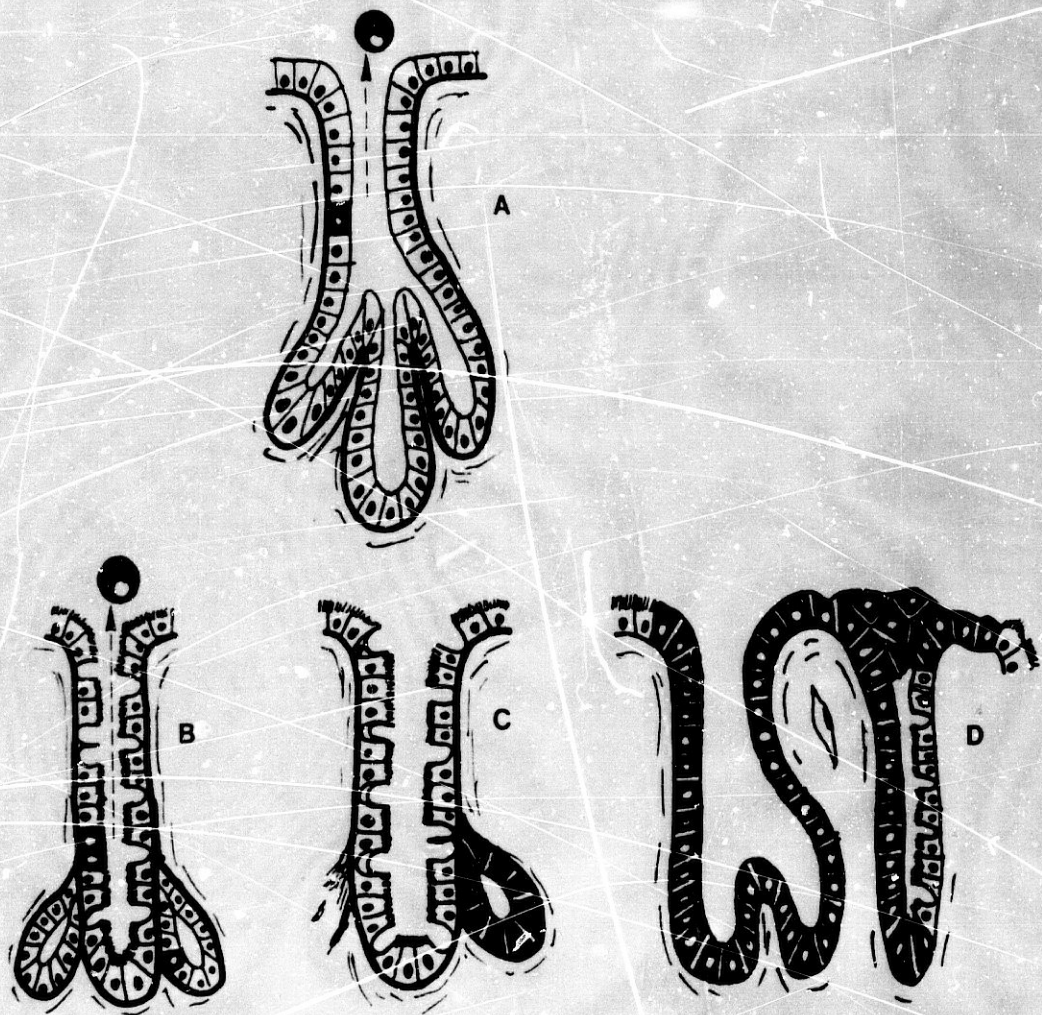
Así mismo, el tiempo de doble crecimiento, estimado sobre 1-3 meses en otras neoplasias (LAMMERTON, 1973), parece ser algo menor en las metástasis de carcinoma gástrico (1 - 2 meses), pero, en el carcinoma gástrico incipiente muestra una media de 2 - 3 años (FUJITA, 1978), y, dentro de éste, es mayor en las formas de crecimiento superficial.

Mediante los estudios de cinética celular ha sido posible determinar el modo del desarrollo y crecimiento del carcinoma gástrico.

Mientras la mucosa gástrica mantenga su sistema de renovación celular y de cinética celular intacta, la célula cancerosa a partir de la cual se desarrollaría el carcinoma será, probablemente, eliminada en el proceso normal de renovación, antes de que crezca para formar un carcinoma incipiente.

Cuando, por el contrario, la cinética celular - aparezca alterada o modificada, como en el caso de una gastritis o metaplasia intestinal, numerosas ramificaciones glandulares van a quedar aisladas o excluidas - del proceso normal de renovación; muchas de ellas van a sufrir un proceso de atrofia y van a terminar por desaparecer, si contienen únicamente células maduras incapaces de división; si, por el contrario, se ven también incluídas células generatrices, estas estructuras estarán en renovación dando lugar a la formación de quistes glandulares; así mismo, si una célula cancerosa neoformada se ve excluída del proceso de renovación normal del epitelio y puede sobrevivir durante el periodo crítico de crecimiento inicial hasta alcanzar la masa crítica, puede ser el origen de un carcinoma incipiente (FUJITA, 1978).

Si el carcinoma gástrico siguiera este proceso y considerando los tiempos de crecimiento doble, crecimiento intramucoso e invasión, la historia natural de la enfermedad tendría una duración media entre 16.5 a 33 años en la mayoría de los casos (FUJITA, 1978).



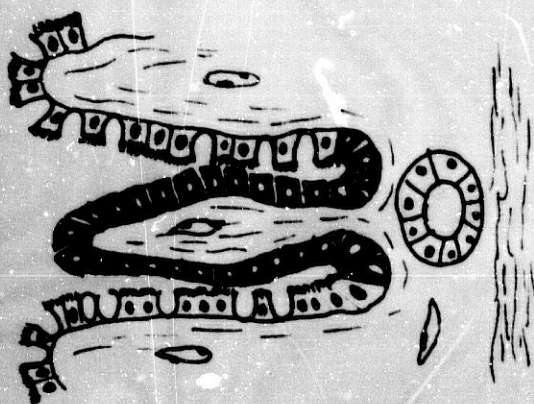
Hipótesis que explicaría la histogénesis del carcinoma gástrico sobre una metaplasia intestinal (FUJITA, 1978).

Mediante el estudio de carcinomas gástricos incipientes, TAKI y KUWABARA (1981) y GRUNDMANN y SCHLAKE (1982), entre otros, proponen una hipótesis histogénica para el carcinoma gástrico que se encuentra acorde con los estudios de cinética celular de esta entidad.

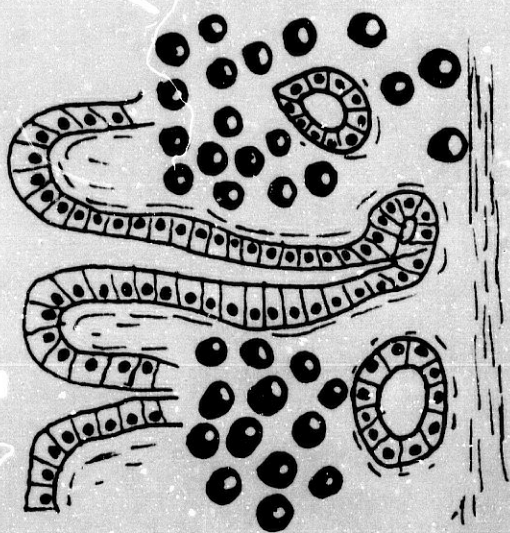
Salvo diferencias nominales entre los distintos autores, los carcinomas gástricos parecen ser de dos tipos básicos, al menos en sus comienzos.

El tipo indiferenciado (gástrico, de células disociantes, anaplásico) que parece originarse sobre una mucosa de aspecto normal, localizándose a nivel de la zona generatriz (cuellos glandulares) e invadiendo directamente la lámina propia, escapando de esta forma del mecanismo normal de renovación celular, quedando las células tumorales confinadas a este nivel en la lámina propia de la mucosa y mostrando tendencia a la diseminación superficial.

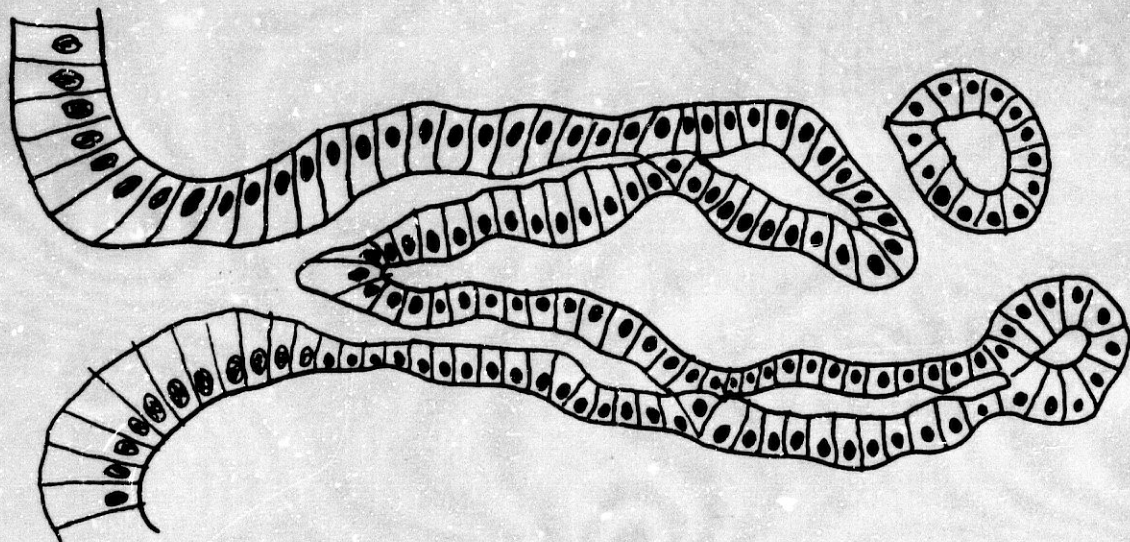
Por el contrario, el tipo diferenciado (intestinal, de células asociantes, tubular) de carcinoma parece tener su origen sobre una mucosa intestinalizada, con una cinética celular alterada, a la que van sustituyendo progresivamente, mostrando pues una tendencia a extenderse a todo el espesor de la mucosa, o lo que es lo mismo, a la diseminación con carácter focal o nodular. (TAKI y KUWABARA, 1981; GRUNDMANN y SCHLAKE, 1982).



Tipo "Diferenciado"



Tipo "Indiferenciado"



TAKI, K. and KUWABARA, N. (1981): Studies on Histogenesis of the gastric carcinoma using minute cancers. Path. Res. Pract. 172: 176-190.



**METAPLASIA INTESTINAL**

## PAPEL DE LA METAPLASIA INTESTINAL EN LA GENESIS DEL CANCER GASTRICO

La mayoría de los hechos concernientes a la posible histogénesis del carcinoma gástrico, a partir de la metaplasia intestinal se han obtenido mediante el estudio de la expresión fenotípica de la metaplasia y su significancia estadística correlacionada con la existencia de carcinoma gástrico o de otro tipo de patología gástrica asociada.

TEGLBJAERG y col., en 1978, mediante la aplicación de tinciones histoquímicas como el Azul-Alcian a pH 2.5 - PAS para la demostración simultánea de mucinas ácidas y neutras y de la secuencia PB/KOH/PAS para la demostración de ácidos sialicos O-acilados en las mucinas epiteliales, llegan a la conclusión de que en el estómago, ocurren dos tipos de metaplasia intestinal: la metaplasia intestinal de tipo "intestino delgado", al teñirse las células caliciformes de modo similar con ambas técnicas, a como lo hacen las que están presentes en el intestino delgado y, un segundo tipo que ellos denominan metaplasia intestinal de tipo "colónico", al dar patrones de tinción semejantes a las mucinas del intestino grueso.

La metaplasia de tipo "delgado" estaría presente siempre que en el estómago ocurre el proceso metaplásico. Por el contrario, la metaplasia de tipo "colónico", ocurriría en pequeños focos y aparece significativamente asociada al carcinoma gástrico de tipo intestinal.

Similares hallazgos obtienen JASS y FILIPE en 1979, mediante la aplicación de la técnica de Spiecer

(SPIECER, 1965), que emplea una mezcla de dos isómeros de la fenilendiamina, conjuntamente con un agente oxidante y seguidamente una tinción por Azul-Alcian a pH 2.5 (HID-AA).

Mediante esta tinción se ponen de manifiesto simultáneamente las mucoproteínas ácidas de carácter carboxilado (azules) y sulfatado (marrones).

Estos autores observan la existencia, en relación con numerosos casos de carcinoma, de una variante de metaplasia intestinal en la cual se observan células columnares de morfología gástrica, que producen sulfomucinas conjuntamente con células caliciformes secretantes de sialomucinas. Hechos como éste han sido descritos también en el intestino grueso (FILIPE y BRANFOOT, 1974; DAWSON y FILIPE, 1976), aunque pudiera tratarse de un fenómeno secundario más que de un hecho primario (LITINSKY y RIODELL, 1981), así como en condiciones precancerosas del estómago, como los pólipos adenomatosos (JASS y FILIPE, 1980), y displasias gástricas (JASS, J.R., 1983).

En 1980, J.R. JASS, tras un estudio exhaustivo de las mucinas presentes en la metaplasia intestinal en vecindad a carcinomas gástricos y en lesiones benignas gástricas, reconoce lo que ya anteriormente se había postulado (MING y cols. 1967; TARPILA y cols., 1969; IIDA y cols., 1978; HEILMAN, K.L., y HOPKER, 1979), al comprobar la asociación entre carcinoma gástrico y la metaplasia intestinal incompleta, que definen como un híbrido entre el epitelio gástrico y el epitelio intestinal, considerándola, en base a sus parámetros, como un estado de diferenciación incompleta, en la que pueden ser demostrados antígenos oncofe-

tales como la sulfoglicoproteína fetal (HAKRINEN, P. y cols., 1968 y RAPP y cols., 1979), y otros antígenos mucoproteicos (MA y cols., 1982), y que se asocia con una frecuencia estadísticamente significativa con el desarrollo del carcinoma gástrico de tipo intestinal. (A-PAGNINI y col., 1981; IIDA y col., 1982; SEGURA y col., 1983).

En orden a conocer dinámicamente a la metaplasia intestinal como una condición patológica o precancerosa del estómago, los cambios producidos en el flujo de renovación celular serían más esenciales que las expresiones fenotípicas secundarias asociadas, como la presencia de sulfomucinas, aparición de células de Paneth y de actividad fosfatasa alcalina en el borde estriado de las células enterocitarias.

#### METAPLASIA Y CANCER

Los estudios de cinética celular aplicados a la mucosa gástrica han puesto de manifiesto que son las zonas del fondo de las foveolas y de los cuellos de las glándulas, las implicadas en el proceso de renovación de las poblaciones celulares (TEIR y RÄSÄNEN, 1961).

Desde el punto de vista morfológico, las células de estas zonas son semejantes. Su citoplasma apical posee abundantes gránulos de mucina, que se tiñen marcadamente con la técnica del PAS, indicando la presencia de mucosustancias neutras, junto a las que, en ocasiones, se observan algunos vestigios de mucinas car-

boxiladas que dan positiva la reacción del Azul-Alcian a pH 2.5 y negativa a pH 1.

En el estudio de la metaplasia intestinal y su histogénesis, MING y GOLDMAN, 1967, encuentran que, en zonas donde la metaplasia intestinal no se ha desarrollado por completo, la transformación en elementos celulares de tipo intestinal queda reducida a los fondos de las foveolas gástricas, observando así mismo casos en los que se aprecia una transformación metaplásica parcial de las células foveolares tanto desde el punto de vista histoquímico, como desde el punto de vista de la microscopía electrónica.

Así mismo, HESS, 1956, observa que los cambios morfológicos que sugieren transformación maligna, en casos de carcinoma gástrico precoz o incipiente, ocurren invariablemente a nivel de la porción foveolar de las glándulas, y no en las glándulas propiamente dichas, donde se encuentran las células gástricas especializadas, por lo que postula que la diferenciación en el sentido neoplásico, debe de seguir los mismos pasos que la regeneración.

En este sentido, cabría esperar que las células transformadas mantuviesen características morfológicas y/o funcionales de células foveolares. MING y cols., 1967, observan que gran parte de estas células transformadas presentan imágenes ultraestructurales, en mayor o menor grado, que las caracterizan como metaplásicas, llegando a la conclusión de que, la presencia de metaplasia en las células neoplásicas y anaplásicas puede ser independiente de cambios similares en las células "normales", no neoplásicas, por lo que, la metaplasia puede representar una alteración epitelial concomitante

o coincidente que refleja la acción de un daño sobre la mucosa gástrica.

De esta forma, para MING y cols., la metaplasia, en general, debe ser considerada una respuesta no específica a un daño mucoso y pueden dar lugar tanto a un tumor como a células no neoplásicas.

Por otra parte, MORSON, 1955, observa formas de transición desde las áreas de metaplasia intestinal a carcinoma y en 1980 (MORSON y cols., 1980), postula el carácter de condición precancerosa de la metaplasia intestinal, dentro del cuadro de gastritis crónica. JÄRVI y col., 1951, y LAUREN, 1965, consideran la metaplasia (heterotopia) intestinal, como condición previa para el desarrollo del carcinoma gástrico que Lauren denomina como carcinoma de tipo intestinal (LAUREN, 1965), criterio que ha sido sustentado por gran número de autores (SIURALA y cols., 1966; CORREA y cols., 1976; IMAI y cols., 1971; CORREA, 1982).

#### CINETICA Y BIOLOGIA CELULAR DE LA METAPLASIA INTESTINAL

Como se ha podido comprobar, el epitelio gastrointestinal es un modelo de equilibrio dinámico entre la pérdida celular desde las superficies epiteliales mucosas y la producción continua de nuevas células en las zonas proliferativas regenerativas (COOPER y LIPKIN, 1973).

En la mucosa gástrica normal, las células proliferativas se encuentran separadas de la superficie luminal del estómago por células maduras o en vías de ma-

duración pero no proliferantes. Sin embargo, en la mucosa intestinalizada se observan células activamente proliferantes en contacto con la superficie; éstas células mantienen la síntesis de DNA, RNA y proteínas (DESHNERY y cols., 1972).

Experimentalmente, WATANABE y cols., han analizado morfológica, histoquímica e histoenzimológicamente los cambios que acontecen en la mucosa gástrica de ratas durante el desarrollo de metaplasia intestinal inducida por la aplicación de dosis fraccionadas de rayos X con o sin inyección de extracto gástrico. Estos cambios se desarrollan con una secuencia de hechos relativamente constante. En primer lugar se observa una elevación del pH del jugo gástrico y un descenso concomitante de las células parietales. A continuación se asiste a un incremento progresivo de actividad enzimática, de tipo intestinal, sin que hasta este momento se observen cambios morfológicos.

Cuando comienzan a aparecer las modificaciones morfológicas en el epitelio de la mucosa gástrica, se manifiestan, en primer lugar, por la aparición, cada vez en mayor número de células caliciformes; seguidamente, las glándulas gástricas van adoptando una morfología intestinal, conformando auténticas criptas de Lieberkuhn sin células de Paneth y, por último, se observa la presencia de criptas intestinales con células de Paneth (WATANABE y cols., 1980).

Esta misma secuencia fue observada en material humano, mediante el estudio histoquímico-evolutivo de metaplasia intestinal incompleta por IIDA y cols., en 1978.

Con estudios histoautorradiográficos, TEIR y RASANEN, 1961 y DEHNER y cols., 1972, ponen de manifiesto una serie de anomalías en la cinética celular de la gastritis atrófica con metaplasia intestinal. En primer lugar, en una mucosa que histológicamente se ofrece como normal, se observa síntesis de DNA en algunas células epiteliales de superficie. En el siguiente estadio que diferencia este modelo cinético del modelo normal, las células de superficie sufren una "modulación", que las convierte desde el punto de vista histológico en células inmaduras.

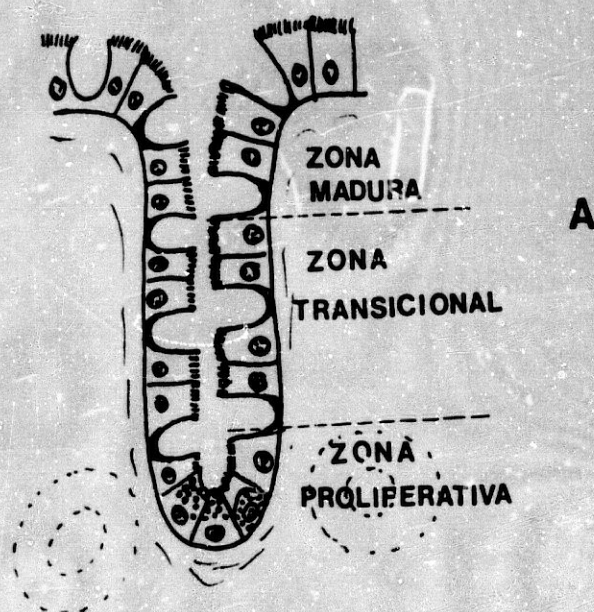
Estas células son "reemplazadas" por células intestinalizadas, algunas de las cuales permanecen inmaduras y sintetizan DNA, RNA y proteínas.

Por último, la mucosa gástrica intestinalizada desarrolla un patrón de proliferación con células de superficie bien desarrolladas, en caso de conformar una metaplasia "madura".

Cuando la intestinalización de la mucosa gástrica es "completa", con desarrollo de verdaderas criptas intestinales, la zona generativa se desplaza hacia el fondo de las criptas para adoptar un patrón de proliferación y renovación celular, en todo semejante al intestinal.



Por el contrario, cuando la metaplasia intestinal no se desarrolla completamente, esta zona generatriz se observa ampliamente distribuida en la mitad inferior de las glándulas, en torno a la zona de los cuellos glandulares, y, progresivamente, se va desplazando desde el istmo hacia los fondos glandulares en proporción con el grado de involución de las glándulas pilóricas. (HATTORI y FUJITA, 1979).



**CINETICA CELULAR EN LOS DOS TIPOS DE METAPLASIA INTESTINAL**

- A) Cinética idéntica a la del intestino normal en la metaplasia "completa"  
 B) Cinética "inestable" o multidireccional en la metaplasia incompleta.

De esta forma, se puede asumir que la mucosa intestinalizada parcialmente, con persistencia de glándulas pilóricas, se encontraría en un estado "transicional" o "inestable", desde el punto de vista de la cinética celular. (TSUTSUMI y cols., 1983).

Desde el punto de vista funcional, se sabe que la célula glandular pilórica es una célula madura con una vida media limitada, que se calcula entre 15 y 30 días (HATTORI y col. 1979). Es lógico pensar pues, que las células glandulares pilóricas presentes en la metaplasia intestinal incompleta sean renovadas a partir de la zona regenerativa, por lo que, en caso de intestinalización parcial de las glándulas gástricas, la cinética celular adopta un patrón "bidireccional" de producción de células "intestinalizadas" hacia la superficie, y de células glandulares pilóricas hacia el fondo de las glándulas.

Hechos similares han sido constatados en el estudio de los cambios proliferativos en el colon. Efectivamente, LIPKIN divide estos cambios en dos fases.

La fase I de proliferación, se caracteriza porque las células que emigran desde la zona generatriz aún retienen la capacidad de incorporación de Timidina- $H^3$ , manteniendo por consiguiente la síntesis de DNA, en vez de reprimirla como ocurre en la célula normal cuando inicia la diferenciación, lo que indica una "no expresión" de los controles genéticos normales específicos de diferenciación encargados de la represión de la síntesis de DNA.

Sin embargo, en esta primera fase aún se mantiene el índice de renovación.

$$\text{Indice de renovación} = \frac{\text{Indice génesis}}{\text{Indice extrusión}}$$

por lo que la población celular permanece dentro de límites normales.

Sin embargo, en la denominada FASE II, de proliferación, el índice de renovación se altera:

$$\text{Indice génesis} > \text{Indice de extrusión}$$

por lo que se produce un incremento de la masa celular por retención de células, al estar la eliminación disminuida o por incremento en la producción de nuevos elementos similares. (LIPKIN, 1974).

En sus estudios sobre gastritis atrófica (WINAWER y LIPKIN, 1969), observan una fase de proliferación similar a la Fase I del colon.

Simultáneamente con los cambios morfológicos, funcionales y cinéticos de la intestinalización de la mucosa gástrica, se observan unas modificaciones de las células endocrinas mucosas de gran interés. Así, se comprueba una drástica disminución de las células endocrinas gástricas (Gastrina) (RUBIN, 1973), conjuntamente con un incremento preferencial de determinadas poblaciones no presentes en la mucosa gástrica normal, y que se desarrollan especialmente en la mucosa no intestinalizada con una cinética celular "inestable", lo que hace pensar que la intestinalización no es una simple expresión aberrante de un epitelio heterotópico.

De hecho, el incremento de células de tipo intestinal EC, secretantes de serotonina, actuaría como regulador local de la circulación en respuesta al estímulo directo desde la luz del órgano, al estar si-

tuadas en una posición característica en el epitelio ("posición abierta"), y simultáneamente, la aparición e incremento de células productoras de glicentina cuya acción suprime la secreción gástrica, ejerciendo así mismo, un efecto trófico sobre las células epiteliales intestinales ("hormona del crecimiento del intestino"), pueden jugar un papel importante en el mantenimiento de las glándulas intestinalizadas en el estómago (TSUTSUMI y cols., 1983) .

#### OTRAS CONDICIONES PRECANCEROSAS

Si analizamos detenidamente la literatura al respecto, observaremos que, todas aquellas condiciones consideradas por los distintos autores como precancerosas, dada su frecuencia de asociación estadística con el carcinoma gástrico y la relativamente escasa asociación con otras condiciones patológicas del estómago, son aquellos estados en los que la cinética celular se halla incrementada y/o deviene inestable: Hiperplasia foveolar y mixta del epitelio gástrico (MONROE y cols., 1964); pólipos adenomatosos (BERG, 1958; MING y cols., 1965; HOLMES, 1966 y TOMASULO 1971); gastritis atrófica (SIURALA, 1966; GLASS y col. 1975); estados postgastrectomía (SAEGESSER y col., 1972, TAKSDAL y col. 1973, KLARFELD y col. 1979, GRAEM y cols. 1981), etc.

Todas estas condiciones precancerosas darían origen, en su caso, al carcinoma, a través de una lesión precancerosa común: la displasia gástrica (CUELLO y -

cols., 1979; MORSON y cols., 1980; FARINI y cols., 1981,  
CORREA, 1982).

HISTOQUIMICA

#### HISTOQUIMICA DE LA MUCOSA GASTRICA NORMAL

En el estómago, a nivel del epitelio de superficie, células foveolares y glándulas pilóricas y cardiales, se observa la existencia de mucosustancias de carácter neutro. (GAD, 1969; SHEAHAN, 1976).

En ocasiones, discretas cantidades de sialomucinas se observan en las células mucosas foveolares, y de los cuellos glandulares. (SHEAHAN, 1976).

La mayor parte de los autores, mediante técnicas histoquímicas convencionales, no han podido demostrar la existencia de mucinas ácidas sulfatadas; sin embargo, GOLDMAN y MING, en 1968, describen la existencia de mucinas ácidas, tanto sulfatadas como no sulfatadas, HAKKINEN y cols., (1968), mediante métodos inmunohistológicos y CORNET y cols., en 1964, con histoautorradiografía, usando  $^{35}\text{S}$  demuestran la existencia de sulfoglicoproteínas tanto en el jugo gástrico como en el epitelio de la mucosa gástrica; al parecer, las discrepancias existentes son el fruto del empleo de fijadores acuosos con elución de las sulfomucinas (TYRKKO y cols., 1968, MONTERO y SEGURA, 1980).

#### HISTOQUIMICA DE LA METAPLASIA INTESTINAL

La posible evidencia histológica de que algunos carcinomas gástricos pudieran asentar sobre áreas de metaplasia intestinal, ha hecho que sean numerosos los estudios histoquímicos, dedicados a la metaplasia intestinal.

La Metaplasia Intestinal clásica, remeda al intestino delgado y sus células caliciformes segregan sialomucinas (GOLDMAN y MING, 1968; GAD, 1969); otro tipo, parece ser indistinguible de la mucosa colónica, con células caliciformes que segregan sulfomucinas (GOLDMAN y MING, 1968; GAD, 1969; MARCHE y GANTER, 1972) o sialomucinas O-aciladas, (CULLING y cols., 1975; TEGLEBJAERG y NIELSEN, 1978; MONTERO y SEGURA., 1980), mientras que otras variantes de metaplasia intestinal muestran imágenes tanto de epitelio intestinal como gástrico (GOLDMAN y MING, 1968; MARCHE y GANTER, 1972; IIDA y cols., 1978).

Si observamos detenidamente la literatura al respecto y aplicamos un criterio dinámico a la histoquímica de la metaplasia intestinal, es fácil considerar a ésta como un proceso biológico en diferentes etapas del desarrollo; de esta forma, existiría una metaplasia madura o terminal y una metaplasia inmadura o transicional (IIDA y cols., 1978).

La metaplasia madura o completa, presenta los caracteres morfológicos de un epitelio intestinal del tipo del intestino delgado, cuyas mucinas y enzimas corresponderían a las que normalmente se encuentran en este tramo del tracto digestivo. (JASS y FILIPE, 1979; JASS, 1980; MONTERO y SEGURA, 1980).

De otra parte, la metaplasia inmadura o incompleta presentaría a su vez dos subtipos: 1) Aquel en el que las imágenes morfológicas e histoquímicas hacen que remede al epitelio intestinal de tipo colónico (GOLDMAN y MING, 1968; TEGLEBJAERG y NIELSEN, 1978; JASS, 1980; MONTERO y SEGURA, 1980; SIPPONEN y cols., 1980; SEGURA y MONTERO, 1983).



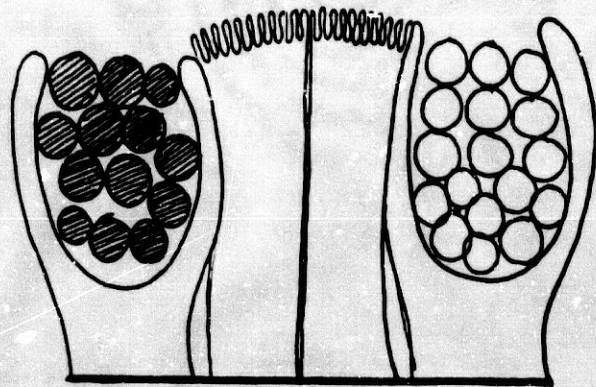
2) Otro tipo que presentaría características híbridas entre el epitelio de tipo intestinal y epitelio gástrico (GOLDMAN y MING, 1968; IIDA y cols., 1978; JASS y FILIPE, 1979; JASS, 1980; SEGURA y MONTERO, 1983).

La metaplasia madura o completa se caracteriza desde el punto de vista histoquímico, un predominio de mucinas ácidas (N-acetil-sialomucinas), y, sólo ocasionalmente, se observan sialomucinas O-acetiladas (JASS y FILIPE, 1979; JASS, 1980; SEGURA y MONTERO, 1983).

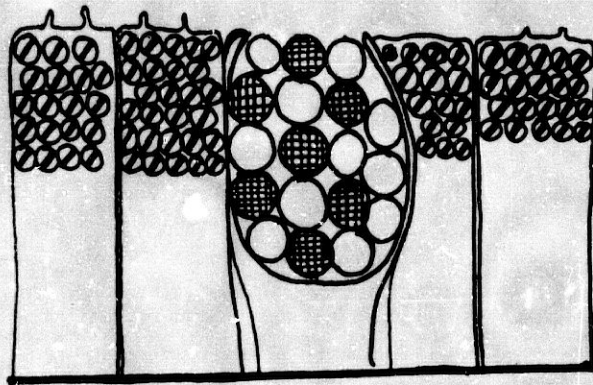
En la metaplasia inmadura o incompleta de tipo colónico, las células caliciformes secretan N-acetil-sialomucinas y ocasionalmente sulfomucinas (JASS, 1980). Sin embargo, TEGLEBJAERG y NIELSEN, hablan de metaplasia intestinal de tipo colónico en aquellos casos en los que las células caliciformes presentan sialomucinas O-acetiladas (CULLING y cols., 1975), y MONTERO y SEGURA, 1980, la equiparan con los casos que presentan positividad para la secuencia PB/KOH/PAS y gamma meta-cromasia positiva con azul de toluidina a pH 3., y que, posteriormente (SEGURA y MONTERO, 1983), clasifican como Metaplasia Intestinal de tipo Intestino Delgado, Tipo II.

Por último, la metaplasia intestinal inmadura o incompleta, propiamente dicha, semeja a la colónica en su diferenciación, pero en ella, las células columnares secretan abundantes mucinas de tipo ácido y con carácter sulfatado, mientras que las células caliciformes presentes en ella, muestran una secreción pre-

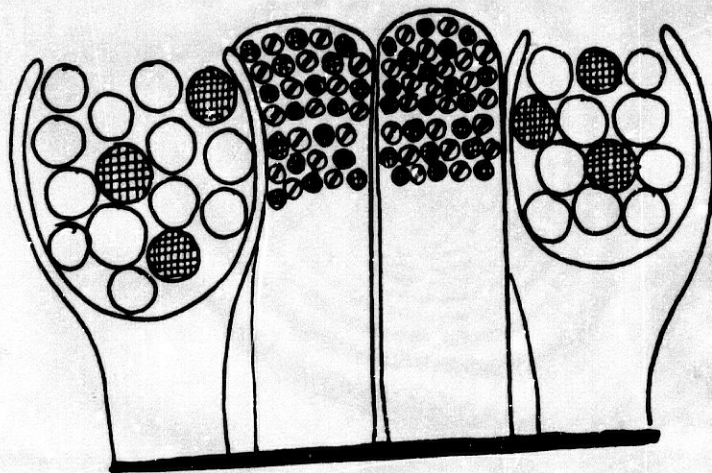
ferentemente de sialomucinas con ocasionales sulfomucinas, no habiéndose detectado la existencia de sialomucinas O-acetiladas (JASS, 1980).



**METAPLASIA  
COMPLETA  
TIPO I**



**METAPLASIA  
INCOMPLETA  
TIPO II A  
"COLONICA"**

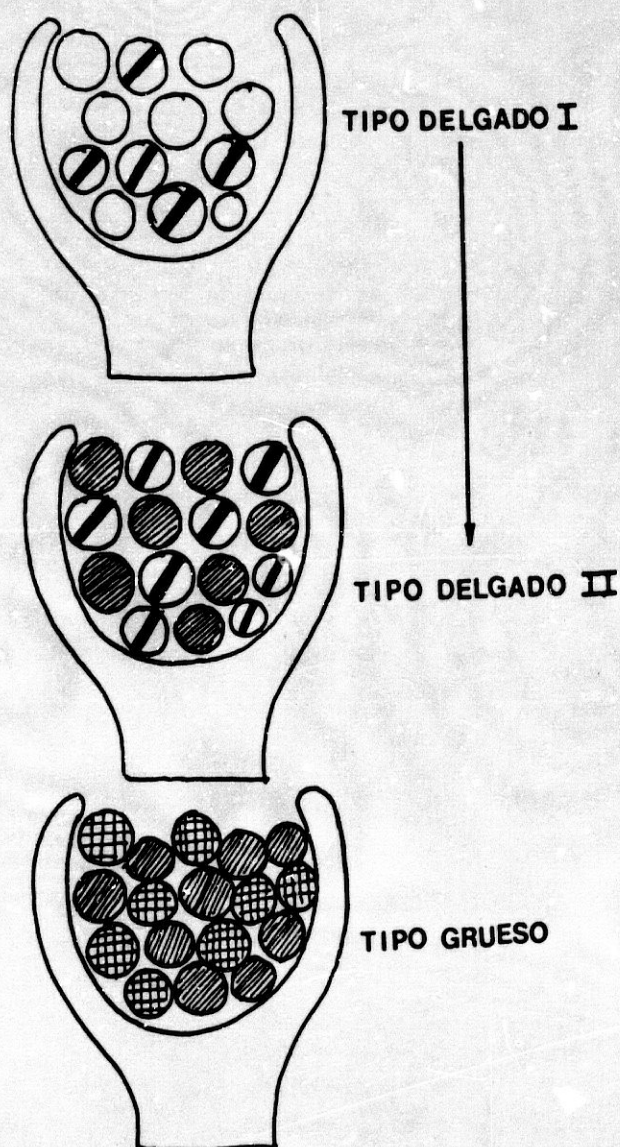


**METAPLASIA  
INCOMPLETA  
TIPO II B  
"HIBRIDA"**

- SIALOMUCINAS
- ◐ SIALOMUCINAS O-ACILADAS
- ◑ SULFOMUCINAS
- ◒ MUCINAS NEUTRAS

Recientemente (SEGURA y MONTERO, 1983) se propone una nueva clasificación histoquímica de la metaplasia intestinal, en virtud del comportamiento histoquímico de las mucosustancias elaboradas por las células caliciformes y su correlación con las células caliciformes del intestino humano normal, y así, los autores postulan dos tipos básicos de Metaplasia Intestinal:

1. La metaplasia intestinal con células caliciformes de intestino delgado.
2. La metaplasia intestinal con células caliciformes de intestino grueso.



Dentro de la metaplasia intestinal tipo intestino delgado, establecen dos subvariantes:

- a) Tipo I, con células caliciformes, que secretarían sialomucinas y mucinas neutras.
- b) Tipo II, cuyas células caliciformes secretaría sialomucinas O-acetiladas y mucinas neutras.

La metaplasia de tipo intestino grueso mostraría secreción de sialomucinas O-acetiladas y de sulfomucinas, siendo la única metaplasia que presentaría metacromasia alcohol resistente con el AZUR-A a pH 3

Estos mismos autores, postulan en base a sus hallazgos histoquímicos que, los dos tipos de células caliciformes de intestino delgado, tipo II y colónica, derivarían de la célula caliciforme de intestino delgado tipo I, en conjunción con la hipótesis de IIDA y cols., 1978 e IIDA y KUSAMA, 1982).

#### HISTOQUIMICA DEL CARCINOMA GASTRICO

Siendo la producción de mucinas una de las expresiones fenotípicas secundarias características de los epitelios endodérmicos, y más concretamente, del tracto gastrointestinal, la histoquímica de estas mucosustancias resulta ser uno de los parámetros más usuales en el laboratorio de histopatología.

Si el proceso de transformación neoplásica conlleva un fenotipo alterado de los elementos celulares cancerosos, es lógico pensar que, una de esas expresiones fenotípicas, como es la producción de mucinas, resulte así mismo alterada en mayor o menor grado, según la diferenciación o des-diferenciación tumoral.

Por otra parte, la tan controvertida asociación de metaplasia intestinal y carcinoma gástrico puede ser estudiada mediante el estudio de las mucinas en ambas circunstancias, comparando los casos en los que la asociación se acompaña de unos fenómenos secretores comunes, desde el punto de vista histoquímico.

En tercer lugar, resulta de gran utilidad para el patólogo, el poder disponer de unos parámetros más o menos definidos de comportamiento de estos tumores que le permitan poder adscribir una determinada neoplasia metastásica, con un patrón similar de tumor primitivo, sentando así su histogénesis y procedencia.

Ya GAD, en 1969, constata que, el proceso de transformación neoplásica tanto "in situ", como ya establecido, se acompaña de un incremento en la producción de mucosubstancias, con un predominio de las sialomucinas, que en su mayor parte son extraídos por la digestión con sialidasa.

Así mismo, este predominio de sialomucinas, se acompaña de un grado de diferenciación moderado o escaso, mientras que, aquellos tumores con diferenciación acentuada (carcinomas bien diferenciados), se identifica una cantidad variable de sulfomucinas (GAD, 1969).

Este mismo incremento de ácidos sialicos en tejidos carcinomatosos ha sido comprobado bioquímicamente, (LAITIO y TERHO, 1980), constatando un incremento en los glicopéptidos ácidos de alto peso molecular, con aumento marcado de la concentración de ácido siálico comparándolo con la mucosa normal, pero sin embargo, en contra de la opinión de GAD, LAITIO y TERHO, encuentra una marcada disminución en la concentración de los glicopéptidos mucosos en el carcinoma comparada con la de la mucosa normal, siendo ésta la responsables de las características histoquímicas de tinción.

Esta variación no ha sido constatada para los glicopeptidos de bajo peso molecular, donde la concentración en el carcinoma gástrico es similar a la obtenida en la mucosa normal (LAITIO y TERHO, 1980).

MONTERO y SEGURA (1980), en un estudio retrospectivo de 35 casos de carcinoma gástrico, llegan a la conclusión de que, los tumores que contienen sialo- y sulfomucinas son más numerosos que aquellos que contienen uno u otro tipo de mucina, en los casos de buena diferenciación. Por el contrario, a medida que el carcinoma deviene más indiferenciado, el porcentaje de tumores que contienen sulfomucinas solamente, o asociadas a sialomucinas, es significativamente mayor que los que contienen sialomucinas únicamente. En la serie de estos autores, dos hechos se destacan claramente:

- 1) La presencia de sulfomucinas en el 88% de sus casos, y
- 2) La ausencia de sialomucinas O-acetiladas en el 83% de los mismos.

ARSLAN-PAGNINI encuentran sulfomucinas en un 84.6% de sus adenocarcinomas bien diferenciados, mientras que el porcentaje es del 50% para los pobremente diferenciados. (ARSLAN-PAGNINI y BOZZOLA, 1981).

En lo que respecta a las sulfomucinas (JASS y FILIPE, 1980 y SIPPONEN y cols., 1980), observan un incremento acentuado en condiciones premalignas del estómago; por otra parte (HAKKINEN y cols., 1968), documentan mediante la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas, la existencia de tres antígenos sulfopépticos proteicos en condiciones de metaplasia y cáncer gástrico, y RAPP y cols. (1979), demuestran la existencia de un antígeno aislado de un carcinoma gástrico de células en anillo de sello, que resulta ser común tanto para las células caliciformes intestinales como para las metaplásicas y neoplásicas mucosecretoras. (G.O.A.).

Respecto a la existencia de sialomucinas-O-acetiladas, características del intestino grueso, CULLING y cols (1975), la encuentra en uno de los 4 carcinomas gástricos por ellos estudiados, y TEGLEBJAERG y NIELSEN (1978), en un 15% de sus series.

Siendo el estómago, junto con las glándulas de Brünner del duodeno, el único órgano del tracto digestivo cuyo epitelio glandular segrega mucinas de carácter neutro predominantemente, es lógico pensar que los carcinomas originados en dicho epitelio muestren características comunes con el órgano de origen. La secreción de estas mucinas neutras predomina sobre la producción de mucinas de carácter ácido en un 37% de los tumores, siendo mayor la proporción en los casos de pobre diferenciación. (GOLDMAN y MING, 1968; COOK, 1982).

## PAPEL DE HISTOQUIMICA EN LA CLASIFICACION DEL CARCINOMA GASTRICO

El intento de aplicar criterios fenomenológicos para el establecimiento de una clasificación o como ayuda para el conocimiento histo-citogenético de las neoplasias gástricas, conlleva serios problemas derivados, preferentemente, de dos hechos principales:

1) La marcada heterogeneidad de estos tumores (y de los tumores en general) que hace que las poblaciones celulares que los constituyen no sean homogéneas y por consiguiente, que las manifestaciones funcionales, en cuanto a la secreción de mucosustancias se refiere, tampoco lo sean, y

2) La propia naturaleza de la enfermedad neoplásica, que trae consigo, bien la pérdida de determinadas potencialidades propias del órgano de origen, bien la adquisición de nuevas manifestaciones ajenas a la estirpe ó estirpes celulares que componen el órgano normal. (HENSON, 1982).

De hecho, todos los autores coinciden en la variabilidad del comportamiento histoquímico, no solo entre diferentes carcinomas gástricos, sino, incluso, en diferentes zonas dentro de un mismo tumor.

Estudios comparativos entre las mucosustancias segregadas o producidas por las células epiteliales gástricas en condiciones normales y en cánceres, permiten establecer aproximaciones a la diferenciación



de estos tumores (GAD, A.; 1969; MONTERO y SEGURA, 1980; COOK, 1982) e incluso, mediante el empleo de técnicas algo sofisticadas, tipificar la diferenciación citogenética de las poblaciones celulares tumorales (TATEMATSU y cols., 1980).

Asimismo, mediante la aplicación de técnicas - histoquímicas conjuntamente con técnicas morfológicas (GOLDMAN y MING, 1968; LAUREN, 1965), Histoautorradiográficas (CORNET, A. y cols., 1964); Inmunohistológicas (HAKKINEN y cols., 1968; RAPP y cols., 1979; YAMA y cols., 1982) o bien aisladamente (TEGLBJAERG y NIELSEN, 1978; JASS y FILIPE, 1979; JASS, 1980; JASS y FILIPE, 1980; MONTERO y SEGURA, 1980; IIDA y KUSAMA, 1982; SEGURA y MONTERO, 1983) se ha comprobado la relación existente entre determinadas condiciones precancerosas y la presencia del carcinoma gástrico de diferenciación intestinal.

INMUNOHISTOQUIMICA

## INTRODUCCION

La transformación neoplásica normalmente está asociada con alteraciones en la diferenciación celular.

Esta diferenciación celular alterada puede ocasionar la presencia de moléculas que normalmente aparecen en determinados estadios del desarrollo embrionario (en ocasiones pueden estar presentes en pequeñas cantidades en los tejidos adultos), o bien, la diferenciación celular anómala, puede acarrear la pérdida de moléculas que normalmente están presentes en células no alteradas, y, en último extremo, la aparición de moléculas totalmente nuevas, no presentes ni durante el desarrollo embrionario, ni durante la vida adulta.

La utilización de estas moléculas en el campo de la oncología clínica y de la patología oncológica, reviste varias facetas:

- 1) Algunas de dichas moléculas pueden resultar inmunogénicas en el huésped de origen, dando lugar a la aparición de respuestas inmunes demostrables.
- 2) En otras ocasiones, aunque no den lugar a una reacción inmune en el huésped de origen, pueden ser detectadas mediante antisueros producidos frente a ellas en otras especies animales.

Estas moléculas, inmunogénicas en el huésped de origen o en animales no relacionados, pueden ser empleadas con diferentes objetivos en el campo de la patolo-

gía oncológica:

- a/ Para el diagnóstico y detección del cáncer y su sitio de origen.
- b/ Como base para la monitorización de la terapéutica antitumoral.
- c/ Como arma para la posible inmunoterapia o inmunoprevención (en este caso, la molécula o marcador tumoral deberá ser inmunogénico en el huésped de origen), etc.

Desde el punto de vista de la Histopatología oncológica, la aplicación de técnicas de inmunodetección de marcadores tumorales, ha supuesto un considerable avance en el conocimiento biológico del proceso neoplásico, al permitir asociar criterios funcionales a los puramente morfológicos, al proporcionar valiosas ayudas para el diagnóstico diferencial de las proliferaciones neoplásicas, facilitando el conocimiento de la histogénesis de gran número de tumores de histogénesis dudosa o controvertida, aportando criterios de diferenciación, etc.

Aunque el secreto de las neoplasias permanece oculto, cada día aparece más manifiesto que el cáncer se asocia y está mantenido por un profundo rango de anomalías de la regulación genética y que, esto trae como consecuencia, una alteración subsiguiente en la síntesis proteica, cuyas manifestaciones fenotípicas pueden ser de ayuda para el diagnóstico precoz y el conocimiento de la biología de la transformación maligna. (WEINHOUSE, S., 1980).

Todas y cada una de las células somáticas contienen la totalidad de la información genética necesaria para que pueda diferenciarse en cualquier tipo de célula humana, pero, durante el desarrollo embrionario y fetal, la información no necesitada por la célula para transformarse en una célula madura, especializada, es reprimida.

En el curso de la transformación maligna, al afectarse la diferenciación celular, ocurriría una desrepresión genómica e información genética, que normalmente se encuentra reprimida en la célula, pondría en marcha el mecanismo de síntesis que llevaría a la producción de sustancias no presentes en estado normal, en estas células maduras.

#### ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO EN EL CARCINOMA GÁSTRICO

Descrito por GOLD y FREEDMAN, en 1965, se denominó Antígeno Carcinoembrionario (CEA) por su distribución en tejidos neoplásicos y en tejidos embrionarios gastrointestinales.

Se trata de una glicoproteína con un peso molecular aproximado de 200.000, con un coeficiente de sedimentación de 7 - 8 S, y movilidad electroforética en la región de las  $\beta$ -globulinas, con una composición del 50 - 65% de carbohidratos (TERRY y cols., 1974) que se halla presente en el glicocáliz celular. (MOSHA-KIS y cols., 1982), aunque hay autores que consideran

que forma parte de las proteínas del mosaico fluido de membrana, basándose en el hecho de que los anticuerpos específicos dirigidos contra el mismo, son capaces de inducir una redistribución polar del C.E.A. en la superficie de la célula tumoral (ROSENTHAL y col. 1980). Desde su localización externa superficial, el C.E.A., es, aparentemente, liberado hacia los tejidos intersticiales circundantes desde los que puede pasar a la circulación.

Hasta los dos meses de gestación, el punto más precoz en el desarrollo embrionario en el que el tejido intestinal puede ser manipulado y extraído, solo las células intestinales son las únicas que producen C.E.A., desapareciendo su producción hacia el 6º mes de vida intrauterina (GOLD y FREEDMAN, 1965; VON KLEIST y BURTIN, 1969; ST NEHILL y BENDICH, 1970; LINDGREN, 1980).

Aunque originariamente el C.E.A. fue descrito como un antígeno tumor específico para las neoplasias de origen endodérmico gastrointestinal, (GOLD, 1967), el campo de aplicación clínica del C.E.A. se ve limitado por una serie de comprobaciones, como son:

1) Los niveles del C.E.A. se ven influenciados por el tabaquismo, enfermedades inflamatorias del intestino, pulmón, páncreas y otros órganos;

2) El C.E.A. puede estar elevado en otras neoplasias que no pertenecen a la esfera gastrointestinal. (MARTIN y cols., 1976; GO, 1976).

No obstante, las determinaciones séricas del C.E.A., parecen tener valor para el seguimiento del curso del cáncer gastrointestinal tras intervención quirúrgica o para monitorización de la respuesta a la quimioterapia. (RAVRY y cols., 1974); así mismo, se ha podido observar que, en los 30 primeros días tras intervención quirúrgica, las fluctuaciones de los niveles del C.E.A. son de escasa significación, pero que, tras el primer mes postoperatorio, la elevación de niveles séricos de C.E.A. antecede hasta en seis meses la aparición de enfermedad clínica recidivada o metastásica (HOLYOKE y cols., 1975).

La existencia de un 10% de resultados falsos negativos (HOLYOKE y cols., 1975), obliga a manejar con precaución la posibilidad de una segunda intervención. Para facilitar el manejo clínico de estos enfermos MARTIN y cols., (1977), proponen la creación, por parte de cada laboratorio, de un nomograma de niveles, y aconsejan la realización de determinaciones mensuales durante el primer año de postoperatorio, y bimensuales durante los dos años siguientes. De esta forma, una elevación de los niveles séricos de C.E.A. que sobrepase el doble de la desviación estándar en dos determinaciones sucesivas, con un mes de intervalo, siendo la segunda determinación superior a la primera, es un correcto indicador de recurrencia y de segunda intervención en un 88% de los casos.

Conjuntamente con la utilidad del monitorizador de la terapéutica y predictor de recurrencias, el C.E.A., en manos de algunos autores, tiene valor pronóstico (HOLYOKE y cols., 1975), ya que, en aquellos pacientes con niveles basales inferiores a

2.5 ngr/ml., la recurrencia es rara (1/20), mientras que en aquellos otros en los que los niveles superan los 7.0 ngr/ml la recurrencia parece ser la regla (7/9), y valor diagnóstico (GOLD, 1967), puesto que, según este autor, el C.E.A. sería inmunogénico para el huésped, encontrando que, los pacientes con tumores primitivos malignos del tracto digestivo son capaces verdaderamente de producir anticuerpos contra antígenos tumor-específicos de estos crecimientos neoplásicos; sin embargo, cuando el proceso metastásico ha ocurrido, los títulos de la hemaglutinación descienden, al parecer, por constituir la masa tumoral metastásica el sitio de formación de la reacción Antígeno-Anticuerpo.

#### C.E.A. EN EL CANCER GASTRICO

Son escasos los estudios verificados sobre el valor de la determinación sérica del C.E.A., en el carcinoma gástrico. ELLIS, en 1978, verifica un ensayo en carcinomas gástricos inoperables con vistas a controlar la terapéutica citotóxica, y encuentra que solo el 31% de los pacientes presentan niveles elevados que permitan verificar los criterios de respuesta a la quimioterapia (MOERTEL y cols., 1976), en los cuales solo el 50% cumplieron dichos criterios; encontrando así mismo que el significado pronóstico del C.E.A. quedó reducido al 15% de los pacientes; por su parte, ZORNOZA y cols., (1980) encuentran valores significativamente altos en los pacientes afectos de car-



cinoma gástrico en estadios avanzados (III y IV), frente a la no significancia de los valores obtenidos en pacientes en estadios I y II, en relación con los valores del grupo control, e ICHIKI y cols., 1981, en un estudio sobre el valor del C.E.A. como monitor de la respuesta quimioterápica en siete carcinomas gástricos, y otros de la esfera gastrointestinal, comprobaron que solo en dos pacientes los niveles descendieron, mientras que se mantuvieron en tres y continuaron elevándose en dos, concluyendo que, en su estudio, la predicción de respuesta de los pacientes con carcinoma gástrico a la quimioterapia mediante el estudio de los niveles de C.E.A., carece de significancia.

Sin embargo, STAAB y cols. (1982), correlacionando los niveles preoperatorios de C.E.A. con parámetros clínicos como:

1. Resecabilidad
2. Extensión tumoral, y
3. Edad

concluyen que, los niveles preoperatorios de C.E.A. suponen una información pronóstica en los pacientes con cáncer de estómago, mostrando diferencias altamente significativas, tanto si se correlacionan con el resto de los parámetros clínicos como si se manejan aisladamente, aunque parecen ligados estos niveles a la resecabilidad tumoral y a la extensión del tumor.

Cuando se estudia el Antígeno Carcinoembrionario en el jugo gástrico de pacientes afectos de carcinoma gástrico, TATSUTA y cols (1980), comprueban que, el nivel sérico del C.E.A. no se muestra como un indica-

dor de cáncer gástrico, apareciendo elevado solo en un 19.4%, de los casos de carcinoma avanzado e irrecusable, y solo en un 4.5% de los casos de carcinoma incipiente, mientras que, en el jugo gástrico, se encuentra significativamente elevado respecto a la población control, apareciendo elevaciones significativas en un 40.1% de los casos de carcinoma gástrico precoz y en un 50.0% de los portadores de carcinoma gástrico avanzado, no observando correlación con el tipo histológico macro y microscópico de carcinoma.

#### INMUNOHISTOQUIMICA DEL C.E.A. EN EL CARCINOMA GASTRICO

Aunque la esperanza puesta en el Antígeno Carcinoembrionario de ser un marcador específico para el carcinoma endodérmico gastrointestinal, no se ha materializado, no cabe duda de su valor como marcador de diferenciación anormal o incompleta, al reflejar una expresión fenotípica embrionaria que difiere de la del tejido normal. Durante la vida embrionaria y fetal, el C.E.A. se observa a todo lo largo del intestino fetal, desde el esófago hasta el recto, con un predominio del esófago y duodeno durante la primera mitad de la gestación, y del colon y recto en la segunda mitad (LINDGREN, 1980).

Mediante el empleo de diferentes técnicas inmunocitoquímicas, se ha podido conocer la localización del Antígeno Carcinoembrionario y su relación con diferentes patrones biológicos de las neoplasias.

Generalmente son aquellos tumores que forman estructuras glandulares o glándulo-papilares los que muestran una mayor inmunotinción para el C.E.A., localizándose ésta, al igual que en los tumores colónicos, en el glicocálix de la zona apical de las células de revestimiento epitelial de las glándulas y en la secreción intraglandular (DENK y cols., 1973; EJECKAM y cols. 1979; MASUZAWA y cols., 1977; WAGENER y cols., 1981; MOSHAKIS y cols., 1982; SKINNER y cols., 1982); por otra parte, aquellos adenocarcinomas pobremente diferenciados, con estructuras glandulares irregulares, poco diferenciadas, revestidas por epitelio cuboidal o aplanado de escasa diferenciación, muestran negatividad para el C.E.A.

Las discrepancias comienzan a surgir, cuando se trata de tumores altamente indiferenciados o de aquellos infiltrantes en los cuales las células conforman pequeños acúmulos o aparecen aisladas. En estos casos mientras autores como DENK y cols. (1973) observan negatividad para el C.E.A., otros como EJECKAM y cols., (1979), demuestran intensa tinción citoplásmica en la mayoría de los elementos celulares empleando un antígeno relacionado con el C.E.A. de la secreción gástrica (VUENTO y cols., 1976).

Al igual, WAGENER y cols., 1981, estudiando simultáneamente la inmunolocalización del C.E.A. en carcinomas gástricos, cuantificándolos en los tumores y correlacionándolo con los niveles plasmáticos, observan que, aunque por lo general el carcinoma gástrico se asocia a niveles bajos, tanto tumorales como séricos, de C.E.A., desde el punto de vista de su localización

celular, se aprecia un incremento en la inmunotinción citoplásmica de elementos celulares aislados o en pequeños acúmulos, debido según estos autores, a una inhibición de la producción del C.E.A. cuando las células mantienen íntimo contacto entre sí.

Los carcinomas de células en anillo de sello, muestran, por su parte, positividad citoplásmica intracelular, de la membrana plasmática y del moco extracelular. (DENK y cols., 1973; EJECKAM y cols., 1979).

En las zonas de metaplasia intestinal, es observable una tinción en la superficie luminal de la mucosa metaplásica en la mayoría de los casos. (DENK y cols., 1973; EJECKAM y cols., 1979; SKINNER y WHITEHEAD, 1982), tiñéndose las células absortivas epiteliales pero no las caliciformes, observándose tinción intracitoplásmica de aspecto vesicular en el citoplasma apical supranuclear (EJECKAM y cols., 1979).

De acuerdo con los trabajos de ISAACSON y LEVANN, (1976), la mayor parte de los autores coinciden que, en el carcinoma gástrico, a semejanza del carcinoma de colon, la producción de C.E.A. y su secreción por el carcinoma, dependen de la diferenciación del tumor y que, su presencia en estados considerados como condiciones precancerosas, es índice de un trastorno en la diferenciación celular, opinión que se halla en contradicción con los resultados de O'BRIEN y cols. (1981).

A pesar de que el carcinoma gástrico presenta niveles bajos de C.E.A., dos hechos de la biología de

estos tumores parecen asociarse a un incremento significativo de dichos niveles, tanto a nivel tumoral como sérico:

- a) La presencia de necrosis tumoral
- b) La existencia de extensión de la enfermedad y/o de enfermedad metastásica. (WAGENER y cols., 1981).

#### ALFA-FETOPROTEINA

Descubierta en el ratón por el científico soviético GARI. I. ABELEV, fué puesta de manifiesto en seres humanos poco tiempo después, por su compatriota YURI. TATARINOV, en 1964; se trata de una proteína constituida por una sola cadena polipeptídica con un peso molecular aproximado de 70.000 que, desde el punto de vista bioquímico y estructural presenta homologías importantes con la albúmina. (RUOSLAHTI y SEPPALA, 1971).

Aparece precoz y brevemente en la vida fetal como producto del saco vitelino y de las estructuras proximales del intestino e hígado. Durante este periodo, la AFP se encuentra muy elevada en el suero fetal y es transferida al líquido amniótico a través de la orina, y a la sangre materna, por mecanismos no del todo aclarados, en los que parece jugar un papel importante la barrera placentaria. Los niveles de AFP descienden bruscamente una vez terminada la fase de proliferación hepatocelular (KIRKPATRICK y NAKAMURA, 1981).

En el adulto, la producción de AFP por tumores está estrechamente relacionada con el tejido de origen. Los tumores productores de AFP usualmente asientan o derivan de células que producen AFP durante el desarrollo fetal; no obstante, la producción de un producto oncofetal tumor-asociado no es una propiedad específica de ningún tumor, sino más bien, es el reflejo de un nivel de desarrollo y diferenciación, donde se expresa un potencial genómico determinado que, en condiciones normales de desarrollo y diferenciación está reprimido. (SELL, S., 1979).

#### FUNCIONES DE LA AFP.

Aparentemente, la función más obvia de la AFP es la de desempeñar el papel de Albúmina Fetal, aunque numerosos investigadores insisten en que desempeñaría otros papeles específicos diferentes a los de la albúmina.

Entre las funciones atribuidas a la AFP tres merecen ser destacadas, por sus implicaciones clínico-biológicas:

- 1) Protección del feto contra los estrógenos maternos, basada en los estudios verificados en la rata, donde la AFP muestra una alta capacidad ligante de estrógenos; no obstante, las alfa-fetoproteínas de otras especies no ligan estrógenos, incluso, aunque así fuere, a pesar de

La alta concentración que alcanza esta globulina en el suero fetal, no sería suficiente para acoplar todos los estrógenos maternos. (ATTARDI y RUOSLAHIT, 1976).

- 2) Otra teoría muy popularizada es la que postula que la AFP protege al feto de la reyección inmune materna, pero, mientras existen evidencias de que la AFP ejerce "in vitro", algún efecto sobre los cultivos de linfocitos, hay también numerosas observaciones que muestran que la AFP no es específicamente inmunosupresora (TOMASI, TB. Jr., 1979).
- 3) Finalmente, la AFP podría actuar como señal organizadora del desarrollo de los tejidos. (Recordemos que es producida fundamentalmente durante el desarrollo normal del hígado y durante la proliferación reconstitutiva del hígado adulto). (SELL, 1979).

#### ALFA FETOPROTEINA EN EL CARCINOMA GASTRICO

Se sabe que la Alfa-fetoproteína es una proteína tumor-asociada en el adulto. Las mediciones de AFP en suero son útiles para detectar algunos tipos de cáncer, especialmente el carcinoma hepatocelular (TATAI-RINOV, 1964), y el carcinoma vitelino, o los tumores de gonadales o extragonadales de células germinales con componentes de saco vitelino. (NØRGAARDS-PEDERSEN, B., 1976).

En el carcinoma gástrico, BOURREILLE y cols., en 1970, aporta la primera descripción de un carcinoma de origen gástrico metastásico, en hígado, con niveles séricos elevados de AFP; a partir de aquí se observa que muchos de los casos de carcinomas de estómago en los que se efectúa determinación significativa de los niveles en suero de la AFP presentan metástasis hepáticas (BERNARDES y cols., 1971; MEHLMAN y cols., 1971; MONTPLAISIR y cols., 1973; RAVRY y cols., 1974; WALDMANN y Mc INTIRE, 1974; MASUZAWA y cols., 1977; KODAMA y cols. 1981). Quedaba pues, por dilucidar, si la AFP detectada en el suero de estos pacientes era producida por el tumor primitivo, por el metastásico o por las células hepáticas que rodean la metástasis.

Mediante la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas, MASUZAWA y cols. (1977) observan que en uno de sus dos tumores metastásicos, la producción de AFP correspondía al tumor primitivo, aunque en la zona metastásica de ambos tumores, algunos hepatocitos en vecindad mostraron así mismo, positividad.

KODAMA y cols. (1981), observan AFP inmunorreactiva en 19 de los 35 casos de carcinoma gástrico estudiados (54%), de aquellos que presentaban niveles elevados preoperatorios de AFP en suero, no pudiendo relacionar significativamente ambos parámetros, pero encontrando negatividad inmunohistoquímica en aquellos otros, cuyos niveles preoperatorios estaban en los límites normales.

La AFP se localizaba en citoplasma de los elementos celulares tumorales, independientemente de su



grado de diferenciación histológica, observándose tanto en las áreas con estructuras glandulares bien desarrolladas, como en aquellas otras pobremente diferenciadas, y de aspecto sólido.

Las células en anillo de sello no mostraron reactividad para la AFP.

En los casos reportados por MC INTIRE y cols., (1975), no existía evidencia clínica de metástasis hepáticas, y los niveles séricos de AFP descendieron tras la resección del tumor gástrico, lo que podía hablar de una producción de AFP por las células del carcinoma.

Por su parte, SKINNER y WHITEHEAD (1982), observa positividad para la AFP mediante técnicas inmunohistoquímicas en 8/18 tumores gástricos (44%), apreciando así mismo, inmunotinción en áreas de metaplasia intestinal en 6/13 (46%) en vecindad a cáncer y en 2/17 (12%) de metaplasia asociada a un proceso no tumoral.

#### LA GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA

La Gonadotropina coriónica es producida por la placenta, sin el concurso necesario del feto, tal como se desprende de las observaciones clínicas en la mola vesicular, y en el corioepitelioma, así como después de la ligadura del cordón umbilical.

El lugar de producción se ubica a nivel del sincitiotrofoblasto.

Desde el punto de vista químico, se trata de una glicoproteína con un peso molecular aproximado de 30.000

Inmediatamente después de la fecundación, aumenta el nivel hemático de Gonadotropina Coriónica (HCG) hasta la 8ª semana, de forma casi vertical, disminuyendo este ascenso progresivamente hasta formar una especie de meseta, hasta la 16ª semana de gestación.

Resulta interesante el hecho de que, la concentración de HCG en los tejidos maternos es superior a la observada en los fetales, de forma que es posible la existencia de una barrera placentaria hacia el lado fetal.

Esta hormona impide la regresión del cuerpo lúteo durante los primeros periodos del embarazo, estimula la síntesis de progesterona y estrógenos en el cuerpo lúteo gestacional y en la placenta, y, durante el 2º y 3º trimestre de embarazo, interviene en la síntesis placentaria de esteroides. (SCHREINER, 1977).

Puesto que esta proteína es sintetizada normalmente, solo por el trofoblasto, su aparición en cualquier varón o hembra no embarazada, que no presente una neoplasia trofoblástica es un índice de su empleo como "marcador" de transformación neoplásica.

La síntesis ectópica de proteínas placentarias por los tumores parece diferir del fenómeno por el cual se producen proteínas fetales, como la  $\alpha$ -feto-proteína (AFP) o el Antígeno Carcinoembrionario (CEA) durante la promoción y desarrollo de la neoplasia. La distinción básica estriba en el hecho de que las proteínas placentarias parecen ser "ectópicas", más que características del fenotipo de la línea celular que ha dado origen a la neoplasia. En la mayoría de los casos publicados, las feto-proteínas que han sido detectadas en el cáncer son fenotípicamente características del tipo celular que ha sufrido la transformación neoplásica. Estas fetoproteínas son sintetizadas a niveles basales por las células emparentadas, durante la vida postnatal, y suelen estar presentes en el suero en condiciones normales, a muy baja concentración. (SUSSMAN y cols., 1974).

Aunque la producción de gonadotrofinas es originalmente una función de la placenta, glándula pituitaria y elementos trofoblásticos de neoplasias, como el coriocarcinoma, carcinoma embrionario y teratoma, hay evidencias de un importante número de tumores de diferente localización y origen histogenético, que producen gonadotrofina coriónica o sus subunidades. (BRAUNSTEIN y cols., 1973; GOLDSTEIN y cols., 1974; MUGGIA y cols., 1975; MC MANUS y cols., 1976; GAILANI y cols., 1976; GOLDSTEIN, 1976; BUCKLEY y FOX, 1979; RICH y cols., 1979; PAPAPETROU y cols., 1980; UCHIDA y cols., 1981).

Mediante técnicas inmunohistoquímicas, tanto la HCG como otras proteínas placentarias (Lactógeno Placentario (HPL); la glicoproteína específica del emba-

razo (SP1) y la Fosfatasa Alcalina Placentaria (FAP) han sido puestas de manifiesto en tumores de diferentes órganos que no presentan diferenciación citológica de Trofoblasto (MC MANUS, 1976; SKINNER y WHITEHEAD 1981a); SKINNER y WHITEHEAD, 1981 b); UCHIDA y cols., 1981; SHINDE y cols., 1981; KODAMA y cols., 1981; SKINNER y WHITEHEAD, 1982).

El significado de esta secreción aún está por aclarar, aunque autores como Mc MANUS y cols., 1976, postulan que la hCG secretada por estos tumores ejercería una función de protección contra la reyección del tumor por parte del huésped, al inhibir o bloquear la respuesta inmunológica de tipo celular.

En el aparato digestivo, BUCKLEY y FOX, encuentran un 43% de neoplasias colorrectales, secretantes de HCG mediante el empleo de técnicas inmunohistoquímicas, no hallando relación con el grado de diferenciación tumoral, ni con la morfología o diferenciaciones citológicas del tumor.

Por su parte, SKINNER y WHITEHEAD (1981 a), mediante el empleo de técnicas inmunohistoquímicas para detectar la Proteína específica del embarazo SP1, encuentran una positividad en el 50% de los casos, en el carcinoma gástrico, así como en la metaplasia intestinal, que se asocia con el cáncer (23%), encontrando en los tumores colónicos un 60% de positividades.

Los mismos autores, empleando la Fosfatasa Alcalina Placentaria (FAP), (SKINNER y WHITEHEAD, 1981, b) obtienen un 41% de positividad en los tumores colónicos y un 38.6% en tumores gástricos, pero los resultados

obtenidos en zonas de metaplasia, tanto asociada a cáncer como no asociada, y en mucosa normal, les lleva a pensar que la FAP, más que un marcador tumoral, es un índice de la actividad proliferativa de las células y no de la transformación neoplásica o maligna de las mismas.

El empleo del Lactógeno Placentario en tumores digestivos, ha mostrado básicamente el mismo comportamiento que la Gonadotrofina Coriónica. SHINDE y cols. (1981), observan la existencia en jugo gástrico en 5 de 12 pacientes, con carcinoma, y en ninguno de los sujetos del grupo control. SKINNER y WHITEHEAD (1982) encuentran un 50% de positividad para hPL, mediante el empleo de técnicas inmunohistoquímicas en carcinomas gástricos.

La demostración de hCG en carcinomas gástricos, ya fué resaltada por BRAUNSTEIN, 1973, quien obtuvo una positividad del 23.5% (8/34 casos), para la hCG en el suero, y SHINDE y cols., 1981, con un 25% (3/12). La aplicación de técnicas inmunoenzimáticas y de inmunofluorescencia revela la existencia de elementos celulares positivos para la hormona en carcinomas gástricos en proporciones que oscilan entre el 26% (9/35) (KODAMA y cols., 1981), y el 55% (SKINNER y WHITEHEAD, 1982).

Como se puede observar, el comportamiento de la hCG, del hPL y de la SP1 es bastante similar si se consideran individualmente los marcadores, puesto que, los intentos habidos para encontrar una concordancia de comportamiento por parte de los elementos celulares

tumorales para la secreción de estos antígenos carcinoplacentarios conjuntamente, han puesto de manifiesto que la expresión antigénica es un carácter individual de cada tumor y de cada célula, dentro de un mismo tumor, lo que sugiere que los genes estructurales que codifican estas proteínas, no se hallan bajo un control coordinado a modo de "operon". (SUSSMAN y cols., 1974; SKINNER y WHITEHEAD, 1982).

#### INMUNOGLOBULINA A

La inmunoglobulina A es una gamma globulina cuya característica más particular es su marcada heterogeneidad, la que es debida a un conjunto de componentes con constantes de sedimentación que van de 7S a 13S, que se forman por polimerización y son disociables.

Dada la dificultad en la obtención de fragmentos proteolíticos de esta inmunoglobulina, similares a los logrados con la Ig G, las investigaciones inmunológicas se han hecho más difíciles. La degradación enzimática con papaína produce subunidades 3.5S, constituidas por péptidos Fab y pequeños péptidos resultantes de la degradación enzimática del fragmento Fc. La separación y purificación de una enzima proteolítica elaborada por el *Streptococcus sanguis*, una bacteria aislada de las heces humanas, quizás signifique un aporte importante al estudio de la Ig A. Esta proteasa cliva a la inmunoglobulina A en la zona de la bisagra, por encima de los puentes S-S intercadenas H-H, dando origen a los péptidos Fab $\alpha$  y FC $\alpha$ , similar

este último a los fragmentos Fc de las otras inmunoglobulinas. El Fc $\alpha$  puede aislarse como monómero con una constante de sedimentación de 3.0S y un P.M. de 41.500 daltons, o como dímero, con un coeficiente de sedimentación de 5.3S que se transforma en monómero por reducción con ditiotreitól.

Si bien el contenido de Ig A es bajo en el suero sanguíneo normal (1.5 - 2.0 mg/ml), es relativamente alto en otros fluidos, tales como saliva, lágrimas, secreción intestinal, fluido prostático, y calostro. (MARGNI, 1982).

A nivel intestinal, la inmunoglobulina A es sintetizada y secretada por las células plasmáticas de la lámina propia, en forma dimérica (Ig A) $_2$  desde donde es transportada a la secreción intestinal, por dos mecanismos distintos:

a) Por difusión, desde el sitio de síntesis hacia las células epiteliales columnares, donde es unida al Factor Secretor (Componente Secretor o SC), sintetizado por estas células (Ig A) $_2$ -SC o forma secretora, que es transportada en vesículas a través de las células epiteliales desde donde es segregada a la luz por exocitosis.

b) La segunda vía por la que la (Ig A) $_2$ -SC alcanza la secreción intestinal es a través de la bilis, adonde es selectivamente transportada por la célula hepática.

Desde el punto de vista de la secreción y transporte de la Ig A y SC, los tejidos epiteliales pueden clasificarse en tres categorías:

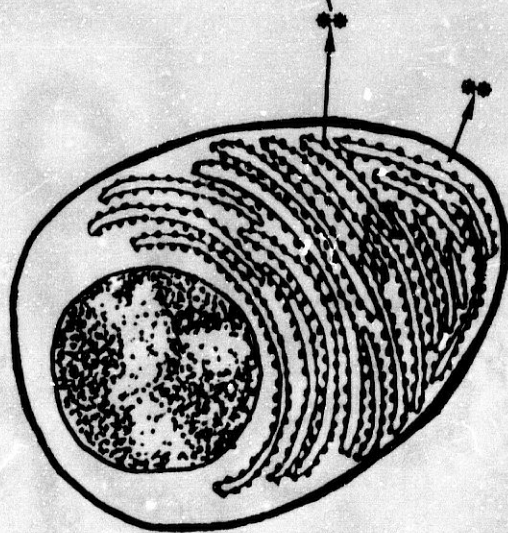
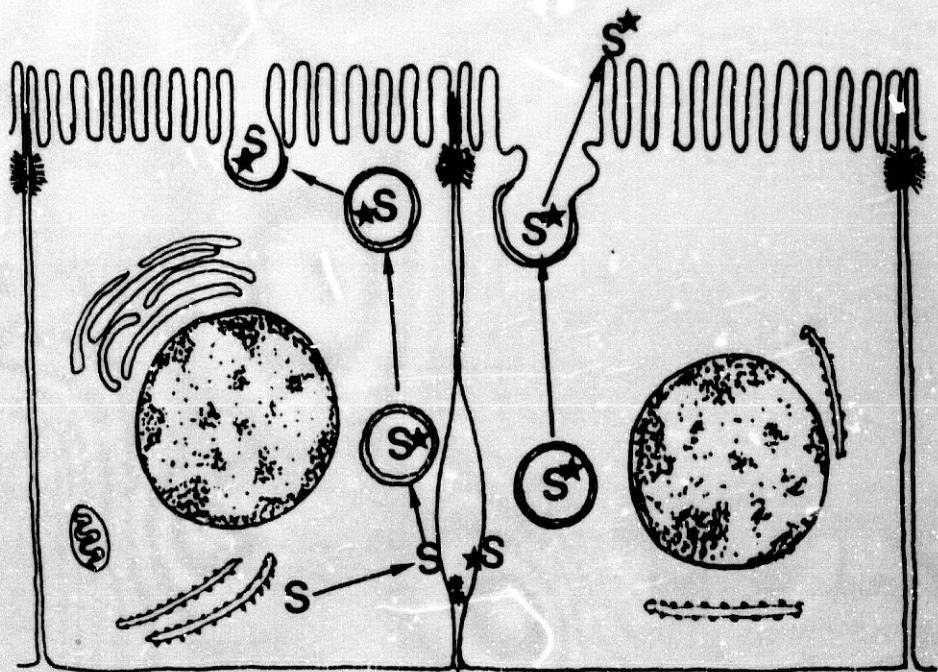
1. Aquellos en los que se demuestra la producción del factor secretor y un predominio de células plasmáticas productoras de Ig A.
2. Aquellos donde se observa la existencia de SC pero no hay predominio de células plasmáticas productoras de Ig A. (glándulas sudoríparas, riñón, vejiga urinaria, células parenquimatosas hepáticas, trompa de Falopio, endometrio y timo).
3. Tejidos en los que no puede ser demostrado ni el factor secretor ni plasmáticos productores de Ig A pero que, sin embargo, están bañados por la Ig A secretora (esófago, uréter, vagina, encía, epitelio escamoso bucal).

Desde este punto de vista, el transporte selectivo ocurrirá con toda seguridad en los tejidos del primer grupo y probablemente en los del segundo.

La translocación de la Ig A dimérica a través de las células epiteliales, ocurre en cuatro estadios secuenciales:

- a) Unión al factor Secretor (SC)
- b) Endocitosis
- c) Transporte a través del citoplasma
- d) Liberación en las superficies apicales





•• IgA DIMERA  
 ★ IgA ACOPLADA AL S  
 S FACTOR SECRETOR

MODELO EXPLICATIVO PARA LA TRANSLOCACION INTRACITOPLASMICA DE LA  
 INMUNOGLOBULINA A DIMERICA DESDE LA LAMINA PROPIA HASTA LA LUZ  
 INTESTINAL (BROWN, 1980).

El factor secretor actúa como receptor específico de la Ig A dimérica, localizándose a nivel de las superficies basolaterales de las células epiteliales, siendo esencial para la translocación de la Inmunoglobulina pues ésta no penetra en la célula epitelial, al ser removido por tripsinización el Sc o al ser ocupado por un anticuerpo específico. Clínicamente, existe una prueba indirecta que está de acuerdo con esta aseveración, al poderse comprobar que las células de los tumores de colon pobremente diferenciados que carecen de SC, no contienen Ig A (WEISZ-CARRINGTON y cols. 1976).

El segundo paso, la endocitosis, es también imprescindible para la translocación de la Ig A dimérica, al no haberse obtenido evidencia alguna de que el complejo o la inmunoglobulina penetre en el interior de la célula por difusión.

El transporte, a través del citoplasma celular, se verifica mediante la migración de vesículas que contienen la Ig A dimérica, dependiendo, como es obvio, de un sistema intacto de microtúbulos intracelulares.

Por último, la liberación de Ig A, en las superficies apicales parece ocurrir por apertura-fusión de las vesículas que la transportan hacia el exterior, con extrusión del contenido de las vesículas hacia la luz. (BROWN, 1980).

Los antígenos que atraviesen el epitelio mucoso tendrán una alta probabilidad de formar complejos con el anticuerpo local específico (Ig A)<sub>2</sub>. Estos complejos pueden ser secretados localmente por el sistema selectivo de transporte de la Ig A o bien penetrar en

la circulación sistémica para ser transportados a otros tejidos mucosos o al hígado y, desde allí, ser eliminados con las secreciones externas. (BIENENSTOCK y BEPUS, 1983).

Mediante técnicas inmunocitoquímicas la (Ig A)-SC puede ser demostrada en la superficie de la mucosa gastrointestinal, así pues, era lógico pensar que, durante el proceso de transformación neoplásica, la capacidad de las células epiteliales de producir el SC o de transportar la Ig A se viera alterada en función del grado de diferenciación que estos elementos alcanzasen en la proliferación neoplásica.

ROGNUM y cols. (1980), observan en tumores de colon que tanto la Ig A como el SC intraepitelial disminuyen paralelamente al descenso en el grado histológico de los tumores, indicando una depresión en la producción del componente secretor, y por consiguiente en la translocación externa de la Ig A secretora, a medida que la diferenciación es menor.

Similares resultados obtiene ISAACSON (1982) comprobando así mismo, que las variaciones locales estaban estrechamente relacionadas con la disposición arquitectural y celular; la intensidad de tinción comparable a la de la mucosa normal solamente se observó en las zonas tumorales con glándulas bien diferenciadas, mientras que ésta disminuía notablemente o estaba ausente en las áreas poco diferenciadas.

Los adenomas colorectales mostraban un patrón similar. Aquellos con buena diferenciación y displasia

ausente o leve se caracterizan por una marcada tinción de los bordes celulares, y de las superficies lumenares, mientras que, a medida que el grado de displasia arquitectural y celular aumenta, la tinción para SC y/o Ig A disminuye hasta desaparecer. (ISAACSON, 1982b).

De forma similar, combinando estudios inmunohistoquímicos con la estimación cuantitativa del DNA celular en tumores colorectales (ROGNUM y cols., 1982), - comprueban que el Componente Secretor y la Ig A, se correlacionan positivamente con el grado de diferenciación tumoral, y con los estadios de invasión de DUKES, sobre todo en aquellos tumores de contenido diploide de DNA.

EJECKAM y cols. (1979), verificaron un estudio inmunohistoquímico sobre el estómago normal, la metaplasia intestinal y el carcinoma gástrico, observando que, en el estómago normal, la inmunotinción para la Ig A demuestra positividad intracitoplásmica en las células epiteliales de las glándulas gástricas, en la superficie interna de la mucosa y en el glicocáliz glandular.

Sin embargo, ISAACSON (1982a) no observa la presencia del componente secretor en la mucosa normal - cuando existen escasas células plasmáticas en la lámina propia. Cuando existe un discreto grado de gastritis, la positividad para el factor secretor se observa en el istmo o región del cuello y un predominio en el borde apical de las células. Las glándulas pilóricas son consistentemente negativas.

A medida que el componente inflamatorio se incrementa, aumenta la inmunitinción, aunque las células foveolares mucosas continúan siendo negativas.

En las zonas de displasia, así mismo, se observa un incremento en la tinción para Ig A y SC apareciendo tinción intracitoplásmica con predominio en el borde apical de las glándulas.

En la metaplasia intestinal, la Ig A retiene el patrón normal de tinción.

Por el contrario, en los carcinomas gástricos, la Ig A teñía marcadamente las superficies glandulares de las células de revestimiento en aquellos carcinomas bien diferenciados, pero no se observó tinción de los límites citoplásmicos celulares.

En los carcinomas de células en anillo de sello y las anaplásicas e indiferenciadas, no se pudo observar la tinción para Ig A.

En resumen, dentro de los carcinomas gástricos, el grupo de los bien diferenciados se tiñen pues, positivamente para el SC y la Ig A de forma similar a la displasia. A medida que avanzamos en el grado de indiferenciación, se asiste a una pérdida progresiva de tinción para estos elementos del sistema inmune epitelial, resultando totalmente independiente del número de células plasmáticas que contienen Ig A.

Así pues, aunque la Ig A no pueda ser considerada como un marcador tumoral, en el sentido estricto de la palabra, su demostración inmunohistoquímica nos indica una función celular preservada y un estado definido de diferenciación celular y tisular.

### ALFA-1-ANTITRIPSINA

La Alfa-1-Antitripsina es una glicoproteína que emigra electroforéticamente en la región de las alfa-1-globulinas y con un marcado carácter inhibitor de la actividad proteolítica de enzimas, tales como: tripsina, quimotripsina, elastasa pancreática, colagenasa, plasmina, trombina, urokinasa, etc.

Los niveles séricos de esta glicoproteína aparecen elevados en procesos inflamatorios e infecciosos, así como en procesos degenerativos y en determinados estados neoplásicos. (HARRIS y cols., 1974; CHIO y OON; 1979).

Aunque el hígado parece ser el sitio primario de producción de esta globulina (KOJ, A. y cols., 1978), también ha sido observada en localización extrahepática, como en los islotes pancreáticos (RAY y cols., 1977), mastocitos (BENITEZ BRIBIESCA y cols., 1973), macrófagos alveolares (GUPTA y cols., 1979), mucosa del estómago (RAY y cols., 1982; KITTAS y cols., 1982) y del intestino delgado (GEBUES y cols., 1982).

Son escasos los trabajos referentes a la demostración de la Alfa-1-Antitripsina en tumores del tracto gastrointestinal.

RAY y cols., en 1982, verifican un estudio inmunohistoquímico, demostrando la existencia de Alfa-1-Antitripsina en las células, tanto del tumor primitivo como de la metástasis de tres carcinomas gástricos de los cinco estudiados, no observando positividad en ninguno de los diez casos de adenocarcinomas estudiados.

En la mucosa gástrica normal, encuentran positividad para la Alfa-1-Antitripsina en muy escasas - células localizadas en la base de las glándulas de la región pilórica.

Resulta interesante destacar que, los casos positivos para la Alfa-1-Antitripsina, mostraban PAS positividad tras el tratamiento con diastasa, indicando la presencia de glicoproteínas más que de hormonas polipeptídicas, no pudiendo ser estas últimas demostradas inmunohistoquímicamente.

Simultáneamente, KITTAS y cols. (1982), verificaron un estudio de localización de Alfa-1-Antitripsina en veinte carcinomas gástricos, y quince carcinomas de intestino delgado, así como en sus respectivas metastasis.

Estos autores, encontraron positividad para la inmunotinción frente a Alfa-1-Antitripsina en aquellos tumores localizados, preferentemente, en antro (5/10), mientras que no pudieron demostrarla en los tumores del cuerpo (0/6), ni del cardias (0/4), hallando una positividad global del 25% para la Alfa-1-Antitripsina en los tumores gástricos, frente al 83% (29/35) de KODAMA y cols. (1981).

En la mucosa normal confirman los hallazgos de RAY y cols. (1982), y observan que, en la mucosa displásica en vecindad a la del proceso tumoral, el comportamiento inmunohistoquímico para la Alfa-1-Antitripsina es idéntico al del tumor que en ella se origina.

Las metástasis mostraron el mismo patrón de tinción que el tumor primitivo (KITTAH y cols., 1982).

#### LISOZIMA o MURAMIDASA

Fué Alexander Fleming quien, en 1922, identificó una sustancia con marcada actividad bacteriolítica a la que dió el nombre de Lisozima; con posterioridad y debido a la acción selectiva que esta sustancia muestra sobre las uniones N-acetil-glucosaminil-N-acetilmurámico, se ha difundido el nombre de muramidasa.

Esta enzima se halla presente en numerosas secreciones orgánicas, como la leche, saliva, lágrimas, etc. donde probablemente representa un producto de síntesis de las células glandulares, así como en el suero, en el que se incrementa extraordinariamente en casos de leucemia mielocítica.

La muramidasa en el ser humano ha podido ser identificada en una gran variedad de tejidos, mediante el empleo de técnicas inmunoenzimáticas: Células de Panneth del intestino delgado (MONTERO y ERLANDSEN, 1978), algunas células de Kupffer del hígado, túbulos proximales y células proximales de la parte superior de la rama descendente del Asa de Henle del riñón, acinis de la glándula lacrimal, células serosas de las glándulas salivares mixtas. (La parótida, glándula serosa pura, muestra negatividad consistentemente); porción serosa



de las glándulas submucosas bronquiales, células epiteliales de la mama lactante, cartílago, histiocitos, polimorfonucleares, neutrófilos y eosinófilos, así como sus precursores segmentados y algunos mononucleados, etc. (MASON y TAYLOR, 1975).

En el tracto gastrointestinal humano, se ha observado la existencia de muramidasa en las células mucosas de las glándulas pilóricas (KLOCKARS y REITAMO, 1975), en células mucosas de la pared lateral de las criptas intestinales y en el ribete microvellositario, junto con las células de Paneth del intestino delgado (MONTERO y ERLANDSEN, 1978); en las glándulas de Brünner del duodeno (KLOCKARS y REITAMO, 1975), células mucosas del cuello de las glándulas gástricas (REITAMO y cols., 1979)

En el carcinoma gástrico, la lisozima ha sido demostrada con resultados algo dispares. REITAMO y cols. (1979), la observan en uno de los dieciocho casos por ellos estudiados (5.5%).

HEITZ y WEGMANN (1980), observan marcada positividad en un adenocarcinoma bien diferenciado del cánci, que demostró contener abundantes células de Paneth neoplásicas que, como su contrapartida normal y metaplásica (MASSON y TAYLOR, 1975; MONTERO y ERLANDSEN, 1978; REITAMO y cols., 1980), mostraron intensa tinción para muramidasa, así mismo presente en el tumor metastásico en ganglios.

En un estudio retrospectivo de 171 carcinomas gástricos, TAHARA y cols. (1982a), encuentran positividad para la Lisozima en 65 (38%), no relacionándose ni

con el tipo histológico ni con el crecimiento invasivo del carcinoma, aunque aparentemente los índices de supervivencia a los dos años parecen indicar un peor pronóstico para los tumores que contienen lisozimas; así mismo, no observaron estos autores un predominio topográfico de los carcinomas que fueron positivos. De los 65 tumores que contenían lisozima, se observó solo en 40 la producción de mucinas, y de éstos solo tres contenían sulfomucinas. Doce de estos 65 tumores simultáneamente con la lisozima mostraron un gran número de células argirófilas o argentafines.

Casi simultáneamente (TAHARA y cols., 1982, b), verifican un estudio de 59 carcinomas gástricos, con marcada desmoplasia, y comprueba que 16 de ellos presentan células argirófilas en abundante proporción, apareciendo histológicamente como adenocarcinomas pobremente diferenciados, o como carcinomas de células en anillo de sello; 11 de éstos 16 contenían lisozima, junto con otras hormonas polipeptídicas y HCG.

ISAACSON (1982a) en un estudio sobre 27 casos de carcinoma gástrico, observa que los adenocarcinomas -- bien diferenciados se tiñen intensamente para lisozima y que esta tinción, de forma paralela a la de la Ig A, disminuye a medida que el tumor se hace más indiferenciado; no obstante, este mismo autor remarca la tinción para Lisozima de los carcinomas de tipo difuso.

Por su parte, KITTAS y cols., (1982), no encuentran una relación entre la localización del tumor y la inmunotinción para lisozima; en su serie, un 50% de los tumores mostraban la existencia de Lisozima en las células tumorales, independientemente de su localización.

ULTRAESTRUCTURA

## ULTRAESTRUCTURA DE LA MUCOSA GASTRICA

### ORGANIZACION GENERAL DE LA MUCOSA

Las glándulas gástricas propiamente dichas, contienen todos los tipos celulares especializados. Al menos, cinco tipos celulares son fácilmente identificables:

- 1) Células mucosas de superficie
- 2) Células parietales
- 3) Células mucosas del cuello
- 4) Células principales
- 5) Células argentafines

Las glándulas gástricas o fúndicas son tubos - - epiteliales de aproximadamente 50  $\mu$ m de diámetro externo, y unos 1.2 mm de longitud. Estos tubos son - - prácticamente rectos en 2/3 superficiales de su longitud, pero tortuosos en el 1/3 próximo a la muscularis mucosae. Varias glándulas se abren en el fondo de una foveola, que viene a medir unas 200  $\mu$ m de profundidad por 70  $\mu$ m de anchura.

### ULTRAESTRUCTURA DE LOS TIPOS CELULARES

#### CELULAS MUCOSAS DE SUPERFICIE

Presentan una morfología que oscila entre cuboidal y columnar, y su superficie externa presenta unas

microvellosidades cortas, apreciándose la existencia de finas proyecciones espiculares, por parte de la membrana citoplasmática de las microvellosidades.

La membrana lateral de la célula suele presentar un perfil rectilíneo, en su porción apical, pero muestra numerosas interdigitaciones hacia la base. Las membranas de células adyacentes están íntimamente apuestas con bandas terminales de cierre, cerca de la superficie luminal, y desmosomas dispuestos a intervalos irregulares en las superficies laterales.

En la base de la célula, la membrana celular aparece completada con una fina lámina basal a la que se adosan pequeñas fibrillas de colágeno.

El núcleo, localizado hacia la porción basal del citoplasma celular, es muy irregular en su forma y contiene un nucleolo compacto, de localización central. La cromatina aparece condensada en la cara interna de la membrana nuclear, donde forma acúmulos densos de variable grosor, separados por pequeñas zonas de rarefacción, en las que suelen observarse "poros" a nivel de la membrana.

En el citoplasma supranuclear se observa un aparato de Golgi, compuesto por numerosas cisternas aplanadas, dispuestas paralelamente y numerosas vesículas pequeñas, en las que no es infrecuente observar pequeñas vacuolas, con un contenido similar en densidad y textura a los grandes gránulos de moco.

Las mitocondrias aparecen distribuidas desordenadamente por todo el citoplasma y presentan gránulos densos intramatriciales.

Numerosos ribosomas están presentes en la matriz citoplásmica, pero nunca en concentración elevada como en las células zimogénicas, y, por lo general, se encuentran libres, aunque se ven algunos perfiles de retículo endoplásmico rugoso; son menos numerosos entre los gránulos de moco en el ápex que en el resto de la célula, y están ausentes de los microvilli y de la estrecha zona ectoplásmica, justo cerca de la superficie plasmalemal.

El número de gránulos de moco en diferentes células varía considerablemente, dependiendo básicamente de la localización regional de la célula y del estado funcional del estómago. Son esféricos u ovoideos, y presentan un tamaño aproximado de  $0.6 \mu\text{M}$ . Muchos de ellos son de densidad uniforme, pero, dentro de una densidad general elevada, se observan con frecuencia zonas de rarefacción: Aparecen rodeadas por una estructura membranosa, y, en algunos gránulos inmediatamente relacionados con la superficie celular, ésta está en íntima aposición con la membrana plasmática, particularmente en la zona entre los microvilli, el aspecto de los gránulos a veces muestra una tipicidad uniforme con morfología moteada (LILLIBRIDGE, 1964).

Es raro observar células mucosas en mitosis, y cuando se observan, se hallan usualmente localizadas entre las células parietales en las zonas del istmo y del cuello, siendo identificables por la presencia de típicos gránulos de moco que persisten, incluso, durante la división celular.

## LA CELULA PARIETAL

En la típica glándula gástrica, la célula parietal se observa principalmente en las regiones del istmo y cuello, y solo raramente entre las células principales en las porciones profundas de las glándulas.

Presenta una morfología piramidal u oval, siendo el elemento celular más grande de las glándulas gástricas.

Ultraestructuralmente es característica de este tipo celular la existencia de unos canaliculos secretorios prominentes, de 1 a 2  $\mu$ , continuos con la luz glandular, que penetran en la célula y siguen un curso tortuoso en el interior de la misma. En ocasiones, este complejo sistema canalicular envuelve al núcleo de tal modo que este parece flotar en un islote de citoplasma, en el seno del mismo.

Estos canaliculos aparecen delimitados por numerosos microvilli orientados irregularmente, y por una membrana plasmática que se continúa con el plasmalema celular, en el ápex de la célula. Por consiguiente, a pesar del curso tortuoso e irregular que los canaliculos siguen en el interior de la célula, su luz es completamente extracelular.

El citoplasma de la célula parietal aparece repleto de mitocondrias, considerablemente mayores que las que se observan en el resto de los elementos celulares de la mucosa gástrica. Sus criptas son abundantes y la matriz contiene numerosos gránulos densos.

El protoplasma contiene ocasionalmente pequeñas vesículas y algunas estructuras tubulares, que se pueden interpretar como partes constituyentes de un retículo endoplásmico liso, usualmente localizado junto a los microvillis que revisten el canalículo secretor. El resto del citoplasma entre los estrechos intersticios intermitocondriales, contiene numerosos ribosomas alguno de los cuales se observa adherido a elementos tubulares y cisternas del retículo endoplásmico.

El complejo de Golgi está pobremente desarrollado, y consta de numerosos agregados de pequeñas cisternas y vesículas, de diferente tamaño en el citoplasma periférico, en ocasiones entre el núcleo y la base de la célula.

El citoplasma contiene además, pequeñas gotas lipídicas y cuerpos densos, de aspecto lisosomal.

La membrana citoplásmica lateral, es de contorno liso y aparece íntimamente adosada a las membranas laterales de las células vecinas, por barras terminales en el borde apical, y por desmosomas ocasiones en las superficies de contacto. En la base de la célula suele ser lisa.

Aunque puede mostrar invaginaciones o villi, que están orientados irregularmente, entre el cuerpo celular y la lámina basal. Estas plicaturas basales y villi muestran las mismas características que los que aparecen en los canalículos excretorios.



## LA CELULA MUCOSA DEL CUELLO

Este elemento celular se distingue de los otros tanto por su localización en la glándula gástrica, como por sus gránulos característicos y específicos.

Aparece aislada o en pequeños acúmulos, entre las células parietales más profundas en la región del cuello glandular, y ocasionalmente, entre las células principales.

En las regiones pilórica y cardial, se extienden profundamente en las glándulas, ocupando gran parte de su longitud, hasta prácticamente la base de las mismas.

Su morfología, por lo general, es columnar, pero se encuentran sometidas a marcadas variaciones en su forma, que parece conformarse al contorno de la célula vecina.

La superficie libre de este elemento celular, presenta abundantes microvellosidades cortas, que difieren de las de las células mucosas de superficie en que las finas proyecciones filamentosas de la membrana externa de los microvillis de esta última no se hallan presentes en la célula del cuello. Los márgenes laterales de la célula suelen ser rectilíneos en su mayor parte, aunque se observan interdigitaciones ocasionales con las células adyacentes. Bandas de cierre y desmosomas típicos se encuentran presentes y en la misma distribución que el resto de los elementos celulares descritos.

Los característicos gránulos esféricos secretores de estas células mucosas, a menudo ocupan la zona apical del citoplasma y aunque son menores,  $6.5 \mu$ , semejan a los de zimógeno de las células principales siendo menos densos que los de las células mucosas de superficie.

El citoplasma contiene un número moderado de mitocondrias, localizadas, predominantemente, en la zona perinuclear: Se pueden observar, así mismo, perfiles dispersos de elementos de retículo endoplásmico rugoso, particularmente junto a la base celular y son abundantes los ribosomas libres en la matriz citoplásmica. Un típico complejo de Golgi, de pequeño tamaño, se encuentra localizado en el citoplasma supranuclear y, asociadas con él, se observan vacuolas de moderado tamaño que muestran un contenido que semeja al de los gránulos de moco bien constituidos.

El núcleo es a menudo irregular y aparece delimitado por una membrana, que muestra profundas invaginaciones en su superficie.

## LA CELULA PRINCIPAL O ZIMOGENICA

En su morfología ultraestructural, la célula zimogénica de las glándulas gástricas es similar al resto de las células zimogénicas de la economía.

Es el tipo celular predominante, y ocupa solamente la parte profunda de las glándulas gástricas, entremezclándose, así mismo, con las células parietales y mucosas del cuello, en la región del cuello glandular.

El borde apical del citoplasma aparece revestido por microvellosidades que pueden llegar a ser moderadamente largas. Los bordes laterales son relativamente rectilíneos y presentan numerosas bandas terminales de cierre y desmosomas ocasionales, a intervalos irregulares. La base de las células tiene un contorno liso y una fina membrana basal continua.

El núcleo muestra contornos irregulares y presenta un nucleolo prominente, localizado centralmente. La envoltura externa de la membrana nuclear se encuentra recubierta por numerosos ribosomas que, en los otros tipos celulares gástricos, son menos abundantes.

El citoplasma apical contiene numerosos gránulos de zimógeno redondeados u ovoides, con un diámetro aproximado de unas 2  $\mu$ ms., cada uno, recubierto por una membrana, y cuyo contenido varía en densidad de unas células a otras, e incluso de un gránulo a otro. El contenido de los gránulos se libera por fusión de sus membranas limitantes, con el plasmalema y la subsiguiente incorporación de la membrana del gránulo a la membrana celular.

Las mitocondrias de las células principales no son tan grandes ni tan numerosas, como las de la célula parietal, y presentan una estructura similar a las de la célula mucosa. Se encuentran situadas entre las cisternas del retículo endoplásmico rugoso, fundamentalmente en la base de la célula, y solo ocasionalmente, se observan dispersas entre los gránulos de zimógeno.

El ergastroplasma es mucho más abundante que en cualquier otro tipo celular de la mucosa gástrica, observándose también abundantes ribosomas libres por toda la matriz citoplásmica. Las cisternas y elementos tubulares del retículo endoplásmico rugoso, se localizan preferentemente en el citoplasma basal de la célula; en el resto de la célula tienden a orientarse paralelamente a las superficies basales y laterales, pero en ciertos estados funcionales, se les observa ordenados, adoptando una distribución concéntrica.

En ocasiones se pueden apreciar diferenciaciones locales del retículo en una forma que no ha sido observada en ninguna otra célula, donde los elementos tubulares en número variable (de 10 a 75), se disponen paralelamente y agrupados, constituyendo una estructura hexagonal. Los ribosomas asociados, en vez de encontrarse distribuidos al azar, muestran una disposición uniforme, encontrándose asociados en parejas y disponiéndose seis pares de ribosomas en torno a la circunferencia del perfil circular de cada uno de estos túbulos; a su vez, cada par de ribosomas está en contacto con otro par de uno de los otros seis túbulos que le rodean.

### LA CELULA ARGENTAFIN (ENDOCRINA)

De los cinco tipos celulares de la mucosa gástrica, las "argentafines" (\*) son las más pequeñas y las menos numerosas. Se observan únicamente en los fondos de las glándulas cardiales y pilóricas, como células - aisladas dispersas, entre los otros elementos celulares.

Son fácilmente identificables y, desde el punto de vista de la microscopía electrónica, muestran una morfología piramidal u ovoide con su base en íntimo contacto con la lámina basal de la glándula, no entrando en contacto, en la mayoría de ellas, su superficie apical con la luz de la glándula, aunque ocasionalmente se observe alguna que emite una fina prolongación citoplásmica que alcanza la luz glandular.

Muestran numerosos gránulos de localización basal, electrodensos y esféricos, con un diámetro de unas 0.4  $\mu\text{m}$ , cada uno envuelto por una fina membrana.

Así mismo, se observan algunos elementos dispersos de retículo endoplásmico rugoso y algunos ribosomas libres, en la matriz citoplásmica, entre los gránulos. Las mitocondrias de estas células son pequeñas y prácticamente esféricas.

El núcleo de estos elementos celulares presenta marcadas indentaciones en su envoltura.

(\*) El término argentafín se emplea en el sentido amplio de afinidad por las sales de plata, sin especificar si la reacción es argentafín o argirófila.

Basándose en su individualidad morfológica, se ha postulado la existencia de cinco tipos diferentes ultraestructuralmente de células endocrinas, en el tracto gastrointestinal, incluido el estómago. (FORSSMANN y cols., 1969; KAPUR, 1982).

**CELULA DE TIPO I:** Semeja a la célula que contiene serotonina a nivel intestinal. Sobre una morfología común a todas las células endocrinas, este tipo celular, que predomina en el tracto gastrointestinal, presenta unas características tanto al microscopio de contraste de fase como al microscopio electrónico, que la hacen peculiar.

Su borde apical normalmente alcanza la luz de la glándula y presente un ribete en cepillo, constituido por numerosas microvellosidades que semeja al de las células columnares del intestino.

Los gránulos secretorios que caracterizan a este tipo celular, son redondeados, ovales, reniformes, hemisféricos, alargados, etc., y constan de un contenido homogéneo, electrodense, íntimamente adosado a la membrana de cubierta del gránulo. Su diámetro oscila alrededor de las 200 m $\mu$ . Los gránulos en proximidad al Aparato de Golgi muestran un contenido no completo, siendo frecuente observar en esta zona una especie de halo vacío, entre la membrana de cubierta del gránulo y su contenido.

Los gránulos secretores ocupan preferencialmente la zona basal de esta célula.

CELULA DE TIPO II (CELULA A INTESTINAL)

Esta célula semeja a la célula A del páncreas y es fácilmente reconocible por su morfología redondeada y su localización, junto a la base del epitelio glandular. Nunca alcanza la luz de la glándula.

Su núcleo es también redondeado, pudiendo presentar indentaciones en su contorno, aunque éste por lo general es liso.

El gránulo secretor de este tipo celular se caracteriza por su morfología constante y redondeada, - variando únicamente en el diámetro (500 - 700  $\mu$ ) y en su electrodensidad. Es frecuente el observar un halo claro entre la envoltura del gránulo y su contenido.

Las cisternas del complejo de Golgi, a menudo - contienen la misma sustancia que los gránulos pero en pequeña cantidad.

La preferencia de los gránulos por la situación basal en el citoplasma se observa con mayor nitidez en la inversión intestinal de este tipo celular.

En el estómago, se localizan preferentemente en el cardias y fundus, en las zonas más profundas de las glándulas pilóricas y gástricas.

CELULA ENDOCRINA TIPO III (CELULA D INTESTINAL)

Este tipo celular es difícil de distinguir de la célula D pancreática. Presenta una morfología elongada, siendo la más pequeña de todos los tipos de células endocrinas. Su polo apical no llega a contactar con las luces glandulares.

Aunque el citoplasma de este tipo celular es más pálido que el de las células que la rodean, nunca aparece más oscura que las demás células endocrinas, debido al gran número de gránulos que contiene.

El complejo de Golgi está poco desarrollado y, por lo general, se sitúa próximo a alguna indentación de la membrana nuclear.

Los gránulos son característicos; presentan un tamaño bastante uniforme, variando entre 150 - 250  $\mu$  y un aspecto homogéneo. El contenido se halla separado de la membrana envolvente por un fino halo claro de unos 100  $\text{Å}$  y la membrana, a menudo, ofrece un aspecto discontinuo.



## CELULA ENDOCRINA DE TIPO IV

La ultraestructura de la célula endocrina de tipo IV es similar a la de las células cromafines del simpático.

Su cuerpo celular, redondeado, tampoco entra en contacto con la luz de la glándula. El complejo de Golgi, generalmente se halla en los polos del núcleo.

Los gránulos secretorios de esta célula están generalmente confinados al área basal del citoplasma. Algunos de ellos son pequeños (150  $\mu$ ) y contienen una sustancia granular filamentososa, que aparece separada de la envoltura membranosa por un amplio espacio claro. Otros gránulos son considerablemente grandes (300 - 800  $\mu$ ) y contienen pequeños acúmulos excéntricos de material granulofilamentoso.

Se observa predominantemente en el píloro, donde pueden ser confundidas con células indiferenciadas si el corte no incluye la porción basal de la célula, puesto que estos elementos celulares se observan generalmente en el epitelio de las glándulas gástricas.

CELULA ENDOCRINA DE TIPO V (¿CELULA DE GASTRINA?)

Difieren de las descritas anteriormente por su citoplasma oscuro y por los gránulos secretorios característicos.

Estos gránulos son muy uniformes en su tamaño (300 - 500  $\mu$ ), y aparecen claramente demarcados por una membrana. Su contenido varía ampliamente; algunos no parecen contener ninguna sustancia; otros aparecen rellenos de un material gránulo-filamentoso; el contenido puede ser tan denso que recuerde al de las células A intestinales (Tipo II); por consiguiente, la variabilidad de la densidad de los gránulos desde la transparencia casi completa hasta la opacidad absoluta, resulta característica de este tipo celular.

Se observa preferentemente en la región pilórica, y también puede encontrarse en el cardias y duodeno.

Generalmente se extienden desde la membrana basal hasta la luz glandular, y su superficie apical puede presentar microvellosidades.

## ULTRAESTRUCTURA DEL CARCINOMA GASTRICO

La aplicación de la microscopia electrónica al estudio de la patología tumoral ha aportado notable información en tres áreas importantes de la patología oncológica:

1. La diferenciación de los elementos celulares tumorales.
2. La aplicación de criterios morfológicos para el conocimiento de la histogénesis.
3. La correlación de datos clínico-bioquímicos, funcionales, con los criterios ultraestructurales morfológicos (GYORKEY y cols., 1975).

Por lo que respecta al carcinoma gástrico, los estudios ultraestructurales han aportado importantes elementos al estudio de la diferenciación de los elementos celulares tumorales, pero siguen planteándose serias dudas en lo referente a la histogénesis del mismo.

Los adenocarcinomas bien diferenciados suelen presentar patrones celulares ultraestructurales bien definidos.

- a) Carcinoma gástrico de tipo intestinal, cuyas células presentan características morfológicas que las semejan a las células epiteliales intestinales (MING y cols., 1967).

- Numerosas microvellosidades en los polos apicales celulares.
- Presencia de largas raicillas filamentosas que, partiendo del eje de las microvellosidades, penetran profundamente en el citoplasma.
- Existencia de abundantes gránulos de mucosecreción de variable tamaño y densidad, que semejan los gránulos observados en las células caliciformes intestinales o los de las células caliciformes de la metaplasia intestinal

b) Carcinoma gástrico de tipo piloro-cardial.

Aunque no admitido por todos como un tipo diferente de adenocarcinoma, los datos morfológicos y ultraestructurales aportan una diferenciación celular distinta de la línea intestinal (TEGLBJAERG, 1978).

- Formación de microvellosidades incompletas en la membrana de la superficie citoplásmica luminal.
- Presencia de gránulos secretorios en la porción apical del citoplasma, de considerable electrodensidad, similares a los observados en las células mucosas del revestimiento de las glándulas pilóricas normales (LILLIBRIDGE, 1964).

Simultáneamente con estos datos diferenciales, los adenocarcinomas bien diferenciados presentarían imágenes ultraestructurales comunes a todos los adenocarcinomas:

- Frecuente formación de luces, con disposición más o menos uniforme, de los elementos celulares en torno a ellas.
- Presencia de proyecciones microvellositarias hacia las luces glanduloides.
- Existencia de uniones epiteliales intercelulares incluyendo las bandas terminales de cierre y las "tight junctions".
- Frecuentes zonas de entrelazamiento de la membrana plasmática, la lámina basal y el producto de secreción (imágenes características que permiten el diagnóstico en los casos de pobre diferenciación) (GYORKEY y cols., 1975; SOBEL y MARQUET, 1980).

Junto a los adenocarcinomas descritos, otro gran grupo de neoplasias gástricas aparece constituido por los carcinomas con células en anillo de sello.

Ultraestructuralmente estos elementos celulares se caracterizan por presentar en su citoplasma un gran número de gránulos de moco, que desplazan el núcleo hacia un extremo de la célula. Estos gránulos presentan una gran variabilidad en su tamaño y electrodensidad.

Ocasionalmente, la célula puede presentar microvellosidades en su superficie, y raras veces, se las puede observar constituyendo acinis, en cuya luz se pueden apreciar algunas prolongaciones microvellositarias. (SHOUSHI, 1982).

En base a las características ultraestructurales de este tipo celular, YAMASHIRO y cols. (1977), establecen tres subtipos que representarían diferentes estadios de evolución-diferenciación de un mismo elemento celular:

El Tipo A, representa la forma más inmadura de la célula mucosa en anillo de sello, y se caracteriza por un núcleo casi central, redondeado o elíptico, y su citoplasma presenta pequeños granos de mucina, electrodensos, con un diámetro entre 0.3 a 0.5  $\mu$ m, que, cuando el núcleo muestra una escotadura suelen disponerse en vecindad a ella. Así mismo, presenta abundante retículo endoplásmico, tanto liso como rugoso, un aparato de Golgi bien desarrollado y ribosomas libres.

La célula en anillo de Sello de Tipo B, mostrará un núcleo desplazado hacia la periferia de la célula, en el que comienzan a observarse modificaciones en su superficie celular, por la impronta que dejan los granos de mucina localizados en su vecindad. Estos gránulos son mayores (0.5 - 1  $\mu$ m), y tienden a incrementarse en número y tamaño comenzando a observarse imágenes de coalescencia de los mismos, siendo factible el observar zonas de mayor densidad centralmente localizadas, rodeadas por un material granulofilamentoso menos denso, en el interior de dichos gránulos. Las organelas citoplásmicas disminuyen en número respecto al subtipo anterior, y se ven desplazadas a las periferia del citoplasma.

El Subtipo C, presenta un núcleo semilunar, comprimido por abundantes granos de mucina y completamente rechazado hacia la periferia de la célula. Los gránulos de este tipo celular poseen baja densidad y un tamaño que oscila alrededor de las 2  $\mu$ , coalescen con frecuencia y carecen de cores electrodensos. Sus organelas intracitoplásmicas están prácticamente ausentes y el contorno celular muestra muy escasas proyecciones citoplásmicas, semejando una célula en proceso de degeneración. (YAMASHIRO y cols., 1977).

En los carcinomas pobremente diferenciados de estómago, es frecuente observar la existencia de formaciones intracitoplásmicas celulares, que remedan estructuras canaliculares dilatadas, semejantes a las observadas en las células parietales, pero que, sin embargo, reúnen características que hacen pensar en una formación quística derivada del Aparato de Golgi. (KONDO y cols., 1970; BATTIFORA, 1975; HARRIS y cols., 1978; SHOUSA, 1982).

Estas estructuras "microquísticas" intracelulares, presentan los siguientes datos morfoestructurales:

- Localización en el área del Aparato de Golgi, que está ausente en las células que las presentan.
- Generalmente son formaciones únicas.
- Presenta una morfología irregular, y es frecuente observar proyecciones microvellositarias hacia el interior de las mismas.
- No muestran conexión con la superficie celular.

- Aparecen rodeadas por una membrana limitante con numerosos microvilli de los que parten estructuras filamentosas paralelas a su eje.

- En torno a la membrana se disponen estructuras filamentosas paralelas a la membrana limitante, entre las que no se observan organelas y que se conectan parcialmente con los filamentos de los villi.

- En el interior de dichos microquistes se observa un material amorfo, de baja densidad, en el que se han visto partículas semejantes a los nucleoides virales.

Junto a estos elementos celulares, en los estudios ultraestructurales del carcinoma gástrico, es frecuente encontrar células de morfología indiferenciada, con un citoplasma claro, con abundantes mitocondrias, numerosos polirribosomas libres y un núcleo de cromatina finamente dividida y contorno liso y redondeado (SHOUSA, 1982).

Por otra parte, no son infrecuentes las formas mixtas o compuestas, en las que coexisten imágenes indicativas de poblaciones celulares de diferentes tipos, siendo el más común, el denominado carcinoma mucinoso (KLEIN, 1974), carcinoma de células caliciformes (SUBBUSWAMY, 1974), adenocarcinoma (SOGA y cols., 1971), etc.

Esta forma tumoral se caracteriza por la existencia de un patrón histológico que varía desde una forma adenocarcinomatosa pura a un patrón carcinoma puro, siendo característico de ella la existencia de poblaciones celulares secretantes de mucina, tanto des-



de el punto de vista histoquímico como ultraestructural, junto con poblaciones celulares con gránulos de secreción argirófilas y/o argentafines, que ultraestructuralmente se correlacionan con elementos celulares endocrinos con los típicos gránulos Neuro-secretorios.

Aunque las células argirófilas se pueden observar a menudo en el adenocarcinoma ordinario (AZZOPARDI y POLLOCK, 1963; KUBO y WATANABE, 1971; TAHARA y cols., 1975), este tipo de tumor compuesto difiere tanto por su aspecto histológico y argirofilia, al presentar, al menos en parte, el aspecto de un tumor neuroendocrino, presentando concomitantemente propiedades mucosecretoras y diferenciación focal glandular.

Estos tumores compuestos, son más frecuentes en la esfera digestiva (TOKER, 1969; PARKS, 1970; SOGA y cols., 1971; KLEIN, 1974; SUBBUSWAHY, 1974; GOLDBERG y TOKER, 1976; ABT y CARTER, 1976; COOPER, 1978; WALKER y cols., 1978; WARNER, 1979; SWEENEY y MC DONNEL, 1980; MURAYAMA, 1983) aunque se han observado en otros órganos, entre los que destaca la mama (HARRIS, y cols., 1978 a; HARRIS y cols., 1978 b; EUSEBI y AZZOPARDI, 1980; CAPELLA y cols., 1980).

Dichos tumores presentan una incógnita importante, referente a su histogénesis, pues la coexistencia de, al menos, dos poblaciones celulares, una de las cuales presenta un origen controvertido, lleva a postular:

1) que, o bien sean tumores de colisión en los cuales el estímulo carcinogénico ha incidido sobre dos poblaciones celulares de diferente origen, o que una

una de las poblaciones celulares ha quedado atrapada en la proliferación neoplásica de la otra, representando pues un componente no tumoral añadido.

2) que ambas poblaciones celulares, y la existencia de formas celulares intermedias con características mixtas de uno y de otro tipo (ABT y CARTER, 1976; WARNER y SEO, 1979; EUSEBI y AZZOPARDI, 1980; MURAYAMA y cols. 1982) y la presencia de diferenciaciones celulares hacia una población distinta a las anteriores (Células de Paneth) (SUBBUSWAMY y cols., 1974; COOPER y WARKEL, 1978; WARKEL y cols., 1978; WARNER y SEO, 1979; SHOU-SHA, 1979; MURAYAMA y cols., 1982) son indicativas del origen único a partir de una célula precursora totipotencial ("stem cell"), con una diferenciación divergente, (SIDHU, 1979), y,

3) por último, se ha postulado la posibilidad de que las formas celulares transicionales que comparten características morfológicas de ambos tipos, representarían híbridos entre una célula neoplásica (epitelial o endocrina), con células no neoplásicas de la otra estirpe.

#### APLICACION DE LA MICROSCOPIA ELECTRONICA EN LA CLASIFICACION DEL CARCINOMA GASTRICO.

El extraordinario valor de los estudios ultraestructurales en la demostración de imágenes de diferenciación celular, aporta criterios histogenéticos al estudio del carcinoma gástrico, facilitando, de una

parte, el asumir un determinado origen para las diferentes neoplasias gástricas, al poder reconocer estadios de diferenciación dentro de una misma neoplasia, lo que permite asimilar todos aquellos tumores que - comparten semejante diferenciación y el diferenciar aquellos otros que divergen en ella, etc.

De esta forma, la observación de la similitud - ultraestructural de las células de algunos carcinomas gástricos, con las células enterocitarias y caliciformes del intestino delgado, ha permitido establecer criterios para hablar del tipo intestinal del carcinoma gástrico, y asimilar un origen histogenético a expensas de la metaplasia intestinal. (MING y cols., 1968; NEVALAINEN y JARVI, 1977; HICKEY y SEILER, 1981).

La presencia de diferenciación ultraestructural de algunos adenocarcinomas bien diferenciados, hacia células mucosas semejantes a las piloro-cardiales, ha consolidado la existencia del denominado tumor de células glandulares piloro-cardiales (MULLIGAN y REMBER, 1954; TEGLBJAERG, 1978).

Por otra parte, del estudio de los carcinomas gástricos de células en anillo de sello, se ha podido deducir la estrecha relación entre las células mucosas del cuello de las glándulas gástricas, y algunas imágenes ultraestructurales de estas células en anillo de sello, permitiendo asimilar un origen histogenético a partir de las primeras para este tipo de carcinoma (NAGAYO, 1974 ; YAMASHIRO y cols., 1977).

Junto a esto, la existencia de tumores con fenómenos de diferenciación dual y mixta en ocasiones, - postula orígenes citogenéticos muy sometidos a controversia (BLACK y HAFFNER, 1968; ABT y CARTER, 1976; WARNE y SEO, 1979; SHOUSA, 1979; EUSEBI y IZZOPARDI, 1980; MURAYAMA y cols., 1982), que llevan al replanteamiento de los criterios de clasificación para estos tipos de carcinomas y para el conjunto de los carcinomas gástricos.

CLASIFICACION

## CLASIFICACION

### CRITERIOS DE CLASIFICACION DEL CARCINOMA GASTRICO

A medida que se difunde más ampliamente el empleo de protocolos de diagnóstico y tratamiento en la patología neoplásica, se va haciendo imprescindible la adopción de una uniformidad de criterios en la recopilación de los datos clínicos y morfo-patológicos.

Los criterios morfológicos de diagnóstico deberían de ser fáciles de aplicar, con vistas a permitir una comparación real con los datos obtenidos por diferentes grupos de investigadores.

Por otra parte, el diagnóstico macroscópico y microscópico de las neoplasias constituye un apoyo necesario para identificar las características biológicas de la neoformación.

Son numerosas las clasificaciones propuestas para el cáncer gástrico, desde el punto de vista de la histopatología. Unas se basan en criterios histogenéticos; otras afrontan la enfermedad desde un punto de vista patobiológico; las hay que propugnan el empleo de criterios puramente descriptivos, o bien de extensión de la enfermedad, mientras que otras proponen mezclas en las que se imbrican los diferentes criterios para conformar clasificaciones más o menos complejas.

La elección de las diferentes normas para adoptar un determinado sistema de clasificación morfológico-estructural del carcinoma gástrico, se ve influen-

ciada extraordinariamente por el significado clínico-pronóstico de las mismas.

Por otro lado, existen los detractores de la - adopción de criterios morfológicos y estructurales como guías del posible comportamiento clínico del carcinoma gástrico, basándose en una observación tan antigua como la misma patología, y que hoy en día se ha convertido en un auténtico paradigma de la biología celular: la heterogeneidad de los tumores.

Heterogeneidad que no sólo se manifiesta en el aspecto morfológico de los tumores, sino que es expresión de la funcionalidad, índice de crecimiento, contenido en DNA, respuesta a la terapéutica, potencial metastásico, expresión de antígenos de superficie, clonación, producción de marcadores, etc. etc., y, que no solo acontece entre diferentes tumores del mismo tipo, sino aún dentro del mismo tumor y a todos los niveles de organización histológica y funcional.

#### CLASIFICACION DE LAUREN

#### ANTECEDENTES HISTORICOS

En el año 1912, GOSSET y MASSON publican la que se considera primera descripción del carcinoma gástrico de tipo intestinal.

En 1926, BORRMANN emplea el término de carcinoma difuso como un tipo independiente de carcinoma en su clasificación.

En 1951, JARVI y LAUREN aprecian que, a menudo, el cáncer gástrico ofrece una imagen característica de mucosa intestinal y postulan que, aproximadamente un 50% de los carcinomas gástricos, asentarían sobre metaplasias intestinales previas de la mucosa gástrica.

Con posterioridad, MULLIGAN y REMBER (1954) y MORSON (1955), emplean el término de carcinoma gástrico de tipo intestinal, haciendo hincapié este último autor en su relación con la metaplasia intestinal.

#### LA CLASIFICACION DE LAUREN

Lauren, en 1965, publica un estudio sobre 1344 casos de carcinoma gástrico, en el cual, tras unificar aquellos subtipos morfológicos que comparten imágenes comunes, llega a la conclusión de que este tipo de tumores puede ser dividido en dos grandes grupos que presentan significado histogenético y clínico-prognóstico diferentes:

1. CARCINOMA GASTRICO DE TIPO INTESTINAL (53%)
2. CARCINOMA GASTRICO DE TIPO DIFUSO (33%)

En el 14% de los casos restantes, la estructura del carcinoma, modo y tipo de secreción, difiere de los dos grandes grupos postulados, constituyendo un conjunto heterogéneo en su composición, que no puede clasificar en ninguno de ambos.



## CARACTERISTICAS DEL CARCINOMA DE TIPO INTESTINAL

1. Su estructura microscópica se caracteriza por la formación de grandes luces, acompañándose a menudo por la formación de estructuras papilares.
2. Sus células son grandes, claramente definidas y - morfológicamente variables, con núcleos grandes, de forma variable, hipercromáticos y con figuras de mitosis.
3. Las células que delimitan las estructuras glandulares se observan como células columnares, siendo la regla una adecuada polarización, continuándose la superficie apical de célula a célula, sin discontinuidad aparente.
4. Es posible demostrar un "ribete en cepillo" bien desarrollado en el 83% de todos los tipos de carcinoma intestinal, y en el 92% de aquellos que forman estructuras glandulares.
5. En un 18% de estos carcinomas no se observan productos de secreción y, cuando ésta está presente, son solamente células dispersas las que muestran carácter secretor. Así mismo, la secreción en este tipo de carcinomas forma un borde definido en el polo apical celular.
6. El moco extracelular se observa en el interior de las luces glandulares.
7. En lo que respecta a su modo de crecimiento, el carcinoma de tipo intestinal presenta, generalmente, unos límites de infiltración definidos, variando la

estructura histológica en diferentes zonas de la tumoración. En su crecimiento, es usual la ulceración de la mucosa.

8. La infiltración por elementos inflamatorios, independientemente de la existencia de ulceración o necrosis, es usualmente pronunciada en este tipo de carcinoma, observándose en ocasiones concentrada en los márgenes de expansión del tumor.
9. La mucosa gástrica en inmediata vecindad al carcinoma de tipo intestinal, muestra signos de gastritis atrófica, atrófico-hiperplásica o hiperplásica en un 88%.
10. La existencia de metaplasia intestinal suele ser la regla en este tipo de carcinomas, estando ausente únicamente en un 9% de los casos.
11. Macroscópicamente, los carcinomas de tipo intestinal suelen ser excrecentes en un 60%, ulcerados en un 25% y solamente un 15% ofrecen la imagen clínico-patológica de linitis plástica.
12. Por lo que respecta a la correlación de este tipo de carcinoma con los parámetros clínicos, Lauren obtiene los siguientes resultados:
  - a) La mayoría de los casos acontecen en varones (65%)
  - b) La edad media supera la quinta década de la vida, con un pico de incidencia entre 60-69 años.
  - c) El carcinoma de tipo intestinal presenta una mayor expectativa de vida y periodo libre de enfermedad.

## CARACTERISTICAS DEL CARCINOMA DE TIPO DIFUSO

1. Los carcinomas clasificados dentro de este tipo, muestran una arquitectura general donde las células neoplásicas se observan dispersas, bien como células aisladas, bien conformando pequeños acúmulos. Las estructuras glandulares se hallan generalmente ausentes y, cuando están presentes, son generalmente pequeñas y de forma indistinta.
2. Los citoplasmas celulares suelen estar mal definidos, mostrando un aspecto de uniformidad morfológica los distintos elementos celulares constitutivos del tumor. Los núcleos suelen ser más pequeños que los del carcinoma de tipo intestinal, más regulares en su forma, de contornos lisos, de aspecto claro y, a menudo picnóticos, siendo difíciles de distinguir las figuras de mitosis.
3. Junto a la ausencia de estructuras glandulares, las células que constituyen el carcinoma de tipo difuso no muestran polarización ninguna, ni morfológica ni funcional, siendo prácticamente imposible demostrar la existencia de "ribete en capillo".
4. El 90% de los carcinomas de tipo difuso muestran imágenes de secreción en áreas tumorales más o menos extensas, no observándose la existencia de una polarización de la secreción. El moco que es vertido a los espacios extracelulares se observa completamente entremezclado con los elementos celulares y disperso en el estroma tumoral.
5. Los perfiles histoquímicos del moco en los carcinomas de tipo difuso, no difieren de los apreciados en los carcinomas de tipo intestinal.

6. En su modo de crecimiento, el carcinoma de tipo difuso, no conforma un tumor bien definido, no variando por lo general el modo de crecimiento, ni la estructura tumoral en los márgenes de infiltración - con respecto al resto de las zonas neoplásicas.
7. La forma difusa de carcinoma generalmente infiltra la mucosa vecina, llegando raramente a ulcerarla.
8. La proliferación del tejido conectivo es más frecuente encontrarla en los carcinomas de tipo difuso, donde la estructura escirra es más común.
9. La infiltración por elementos inflamatorios es escasa y dispersa en este tipo de carcinoma.
10. La mucosa vecina al carcinoma es frecuentemente, de aspecto normal o casi normal, encontrándose como signo distintivo, la conformación de grandes pliegues mucosos en vecindad al carcinoma de tipo difuso, observándose raramente en el de tipo intestinal.
11. La metaplasia intestinal se observa en los carcinomas de tipo difuso de modo disperso y ocasional, por regla general.
12. Macroscópicamente, solo un 31% de los carcinomas de este tipo muestran un aspecto excrecente, un 26% son de tipo ulcerado, y un 43% presenta la imagen de linitis plástica.

Las imágenes clínicas asociadas con este tipo de carcinoma son :

- a) Distribución prácticamente igual para ambos sexos
- b) Una tendencia a presentarse antes de la quinta

década de la vida.

- c) Un pronóstico de vida y un intervalo libre de enfermedad menor que el del carcinoma de tipo intestinal.

Las diferencias estructurales específicas entre ambos tipos de carcinomas las corrobora LAUREN, cuando verifica la observación comparando la estructura del tumor primitivo gástrico y la que éste presenta en la metástasis, sobre todo en lo que respecta al carcinoma de tipo difuso, aunque aprecia la tendencia de las células metastásicas a conformar estructuras más sólidas que las que constituyen el tumor primitivo.

#### CLASIFICACION DE MING

Basándose en la complejidad de las imágenes morfológicas del carcinoma gástrico, que hace que la mayor parte de las clasificaciones que usan criterios morfológicos sean puramente descriptivas, y sin significación pronóstica, MING propone en 1977 una clasificación "Patobiológica", basada en los patrones de crecimiento e invasividad de estos tumores, que, a su juicio, reflejarían el comportamiento biológico del tumor.

De esta forma, establece dos categorías de carcinomas de origen gástrico:

- a) El carcinoma de tipo expansivo, que crecería en masa e infiltraría por expansión, con la conformación de nódulos tumorales en la zona de infiltración.
- b) El carcinoma de tipo infiltrante, que conformaría masas mal individualizadas, infiltrando las células neoplásicas, amplia e individualmente, dando lugar a una afectación difusa de la pared gástrica.

#### CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS Y BIOLOGICAS DEL CARCINOMA EXPANSIVO

Este tipo de tumor está presente en un 67% de los casos estudiados por MING, y se caracteriza por los siguientes hechos morfológicos:

1. Habitualmente conforma agregados o masas celulares que se mantienen coherentes, independientemente de los grados de maduración celular y de la diferenciación.
2. La periferia de los agregados celulares aparece claramente delimitada y circunscrita, observándose el tejido circundante comprimido o desplazado.
3. Generalmente estos tumores muestran una buena diferenciación, conformando estructuras glandulares cuyas células a menudo contienen moco en su citoplasma.

4. Un 9% de estos tumores aparecen como crecimientos indiferenciados.
5. Las lesiones metastásicas muestran una morfología similar a la del tumor primitivo.
6. Por lo que respecta a la morfología macroscópica del tumor, en la serie de MING, un 63% de ellos se presentaría como masa excrecente, un 20% bajo la forma ulcerada, un 10% de forma polipoide, un 4% de forma superficial y un 3% difusa.
7. Por la presencia de imágenes asociadas al crecimiento tumoral, el autor postula que este tipo de carcinoma se originaría sobre glándulas metaplásicas (tipo de secreción mucosa, presencia de carcinoma intraglandular y de cambios displásicos en las glándulas metaplásicas).
8. Los nidos tumorales de este tipo, aparecen rodeados por finas bandas de tejido conectivo, siendo frecuente la existencia de elementos inflamatorios celulares, dispuestos en la periferia de expansión del tumor.

Con el carcinoma de tipo expansivo, se asocian los siguientes parámetros clínicos:

- a) Predominio del sexo masculino (2:1)
- b) Predilección por edades avanzadas, siendo su presentación más frecuente por encima de la quinta década de la vida.
- c) Mayor expectativa de vida e intervalo libre de enfermedad que el tipo siguiente.

CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS Y BIOLOGICAS DEL CARCINOMA  
DE TIPO INFILTRANTE

Este tipo tumoral aparece en un 33% de los casos del autor, y se caracteriza por:

1. Infiltración profunda y amplia por células tumorales aisladas individualizadas, o en áreas ocasionales, por pequeños acúmulos celulares.
2. La mayoría de los tumores aparecen compuestos por células que muestran grados de diferenciación variables.
3. Las estructuras glandulares o los acúmulos celulares, presentes en un 19% de los casos, muestran secreción mucosa intracelular, que recuerda a la de las glándulas pilóricas.
4. No se advierte otra relación por parte del tumor con las glándulas metaplásicas, excepción hecha de la infiltración de dichas glándulas por las células neoplásicas.
5. Generalmente el tumor presenta la misma diferenciación en las lesiones metastásicas.
6. Las células tumorales del carcinoma de tipo infiltrante aparecen usualmente inmersas en un tejido conectivo densamente colagenizado, y poco celular, siendo escasa o ausente la infiltración del estroma por elementos inflamatorios.

Clínicamente, este tipo de carcinoma se caracteriza por:



- a) Afectar prácticamente por igual a ambos sexos.
- b) Predominar en aquellas neoplasias gástricas que aparecen antes de la quinta década de la vida, mostrando en estos casos de presentación "precoz" una ligera predilección por el sexo femenino.
- c) La expectativa de vida y el intervalo libre de enfermedad, son menores que en el carcinoma de tipo expansivo.

CARACTERISTICAS DE LOS TIPOS "EXPANSIVO" E "INFILTRANTE"  
DEL CARCINOMA GASTRICO

IMAGENES	CARCINOMA EXPANSIVO	CARCINOMA INFILTRANTE
<b>PATOLOGICOS</b>		
<b>1. <u>Celulares</u></b>		
Patrón glandular	Común	Raro
Diferenciación celular	Variable	Variable
Agregación celular	Común	Ausente
Bordes de los agreg. celulares	Distintos	Indistintos
Densidad celular	Densa	Discreta o nula
Células mucosas	Comunes	Comunes
Borde estriado	Común	Raro
<b>2. <u>Mucosecreción</u></b>		
Mucinas ácidas	Comunes	Comunes
Extracelular	Ocasional	Frecuente
<b>3. <u>Carcinoma "in situ"</u></b>		
	Común	Raro
<b>4. <u>Estroma</u></b>		
Tejido colágeno	Moderado	Marcado
Linfocitos, plasmocitos	Comunes	Raro
<b>5. <u>Tejido circundante</u></b>		
	Comprimido	No comprimido
<b>6. <u>Mucosa adyacente</u></b>		
Metaplasia intestinal	Severa	Moderada-ausente
Displasia	Común	Ausente
<b>CLINICAS</b>		
1. Sexo (v:h)	2:1	1:1
2. Edad 50 años	6%	14%
3. Supervivencia 5 años	27.4%	9.9%

## CLASIFICACION DE MULLIGAN-REMBER

## ANTECEDENTE HISTORICO

Fue MASSON en el año 1923, el primero que publicó en su libro de "Diagnósticos de Laboratorio", el antecedente de la que sería clasificación histogenética de los tumores gástricos.

En su descripción, MASSON reconoce los siguientes tipos de carcinoma gástricos:

1. Epithéliomas atypiques muqueux o Carcinoma de células mucosas.

Epithéliomas gastriques à cellules claires et à cellules cubiques o Carcinoma gástrico de células glandulares piloro-cardiales.

3. Epithéliomas gastriques à forme intestinale o Carcinoma gástrico de células intestinales tipo I.

4. Epithéliomas gastriques à cellules basophiles o Carcinoma de células intestinales tipo II.

Con posterioridad, en el año 1954, MULLIGAN realiza su clasificación histogenética, basándose en la propuesta por MASSON, y define tres tipos fundamentales de carcinoma gástrico, en base a sus imágenes morfológicas y a su comportamiento biológico:

1. El carcinoma de células intestinales, en el que reconoce dos subtipos (1 y 2) en base a su diferenciación.
2. El carcinoma de células glandulares pilorocardiales.
3. El carcinoma de células mucosas.

#### CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS Y BIOLOGICAS DEL CARCINOMA DE CELULAS INTESTINALES

1. Macroscópicamente suele presentar como un crecimiento nodular, delimitado, polipoide, excrecente o relativamente aplanado.
2. Elevada frecuencia de asociación con metaplasia intestinal o pólipos glandulares de tipo intestinal.
3. Es frecuente la presencia de múltiples focos de carcinoma "in situ" adyacentes a los bordes del/os carcinoma/s.
4. Significativa frecuencia de 2-3 carcinomas primarios sincrónicos o metacrónicos asociados.
5. Crecimiento del carcinoma conformando pequeñas y grandes glándulas en el tipo I, o como agregados de células carcinomatosas, grandes, anastomosados, en el tipo II.

6. El crecimiento tumoral se suele asociar con abundante infiltración linfoide, y relativamente escasa reacción conectiva.
7. Presencia frecuente de ambos patrones de tipo I y II en el mismo tumor.
8. Las células que constituyen el tumor, presentan una forma cilíndrica más o menos acusada, con citoplasmas relativamente homogéneos y anfófilos; los núcleos son ovoides, de situación basal y con cromatina finamente distribuida y pequeño nucleolo.
9. Se observan frecuentes formaciones glandulares revestidas por células epiteliales metaplásicas intestinales, generalmente estratificadas.
10. Escasa positividad para mucinas en los citoplasmas celulares.
11. Marcada tendencia a invadir las venas de la submucosa.

## PATRON DE TIPO I

- a. Estratificación marcada, con acusada despolarización de las células. Mitosis anormales y crecimientos focales, en pequeños agregados sólidos.
- b. Formación de grandes glándulas revestidas por células cilíndricas, o aplanadas, en las glándulas más dilatadas.
- c. Formación de pequeñas glándulas secundarias en vecindad a las mayores.
- d. Acúmulos de polimorfonucleares en las luces glandulares.
- e. Tejido linfoide relativamente escaso, pero que aparece algo aumentado en el tumor que invade la submucosa y los haces musculares y serosa, especialmente cuando el tumor está ulcerado en superficie.
- f. Negatividad citoplásmica para las mucinas.

## PATRON DE TIPO II.

- a. Las células del carcinoma de este tipo se disponen en agregados más o menos compactos, con pequeñas glándulas dispersas pero con abundante tejido linfoide.
- b. Las células son poliédricas, con citoplasma anfófilo o basófilo, núcleos redondeados u ovoides, grandes, con cromatina marginada y nucleolos prominentes.

- tes. Abundantes figuras atípicas de mitosis.
- c. Transición abrupta entre la mucosa transformada por la metaplasia intestinal y el carcinoma.

El tumor gástrico de células intestinales se caracteriza desde un punto de vista biológico por:

1. Predominio en el sexo masculino (Relación V/H = 3.07)
2. Casi el 75%, en personas de más de 60 años.
3. Más del 40%, confinado al estómago.
4. La tendencia a metastatizar es aproximadamente 1/3, de las del carcinoma de células mucosas.
5. Supervivencia absoluta: 38%.

#### CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS Y BIOLOGICAS DEL CARCINOMA DE CELULAS GLANDULARES PILORO-CARDIALES

1. Crecimiento limitado, excrecente en la luz, o, en ocasiones, ampliamente ulcerado.
2. Frecuente invasión hacia submucosa, muscular y serosa y diseminación hacia la superficie de la mucosa a través de las criptas.
3. Formación de estructuras glandulares grandes y pequeñas, con células cilíndricas generalmente monoestratificadas.

4. Cuando predomina la estratificación celular, las imágenes celulares muestran un citoplasma finamente granular o parabasales, redondeados u ovoideos, conteniendo una cromatina finamente granular y un pequeño nucleolo. Se observan mitosis anormales relativamente numerosas y formación de pequeñas glándulas accesorias, junto a las mayores.
5. Cuando las células se orientan en una sola capa, el citoplasma aparece vacuolado o completamente claro, los núcleos muestran una cromatina finamente dispersa, siendo infrecuentes las figuras atípicas de mitosis.
6. Los núcleos, colocados por lo general en situación basal, se orientan perpendicularmente al eje mayor de las células.
7. Disposición en pliegues ondulados o papilares de los elementos celulares, sobre todo cuando éstos muestran una disposición estratificada.
8. Las tinciones de mucinas neutras muestran abundante positividad citoplásmica intracelular, paralela a la observada en las glándulas pilóricas y cardiales.
9. La invasión por el carcinoma de la submucosa, haces musculares y serosa, se acompaña de escasa fibrosis productiva, excepto cuando el tumor se ulcera y resulta digerido pépticamente.
10. Marcada tendencia a invadir las venas submucosas.

Desde el punto de vista de la asociación con determinados parámetros biológicos, el tumor de células glán-



dulares piloro-cardiales presenta los siguientes hechos.

- a. Relación varón/hembra = 4.13
- b. El 75% de las personas con este tipo de carcinoma presentan más de 60 años.
- c. Más del 20% aparecen confinados en el estómago.
- d. La tendencia a la metástasis es aproximadamente la mitad que la que presenta el carcinoma de células mucosas.
- e. Una supervivencia absoluta del 15%.

#### CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS Y BIOLOGICAS DEL CARCINOMA DE CELULAS MUCOSAS

1. Crecimiento difuso y no delimitado, afectando a la mucosa y al resto de las capas del estómago.
2. Cancerificación de la mucosa con focos persistentes de mucosa no comprometida.
3. Células de aspecto poliédrico con citoplasma pálido, anfófilo, o acidófilo, núcleos grandes, redondeados y nucleolo pequeño o ausente.
4. Las mitosis se observan raramente.
5. El citoplasma presenta vacuolas de secreción, que con frecuencia coalescen desplazando el núcleo y dando lugar a células con morfología en anillo de sello.

6. A menudo se observan pequeños acúmulos celulares inmersos en mucina.
7. Disposición de las células carcinomatosas en nidos y cordones o conformando pequeñas estructuras tubulares en la trama conectiva persistente de la mucosa.
8. Infrecuente formación de estructuras glandulares - cuando el tumor invade las capas del estómago.
9. Marcada positividad para mucinas neutras, en el citoplasma de las células.
10. Dislaceración de los haces conjuntivos y musculares por parte de las células tumorales en su infiltración, con desplazamiento de los vasos y nervios e invasión de los linfáticos.
11. Variable reacción fibrosa del tejido conectivo y relativamente escasa respuesta inflamatoria.
12. La producción de fibrosis parece guardar relación inversa con la producción de mucina por parte de las células del tumor.
13. Crecimiento en cordones sólidos, entrelazados, con la formación ocasional de microluces.

Entre las características biológicas del carcinoma de células mucosas, merecen destacarse las siguientes:

- a. Relación varón/hembra = 2.18
- b. Frecuencia significativa antes de los 50 años.

- c. Menos del 10% confinado al estómago en el momento de la cirugía.
- d. Doble capacidad de metástasis que el carcinoma de células glandulares piloro-cardiales, y el triple que el carcinoma de células intestinales.
- e. Supervivencia absoluta del 5%.

Más recientemente, TEGLBJAERG y VETNER (1977 a) realizan un estudio sobre 100 especímenes de carcinoma gástrico, procedentes de piezas de gastrectomía, aplicando la clasificación de MASSON-MULLIGAN-REMBER y establecen 2 subtipos para el tumor de células glandulares piloro-cardiales, que ya fueron dejados entrever por MULLIGAN y REMBER y que se diferencian en el patrón de crecimiento y morfología celular.

Tipo 1 ó tumor de células glandulares piloro-cardiales, altamente diferenciado.

Tipo 2 ó tumor de células glandulares pilorocardiales, pobremente diferenciado.

Así mismo, definen cuatro variantes en el tumor de células mucosas:

- Tipo 1 Tumor de células mucosas con diferenciación tubular
- Tipo 2 Tumor de células en anillo de sello
- Tipo 3 Tumor desmoplásico o difuso
- Tipo 4 Tumor sólido o anaplásico

## OTRAS CLASIFICACIONES DEL CARCINOMA GASTRICO

Junto a las clasificaciones antes mencionadas, existen otras, alguna de las cuales ven reducido su campo de aplicación al estricto de la Anatomía Patológica, por recoger criterios puramente descriptivos, sin significación clínico-biológica (O.M.S. (1977); MING, S.C. (1973) ), mientras que otras prescinden totalmente de los parámetros morfológicos y se centran en el comportamiento tumoral (KENNEDY, 1970).

La clasificación propuesta por KENNEDY se centra en la extensión del carcinoma en el momento del diagnóstico, mediante la medida de tres parámetros:

- a) Extensión del tumor primario con relación al órgano (T)
- b) Presencia o ausencia de ganglios linfáticos invadidos (N)
- c) Presencia o ausencia de metástasis orgánicas no glandulares (M)

aunando para ello los esfuerzos clínicos (exploración, radiología, gastroscopia), quirúrgicos y Anatomopatológicos (Estudio del tumor y sus focos metastásicos).

## CLASIFICACION T N M PARA EL CARCINOMA GASTRICO

T: Extensión de penetración de la pared gástrica por el tumor primitivo, en el momento del diagnóstico.

T<sub>1</sub>: Tumor confinado a la mucosa

T<sub>2</sub>: Afectación de la submucosa. No penetra la serosa.

T<sub>3</sub>: Penetración de la serosa con/sin invasión de estructuras contiguas.

T<sub>4</sub>: Afectación difusa de toda la pared gástrica (Linitis plástica)

N: Afectación de ganglios regionales

N<sub>0</sub>: No afectación ganglionar

N<sub>1</sub>: Afectación de los ganglios perigástricos en inmediata vecindad al tumor.

N<sub>2</sub>: Afectación de ganglios perigástricos a distancia del tumor primario o de ambas curvaduras.

M: Metástasis distantes.

M<sub>0</sub>: Ausencia de metástasis demostrables

M<sub>1</sub>: Presencia de enfermedad alejada del tumor primario

Conjuntamente estos parámetros y la supervivencia de los distintos grupos, KENNEDY comprobó que varios de estos conjuntos mostraban una supervivencia similar, por lo que reunió en diferentes estadios los distintos grupos, de tal forma que cada estadio representa un conjunto de tumores que van a mostrar el mismo comportamiento biológico-pronóstico.

## ESTADIO I

IA	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IB	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IC	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>

## ESTADIO II

	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub> 6
	Cualquier T	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>

## ESTADIO III

	Cualquier T	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
--	-------------	----------------	----------------

## ESTADIO IV

	Cualquier T	Cualquier N	M <sub>1</sub>
--	-------------	-------------	----------------

Una nueva clasificación fué propuesta por GRUNDMANN y SCHLAKE (1982), mediante la conjunción de criterios histogenéticos y niveles de invasión, a partir del estudio del denominado "cáncer gástrico incipiente", - base fundamental de su estudio, y modelo para precisar los patrones morfológicos y de diseminación, hasta llegar al carcinoma gástrico avanzado.

Los niveles de invasión, así como la dirección de diseminación o de crecimiento de la neoplasia, en las primeras etapas de su génesis, se basan en los propuestos por CLARK para el melanoma cutáneo (CLARK y cols., 1969).

El primer criterio empleado para su clasificación es el patrón de desorganización mucosa y los tipos celulares. De acuerdo con ésto, son tres los posibles - carcinomas gástricos:

1. El carcinoma de patrón TUBULAR.

Frecuentemente, aunque no siempre asociado con metaplasia intestinal que se continúa con displasia de la zona metaplasada como paso previo a la génesis del carcinoma.

La localización intramucosa de este tipo de carcinoma es, usualmente, muy limitada, afectando solamente a uno ó unos pocos tubos glandulares y siempre en sus estadios iniciales en la zona superficial de la mucosa, por encima de los cuellos glandulares, ofreciendo así una disposición piramidal, que reflejaría una superficie de corte triangular.

## 2. El carcinoma de células en ANILLO SELLO.

Representa la forma más frecuente del tipo difuso del cáncer gástrico incipiente. En sus primeros estadios se suele observar como minúsculos focos localizados a nivel de los cuellos glandulares de las glándulas displásicas, nunca junto a glándulas normales. Estas glándulas displásicas muestran un patrón peculiar: una disposición en doble hilera de células epiteliales muy irregulares, con núcleos polimorfos, hiper cromáticos, excéntricos y citoplasma pálido, "ópticamente vacío" o discretamente eosinófilo. La superficie mucosa no suele estar afectada, al contrario de lo que sucede con el patrón anterior, o solo mostrar signos de displasia leve.

## 3. Carcinoma ANAPLASICO

Este tercer patrón, presenta una gran dificultad de interpretación en los estadios incipientes, puesto que en el comienzo de su desarrollo aparece constituyendo pequeños grupos o acúmulos de células con núcleo intensamente basófilo, inmediatamente próximos a la base de células epiteliales displásicas y que, cuando se realiza una tinción para poner de manifiesto fibras de reticulina, se observa la pérdida, en las zonas donde se localizan estos acúmulos, de la membrana basal de las glándulas displásicas.

El citoplasma de estas células es escaso y no muestran conexión con la arquitectura glándulo-epitelial. Células de este tipo, individualizadas o en grupos, se pueden observar en el inters-



ticio y, casi exclusivamente en los estadios iniciales, a nivel de los cuellos glandulares, en conexión con una displasia grave.

Junto a estos patrones histológico-genéticos, los autores describen en su clasificación, los patrones de diseminación u orientación del crecimiento, en los estadios iniciales:

- 1/ Patrón focal o multifocal, en aquellas lesiones que afectan primariamente a la superficie mucosa o a la mitad superior de la capa mucosa, dejando intacta la zona basal de las glándulas.

Esta forma o mejor dicho, dirección de diseminación en los estadios iniciales corresponde, casi exclusivamente, al tipo tubular de carcinoma.

- 2/ Patrón de diseminación superficial

En lesiones de tipo difuso, que afectan primariamente la zona de los cuellos glandulares, la diseminación en los estadios iniciales se verifica horizontalmente a este nivel; esta forma o dirección de diseminación caracterizaría a los carcinomas de células en anillo de sello y anaplásico.

Así mismo, al igual que el criterio anterior, y siguiendo la analogía de los criterios de CLARK para el melanoma, la extensión en profundidad del carcinoma gástrico se divide en 8 niveles de invasión:

- Nivel 1: Crecimiento tumoral limitado a la mucosa superficial.
- Nivel 2: Afectación de los cuellos glandulares.
- Nivel 3: Afectación de la mucosa basal.
- Nivel 4: Penetración de la muscularis mucosae.
- Nivel 5: Afectación de la capa submucosa.

Estos 5 niveles se correspondían con el nivel  $T_1$  de la clasificación T N M para el carcinoma gástrico (KENNEDY, 1970).

- Nivel 6: Penetración de la capa muscular ( $T_2$ )
- Nivel 7: Afectación de la capa serosa.
- Nivel 8: Penetración de la capa serosa sobrepasándola ( $T_3$ )

La clasificación propuesta por GRUNDMANN y SCHLAKE quedaría reflejada por el parámetro morfológico del tipo de carcinoma, junto con los dos parámetros biológicos de dirección de diseminación y de extensión o profundidad (nivel) de invasión.

1. Tipo celular
  - Tubular (T)
  - Células en anillo de sello (AS)
  - Anaplásico (A)
2. Dirección de diseminación
  - Focal o Nodular (f)
  - Multifocal (mf)
  - Superficial (sp)
3. Nivel de invasión
  - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

PLANTEAMIENTO

## PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

A la hora de afrontar el estudio del carcinoma gástrico, como el de cualquier problema en patología neoplásica, el primer obstáculo que se presenta al investigador es de la clasificación. No solamente el de la proliferación de clasificaciones sino que, dentro de una misma clasificación, existen casos que plantean problemas para adscribirlas a un grupo determinado y que demandan, bien la creación de una nueva subclase, bien, en su defecto, la consideración de inclasificables.

Unido a ésto, la diferente interpretación de los mismos criterios por diversos investigadores y la falta de adopción de un criterio uniforme y común hace que los resultados sean difícilmente extrapolables e incluso superponibles, siendo dispares las valoraciones que sobre un mismo caso pueden existir entre dos observadores cuando no hay homogeneidad de pareceres.

En las diferentes clasificaciones propuestas para el carcinoma gástrico, sean cuales sean los criterios empleados para definir las distintas subclases, excepción hecha de la clasificación por estadios de la Unión Internacional contra el Cáncer (U.I.C.C.), se mantiene el problema de la necesidad de establecer límites de conceptos que hacen que aquellos casos no ajustados al modelo, por lo demás bastante frecuentes en patología neoplásica, sigan representando un serio inconveniente para su clasificación.

A raíz de las discusiones planteadas por el problema de la clasificación del carcinoma gástrico, nos propusimos el verificar un estudio del mismo centrado en la valoración de dicha enfermedad, girando esencialmente en torno a los criterios de clasificación.

La finalidad del trabajo pretende ser la unificación de los criterios de valoración aportados por el estudio realizado con vistas, no a crear una nueva clasificación, sino a elaborarlos y organizarlos en un modelo que permita afrontar posteriores estudios de estos tumores, obviando las restricciones que imponen las clasificaciones.

Simultánea y, necesariamente, hemos llevado a cabo un estudio amplio de la fenomenología del carcinoma de estómago, desde diferentes puntos de vista:

1. Estudio histopatológico con técnicas convencionales (Hematoxilina-Eosina, Tinción Tricrómica, Peticulina), para la clasificación y valoración de los parámetros anatomopatológicos.

2. Estudio histoquímico del fenómeno secretor de mucosubstancias y argirofilia, tanto en el carcinoma como en la mucosa en inmediata vecindad, con o sin modificaciones patológicas.

3. Estudio inmunohistoquímico que comprende a su vez cuatro manifestaciones:

- 3.1. Expresión de antígenos oncofetales (alfa-fetoproteína y Antígeno Carcinoembrionario).

- 3.2. Expresión de la secreción ectópica de hormonas proteicas (Gonadotrofina Coriónica Humana).

- 3.3. Expresión de enzimas presentes en la mucosa gástrica, en condiciones no neoplásicas (Alfa-1-Antitripsina y Muramidasa).

3.4. Expresión del transporte intracitoplásmico de la Inmunoglobulina A, como manifestación habitual en el tracto intestinal no neoplásico.

4. Estudio ultraestructural para precisar las características morfológicas de la diferenciación de las células tumorales.

Partiendo de la hipótesis de que, todas las clasificaciones propuestas para el estadio del carcinoma gástrico se basan en criterios elaborados, aunque de diferente naturaleza, hemos elegido para verificar nuestro estudio las clasificaciones de LAUREN y MULLIGAN-REMBER, empleando asimismo, las clasificaciones propuestas por MING y por KENNEDY, como sendos parámetros más de valoración.

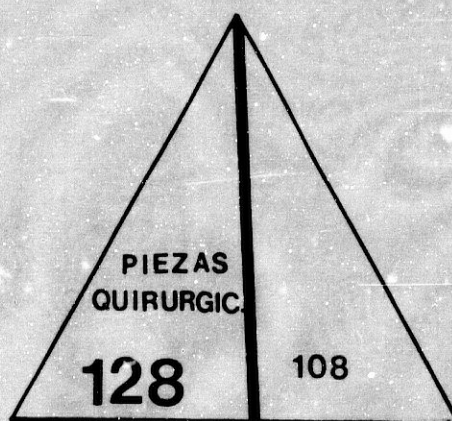
MATERIAL Y METODOS

## MATERIAL Y METODOS

### CASUISTICA

Se han estudiado en el presente trabajo, un total de 95 piezas de gastrectomía procedentes del Archivo del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina y Hospital Clínico de San Cecilio de Granada.

Dichos especímenes proceden de la selección de 128 piezas quirúrgicas, remitidas a dicho Servicio bajo el diagnóstico de Carcinoma gástrico, durante el periodo comprendido entre 1976 y Junio de 1982, de un total de 236 diagnósticos de Carcinoma Gástrico.



#### DISTRIBUCION DE LA CASUISTICA EN RELACION A LA OPERABILIDAD

Cada uno de los casos se sometió a un protocolo de estudio, donde se fueron registrando los diferentes parámetros, que son objeto de estudio en la presente Tesis Doctoral.





- 23.- EXUDATIVO INFILTRATIVA: 1. Sí 2. No
- 24.- Intensidad: (igual que la anterior) 23
- 25.- NECROSIS TUMORAL: 1. Sí 2. No 24
- 26.- Grado de necrosis: 1. Leve 2. Moderada 3. Intensa 25
- 27.- METASTASIS LINFATICAS: 1. Sí 2. No 26
- 28.- METASTASIS PERITONEALES: 1. Sí 2. No 27
- 29.- METASTASIS VISCERALES. 1. Sí 2. No 28
- 30.- PATRON EN METASTASIS: 1. Igual tumor primitivo 29   
2. Distinto tumor primitivo 30
- ESTADIO HISTOPATOLOGICO:
- 31.- DUKES: 1. A 2. B 3. C 31
- 32.- GUTTMANN: 1. I 2. II 3. III 4. IV 32
- 33.- T.N.M.: 1. I y IIa 2. IIb. 3. III y IV 33
- TIPO DE CARCINOMA:
- 34.- LAUREN: 1. Intestinal 2. Difuso 34
- 35.- M.R.M.: 1. IC-1 2. IC-2 3. PCC-1 4. PCC-2 5. MC-1 35   
6. MC-2 7. MC-3 8. MC-4

PROTOCOLO TECNICO

- 1.- P.A.S. 1. (+) 2. (-) 1
2. Localización: 1. Intracelular 2. Extracelular 3. Mixto 2
3. Población celular: 1. ( $\leq 5\%$ ) 2. (5-25%) 3. (25-50%) 4. ( $\geq 50\%$ ) 3
- 4.- AZUL ALCIAN: 1. (+) 2. (-) 4
5. Localización: 1. Intracelular 2. Extracelular 3. Mixto 5
6. Población celular: 1. ( $\leq 5\%$ ) 2. (5-25%) 3. (25-50%) 4. ( $\geq 50\%$ ) 6
- 7.- PB/KOH/PAS: 1. (+) 2. (-) 7
8. Localización: 1. Intracelular 2. Extracelular 3. Mixto 8
9. Población celular: 1. ( $\leq 5\%$ ) 2. (5-25%) 3. (25-50%) 4. ( $\geq 50\%$ ) 9
- HID/AA
- 10/ H.I.D.: 1. (+) 2. (-) 10
11. Localización: 1. Intracelular 2. Extracelular 3. Mixto 11
12. Población celular: 1. ( $\leq 5\%$ ) 2. (5-25%) 3. (25-50%) 4. ( $\geq 50\%$ ) 12
- 13/ A.A.: 1. (+) 2. (-) 13
14. Localización: 1. Intracelular 2. Extracelular 3. Mixto 14
15. Población celular: 1. ( $\leq 5\%$ ) 2. (5-25%) 3. (25-50%) 4. ( $\geq 50\%$ ) 15

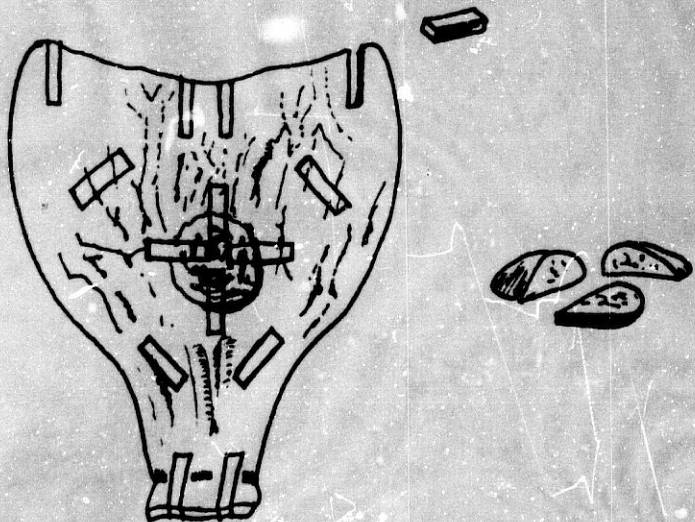
- 15.- GRIMELIUS: 1. (+) 2. (-) 16
17. Localización: 1. Solo tumor 2. Metástasis y tumor 17
18. Población celular: 1. ( $\leq 5\%$ ) 2. (5-25%) 3. (25-50%) 4. ( $\geq 50\%$ ) 18
- 19.-RETICULINA : 1. Patrón glandular 2. Amorfo 3. Mixto 19
- 20.- C.E.A. 1. (+) 2. (-) 20
21. Localización: 1. Superficie 2. Citoplásmico 21
22. Población celular: 1. ( $\leq 5\%$ ) 2. (5-25%) 3. (25-50%) 4. ( $\geq 50\%$ ) 22
- 23 - A.F.P.: 1. (+) 2. (-) 23
24. Localización: 1. Solo tumor 2. Tumor y metástasis 24
25. Población celular: 1. ( $\leq 5\%$ ) 2. (5-25%) 3. (25-50%) 4. ( $\geq 50\%$ ) 25
- 26.- Ig A-S 1. (+) 2. (-) 26
27. Localización: 1. Solo tumor 2. Tumor y metástasis 27
28. Población celular: 1. ( $\leq 5\%$ ) 2. (5-25%) 3. (25-50%) 4. ( $\geq 50\%$ ) 28
- 29.- LYSZ: 1. ( ) 2. (-) 29
30. Localización: 1. Solo tumor 2. Tumor y metástasis 30
31. Población celular: 1. ( $\leq 5\%$ ) 2. (5-25%) 3. (25-50%) 4. ( $\geq 50\%$ ) 31
- 32.- A<sub>1</sub>AT: 1. (+) 2. (-) 32
33. Localización: 1. Solo tumor 2. Tumor y metástasis 33
34. Población celular: 1. ( $\leq 5\%$ ) 2. (5-25%) 3. (25-50%) 4. ( $\geq 50\%$ ) 34
- 35.- HCG: 1. (+) 2. (-) 35
36. Localización: 1. Solo tumor 2. Tumor y metástasis 36
37. Población celular: 1. ( $\leq 5\%$ ) 2. (5-25%) 3. (25-50%) 4. ( $\geq 50\%$ ) 37

### PROSECCION Y MACROSCOPIA

La pieza quirúrgica se abrió siguiendo la línea de la curvatura mayor, excepción hecha de los casos - en los cuales la tumoración asentaba a dicho nivel.

Una vez abierta y expuesta su superficie mucosa, se extiende sobre una lámina de corcho, a la que se fija mediante alfileres, y se procede a la descripción de los hallazgos macroscópicos de la (s) neoformación (es) con medida de sus diámetros y descripción topográfica.

Se incluyen, obligatoriamente, un mínimo de cuatro secciones de la (s) tumoración (es), y márgenes adyacentes, ámbos márgenes de resección quirúrgica, proximal y distal, dos muestras de la mucosa gástrica vecina al tumor, y un corte de cada una de las adenopatías remitidas o aisladas del meso, cuando éste acompaña a la pieza de resección quirúrgica.



**ESQUEMA DE PROSECCION DE LA PIEZA QUIRURGICA  
Y ADENOPATIAS AISLADAS**

Para el estudio con microscopia óptica, las piezas o los cortes de la misma se fijan en Formol neutro Tamponado al 10%, y pH 7.4, durante un mínimo de 24 horas.

En el caso de verificar un estudio con Microscopia Electrónica, se procede, antes de la fijación de la pieza, a extraer dos pequeños bloques de tejido tumoral de unos 4-8 mm<sup>2</sup> y a su fijación en Glutaraldehído tamponado a pH 7.4, en una solución al 2.5% y a 4°C durante 4 - 6 horas, lavando a continuación abundantemente en el mismo buffer empleado para preparar el fijador y en un mínimo de tres cambios de buffer.

A continuación se recortan los fragmentos en otros más pequeños, con vistas a facilitar la penetración del segundo fijador y la orientación de los fragmentos en el molde de inclusión.

Las piezas, bien lavadas, se someten a una segunda fijación con una solución al 1% de Tetróxido de Osmio, tamponada así mismo a pH 7.4, durante 30 minutos y a 4°C, tras lo cual se lavan abundantemente en el mismo tampón y en agua destilada.

#### PROCESAMIENTO DE LOS BLOQUES

Cada uno de los cortes verificados sobre la pieza de resección quirúrgica, se lavan cuidadosamente y se procede a su deshidratación en alcoholes de gradación ascendente, sustitución y aclaramiento en Benceno e infiltración e inclusión en Paraplast.

Una vez realizado el bloque, se llevan a cabo los cortes histológicos, mediante un microtomo de rotación y con un espesor de 3-5 micras.

Dichos cortes se procesan del modo habitual, para su tinción, con Hematoxilina y Eosina, con vistas a efectuar el estudio microscópico histopatológico. Estos bloques, una vez seleccionados, servirán para efectuar, sobre ellos, los cortes necesarios para llevar a cabo la aplicación de las técnicas especiales que son objeto de este trabajo.

Las piezas destinadas para su estudio con Microscopía Electrónica, se deshidratan en soluciones crecientes de Acetona a 40 C, llevándose a cabo la sustitución y aclaramiento con Oxido de Propileno, a temperatura ambiente.

La infiltración y la inclusión se verifican en Epoxi-resina, según el método de Spurr (SPURR, 1969).

Tras la obtención del bloque, se procede a verificar un corte semifino mediante una cuchilla de vidrio y un ultramicrotomo, de un espesor de 1000 Angstrom, que se tiñen con Azul de Metileno para ser estudiados con el microscopio de luz, con vistas a seleccionar las áreas de interés para su estudio ultraestructural.

En ocasiones, y como aportación metodológica propia, hemos recurrido a utilizar para microscopía electrónica, material previamente procesado para microscopía óptica. Para ello, una vez seleccionada la zona cuyo estudio nos interesa profundizar a nivel ultraestructural, se procede a seccionarla en un pequeño

fragmento, a partir del bloque de parafina.

A continuación se somete a un proceso de desparafinación intensa, mediante numerosos cambios de xilol durante toda la noche y, a continuación se procede a su limpieza en alcohol absoluto, tras lo cual se hidrata convenientemente para someterlo a continuación al mismo procedimiento de fijación e inclusión que los bloques inicialmente encaminados a su estudio con Microscopia Electrónica.

#### MICROSCOPIA ELECTRONICA

Para el estudio ultraestructural, los cortes de las áreas seleccionadas se tiñen con una solución de acetato de uranilo-magnesio al 7.7%, y se contrastan con Nitrato de plomo, según REYNOLS (1963).

Los cortes se estudiaron en un microscopio electrónico JEOL, JEM, 100 B.

## METODOLOGIA

## TECNICAS HISTOQUIMICAS

Las técnicas histoquímicas aplicadas a los 95 casos seleccionados, se agrupan en tres categorías:

1. TECNICAS PARA EL ESTUDIO DE MUCOSUBSTANCIAS
2. TECNICA PARA EL ESTUDIO DE ARGIROFILIA.
3. TECNICAS PARA LA DEMOSTRACION DE FIBRAS DE RETICULINA

## TECNICAS PARA EL ESTUDIO DE MUCOSUBSTANCIAS.

De acuerdo con su fundamento teórico, las técnicas utilizadas para la demostración de mucosustancias pueden ser agrupadas en los siguientes apartados. (SPICER y HENSON, 1967; CULLING, REID y WORTH, 1981).

## 1.= TECNICA DE OXIDACION CROMOGENO PARA DEMOSTRAR VIC-GLICOLES.

Método: Secuencia Acido peryódico-Reactivo de Schiff (P.A.S.)

Fundamento teórico: El ácido peryódico oxida selectivamente los hidroxilos de átomos de carbono adyacentes (vic-glicoles) hasta formar dialdehidos que, son visualizados histoquímicamente por el reactivo de Schiff, mediante la formación de un complejo coloreado.

Resultado: Todos los mucopolisacáridos que contengan hexosas o desoxihexosas con grupos vic-glicoles, aparecerán de color rojo-magenta.



2.= TECNICAS QUE EMPLEAN COLORANTES BASICOS PARA VISUALIZAR GRUPOS ACIDOS.

Método: Tinción de Azul Alcian a pH controlado

Fundamento teórico: Mediante el empleo de soluciones de este colorante básico (Ftalocianato de cobre) a un pH controlado, se obtendrá la formación de complejos entre los iones carboxílicos y algunos sulfato de los mucopolisacáridos, con el Azul Alcian. Los valores de extinción del color a determinado pH indicarán el grado de acidez del polianión.

Resultados: A pH 2.5 las sialomucinas y algunas sulfomucinas débilmente ácidas, se teñirán de azul.

A pH 1.0, las mucinas sulfatadas más ácidas se tiñen selectivamente.

3.= TECNICAS QUE EMPLEAN LA COMBINACION DE OXIDACION-CROMOGENO y UN COLORANTE BASICO

Método : Azul Alcian a pH 2.5 - P.A.S.

Fundamento teórico: El fundamento de la secuencia propuesta se basa en la combinación de los resultados individuales de ambas técnicas, aparentemente sin interferencia.

Resultados: Las mucosubstancias neutras se teñirán de rojo o magenta, mediante la reacción del P.A.S.

Las mucinas no reactivas a la oxidación del ácido peryódico, de carácter ácido, se teñirán de azul.

Aquellas mucinas de carácter ácido, que sean reactivas a la oxidación con ácido peryódico, al contener vic-glicoles, se teñirán de azul púrpura, en una combinación que variará, de acuerdo con su composición y reactividad.

#### 4.- TECNICAS QUE EMPLEAN UNA SECUENCIA DE DOS COLO- RANTES BASICOS PARA DIFERENCIAR ENTRE LOS GRU- POS ACIDOS DE LAS MUCINAS

Método: H.I.D.- A.A. a pH 2.5 (High Iron Dia-  
mine - Azul Alcian).

Fundamento teórico: Mediante el empleo de una mezcla de los isómeros meta- y para- de la Fenilendiamina, adicionada de un oxidante ( $\text{Cl}_3 \text{Fe}$ ), se forman sales complejas entre los ésteres sulfato de los mucopolisacáridos y el producto de oxidación catiónica de la mezcla de diaminas.

La secuencia sucesiva de la tinción por el Azul Alcian a pH 2.5, en virtud de la ley de acción de masas, conlleva un desplazamiento por parte de este colorante, de las sales de la mezcla anterior, que constituyen complejos de baja afinidad con las mucosustancias.

Resultado: Las mucosustancias sulfatadas se teñirán en una gama de color, que oscilará desde el púrpura hasta el marrón oscuro.

Las sialomucinas y otras mucosustancias ácidas no sulfatadas, se tiñen de azul.

Así mismo, se pueden observar zonas donde se imbriquen tonalidades de uno y otro tipo.

#### 5.= MODIFICACIONES BASADAS EN LA TECNICA DEL P.A.S.

Método : Secuencia Acido Peryódico-Borohidrido Sódico - Hidróxido potásico en solución alcohólica - Acido peryódico - Reactivo de Schiff (PB/KOH/PAS) (CULLING, 1975).

Fundamento teórico: Dado que la mayor parte de los residuos de ácido siálico presentes en las cadenas glicoproteicas de los mucopolisacáridos contienen O-acetil-sustituyentes, cuando éstos se encuentran a nivel C<sub>8</sub>, C<sub>7-8</sub>, C<sub>7-9</sub> ó C<sub>7,8</sub> y 9, impiden la formación de dialdehidos y devienen PAS negativos.

Este problema se obvia, aboliendo la normal reactividad al P.A.S. con borohídrico - sódico (convierte los aldehidos en alcoholes Pas-negativos), y, removiendo los grupos O-acetil-mediante la saponificación con KOH en solución alcohólica. La secuencia siguiente de P.A.S. será positiva en aquellos ácidos siálicos O-acilados.

Resultados: Las mucinas que resultan ser KOH/PAS positiva, presentarán coloración roja, indicando la existencia de sialomucinas O-aciladas.

## CONTROLES DE ESPECIFICIDAD

### CONTROL POSITIVO

En todas las técnicas realizadas se incluye uno o varios cortes, dependiendo de los pasos de la técnica, en el que están presentes las distintas zonas del tracto gastrointestinal, procedentes de autopsias de recién nacidos, cuya positividad se conoce al haber verificado previamente sobre los cortes del mismo bloque, las distintas técnicas con pretratamientos adecuados, para testificar la especificidad de las mismas (Metilación, Saponificación, Sulfatación, Hidrólisis ácida, y digestión enzimática con sialidasa, hialuronidasa y diastasa).

### INHIBICION DE LA REACTIVIDAD DEL GLUCÓGENO A LA REACCIÓN DEL PAS.

Se efectúa mediante el tratamiento previo de los cortes sobre los que se va a verificar la reacción del PAS, con una solución de Alfa-amilasa, en tampón fosfato de Sørensen, a 37° C, durante 30-60 minutos. En ausencia de Alfa-amilasa, la saliva procedente de salivación acuosa tras estímulo con cítricos, nos ha dado muy buenos resultados.

### CONTROL DE LA OXIDACION DEL ACIDO PERYODICO

Dicho control se lleva a cabo bloqueando los aldehidos formados tras la oxidación por el Acido Peryódico, con un tratamiento con Borohidrido Sódico que,

sobre el control positivo demuestra negatividad para el reactivo de Schiff.

#### CONTROL DE SAPONIFICACION

Cuando se procede a la realización de la técnica del PB/KOH/PAS uno de los cortes de control se somete a la acción del ácido peryódico y del borohídrido sódico, no efectuando a continuación sobre él la saponificación alcohólica, con vistas a comprobar la abolición en este caso del posterior método del PAS, y, por ende, la efectividad de la saponificación en la restauración de la tinción en los ácidos sialicos O-acilados.

#### TECNICAS PARA EL ESTUDIO DE ARGIROFILIA

Aunque no hemos pretendido verificar un estudio exhaustivo de los elementos celulares constitutivos de dicho sistema, dado que no entra dentro de los planteamientos de la presente Tesis Doctoral, ha sido nuestra intención el comprobar la existencia, en general, de la población celular que constituye la vertiente gástrica de dicho sistema Endocrino Difuso, y verificar su comportamiento en los tumores estudiados. A tal fin, hemos elegido la técnica de Grimelius para argirofilia (GRIMELIUS, 1968).

Método: Grimelius para Argirofilia

Fundamento teórico: La precipitación de las sales

de plata a partir de una solución de nitrato ar-

géntico, por parte de los elementos con capacidad argirófila, se pone de manifiesto con el concurso auxiliar de un agente reductor externo (solución de Bodian).

Resultado: Las células argirófilas mostrarán un precipitado granular intracitoplásmico, de color pardo-negruzco.

#### TECNICAS PARA LA DEMOSTRACION DE FIBRAS DE RETICULINA

Método : Técnica de Gordon-Sweet para reticulina

Fundamento teórico: Aunque empírico en su concepción, dicho método ha demostrado ser de gran valor para la demostración de fibras de reticulina asociadas a las membranas basales y a estructuras conectivas, con ausencia prácticamente constante de tinción inespecífica de otros elementos conjuntivos.

Dicho método, se basa en la precipitación de un óxido de plata, obtenido a partir de un carbonato de plata, por las fibras de reticulina que han sido sometidas previamente a la acción de un oxidante energético ( $MnO_4 K$ ), visualizando posteriormente la plata precipitada, a través de su reducción con una solución acuosa de formaldehído al 10%.

Resultados : Las fibras de reticulina aparecen teñidas de negro intenso, tras el virado del

precipitado de plata con  $\text{Cl}_3 \text{Au}$ .

Debido al empleo de un oxidante, algunas mucinas epiteliales reaccionan también con las sales de plata.

## TECNICAS INMUNOHISTOQUIMICAS

Para la demostración de antígenos asociados tumorales y el comportamiento de determinadas sustancias - que, en condiciones normales, están presentes en la mucosa gastrointestinal, en las neoplasias y condiciones asociadas, hemos procedido a la realización en todos y cada uno de los casos que componen nuestra casuística, de la técnica inmunoenzimática de Peroxidasa antiperoxidasa (P.A.P) de Sternberger (STERNBERGER, 1979).

Los antígenos sometidos a estudios y evaluación han sido:

- 1.= ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (C.E.A.)
- 2.= ALFA-FETOPROTEINA (AFP)
- 3.= CADENA DE LA GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA ( $\beta$ -HCG).
- 4.= INMUNOGLOBULINA A-COMPONENTE SECRETOR (Ig A-SC)
- 5.= LYSOZYMA (LYSZ)
- 6.= ALFA-1-ANTITRIPSINA (A1AT)

Todos los antisueros empleados, tanto específicos como el secundario o puente, y el complejo PAP, han sido obtenidos de fuentes comerciales (DAKO-ATOM, S.A., Barcelona).



Dichos antisueros fueron empleados a las siguientes diluciones:

A) ANTISUEROS ESPECIFICOS:

1.=	C.E.A.	1/800
2.=	AFP	1/100
3.=	-HCG	1/1000
4.=	IgA-SC	1/500
5.=	LYSZ	1/100
6.=	AlAT	1/500

B) ANTICUERPO SECUNDARIO: 1/50 durante 15 minutos

C) COMPLEJO P.A.P.: 1/100, durante 15 minutos

Las incubaciones con el antisuero primario se efectuaron durante 18 horas a 40 C, en cámara húmeda.

La presencia de actividad peroxidásica endógena, fué bloqueada e inhibida por tratamiento de los cortes con :

1. Solución alcohólica de Cl H al 0.074%
2. Agua Oxigenada al 3% (WEIR y cols., 1974).

La reacción enzimática de la técnica se desarrolló mediante el empleo de  $H_2 O_2$  como substrato y Diaminobenzidina (DAB), como cromógeno (GRAHAM y KARNOVSKY, 1966).

CONTROLES (HEYDERMANN, 1979; TAYLOR, 1978; MUKAY y RO-SAI, 1981).

#### CONTROL DE POSITIVIDAD.

Se verificó sometiendo un corte de control de positividad demostrada previamente, para el antígeno bajo estudio, al mismo procedimiento que el empleado en cada uno de los casos.

#### CONTROL DE ESPECIFICIDAD

Dado que no ha sido posible el verificar controles mediante la absorción del anticuerpo primario con el antígeno específico para abolir su especificidad, dicho control se llevó a cabo por sustitución, empleando un corte de positividad conocida para el antígeno en cuestión, donde el antisuero primario específico fué sustituido por suero no inmune de la misma especie animal.

#### CONTROL DE LAS REACCIONES FALSAS POSITIVAS

Un corte de control se sometió únicamente a la

acción de  $H_2 O_2$  - DAB, para testificar la completa abolición de la actividad enzimática endógena, y la secuencia P.A.P.-D.A.B.- $H_2 O_2$  para verificar la posibilidad de unión inespecífica del complejo P.A.P.

#### DISMINUCION DE LA TINCION INESPECIFICA Y FIJACION INESPECIFICA DE LOS ANTICUERPOS

Este control de inespecificidad se llevó a cabo, procediendo al lavado exhaustivo de los cortes con tampón Tris-Cl H a pH 7.4, adicionado de Cloruro Sódico a una molaridad de 0.05 M a 4 ° C. (BRANDT-ZAEG, 1974).

Como paso previo a cada incubación con un antisuero, se procedió a bloquear los puntos de fijación inespecífica del tejido mediante la aplicación de suero no inmune de la misma especie animal de la que se obtiene el anticuerpo secundario o puente. (BURNS, 1975).

#### SELECTIVIDAD EN LA TINCION

Dado que los anticuerpos empleados son heterogéneos y presentan cantidades, aunque mínimas, de anticuerpos frente a otros antígenos, la selectividad se puede incrementar empleando altas diluciones. (Generalmente, a doble concentración de la dilución límite en la que no se obtiene tinción tras la titulación del antisuero).

## METODO ESTADISTICO

Para definir la distribución de aquellos datos cuantitativos que aparecen en nuestro estudio, se ha procedido al cálculo de la media aritmética y de la desviación típica para valorar su dispersión.

Quando los parámetros sometidos bajo estudio fueron de carácter cualitativo, y dado que solo se dispone de frecuencias de aparición de cada una de las categorías del carácter, procedimos a la realización de las correspondientes tablas de contingencia que nos permitieron estudiar la independencia o asociación de dichos caracteres, mediante la realización de un test de contingencia o del  $\chi^2$  (chi cuadrado). (CARRASCO DE LA PEÑA, 1982).

RESULTADOS

## RESULTADOS

### CASUISTICA GLOBAL

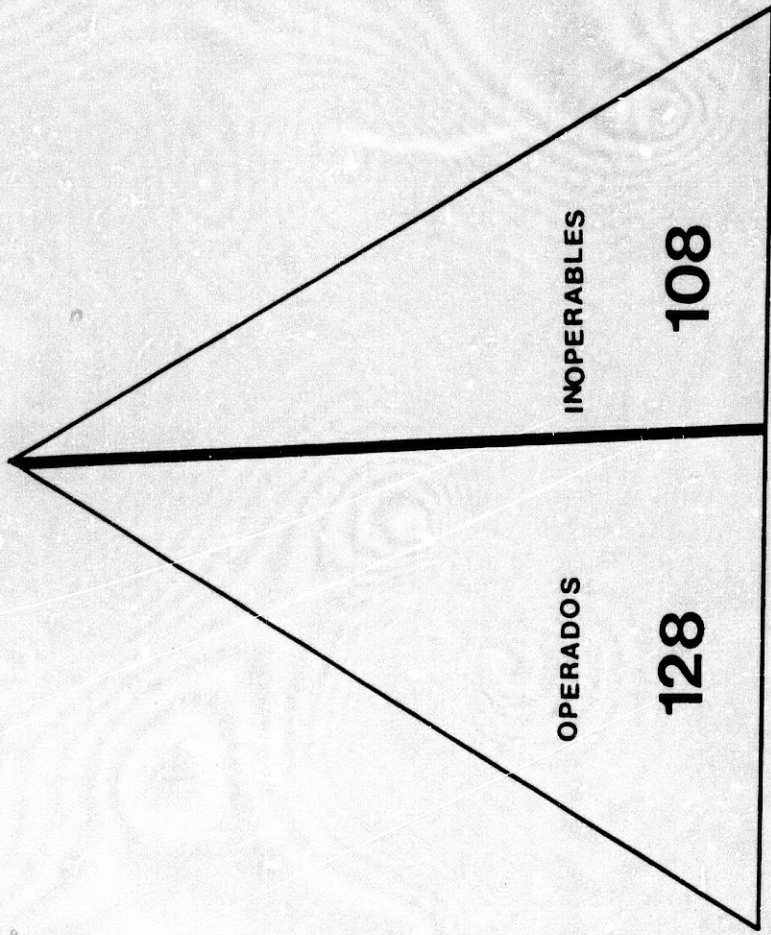
Comprende un total de 236 diagnósticos de carcinoma gástrico con confirmación histopatológica en el periodo de tiempo comprendido entre 1976 y 1982.

### CASOS INOPERABLES

De los 236 casos, 108 alcanzaron el diagnóstico en un estadio de inoperabilidad quirúrgica (Estadio IV quirúrgico) y de los cuales disponemos únicamente de biopsia endoscópica o quirúrgica pero no de pieza de gastrectomía.

### CASOS OPERADOS

Los restantes 128 diagnósticos fueron intervenidos realizándose gastrectomía total o subtotal con fines curativos. (Fig. 1).



**Fig. 1:** Distribución de la casuística en relación con el proceder quirúrgico

## DISTRIBUCION DE LA CASUISTICA EN RELACION AL SEXO (Fig.2)

Los 236 diagnósticos de carcinoma gástrico muestran la siguiente distribución respecto al sexo (\*):

Varones ..... 153 (65.1%)

Hembras ..... 82 (34.9%)

con una relación varón:hembra de 1.86:1.

Los diagnósticos verificados en estadio de inoperabilidad quirúrgica presentan una distribución respecto al sexo de :

Varones ..... 66 (61.1%)

Hembras ..... 42 (38.9%)

con una relación varón:hembra de 1.57:1.

Por el contrario, los casos intervenidos quirúrgicamente mostraron la siguiente distribución:

Varones ..... 87 (68.5%)

Hembras ..... 40 (31.5%)

con una proporción varón:hembra de 2.17:1.

(\*) En uno de nuestros casos remitidos para consulta, se desconoce el sexo y la edad.



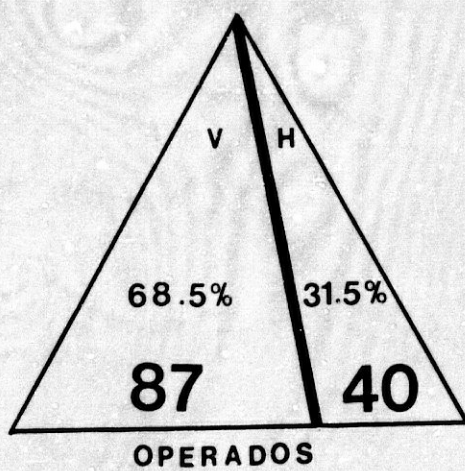
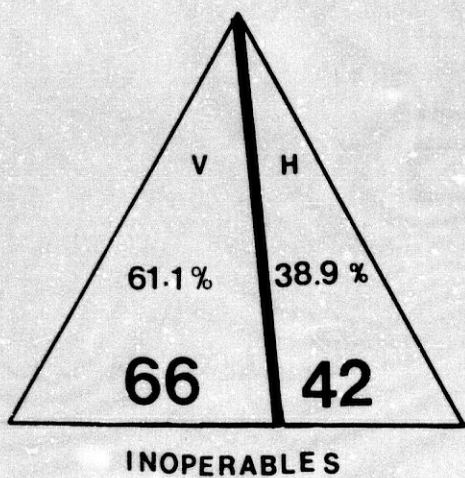
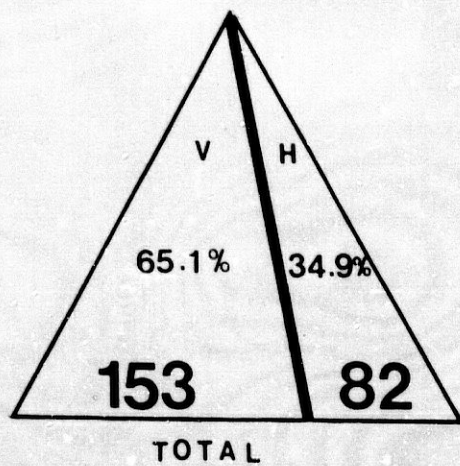


Fig. 2: Distribución de la casuística con relación al sexo

## DISTRIBUCION DE LA CASUISTICA EN RELACION CON LA EDAD.

El total de diagnósticos muestra la siguiente distribución (Tabla I), en relación con la edad. (Fig. 3).

## DISTRIBUCION SEGUN EDAD DE LA CASUISTICA GLOBAL

	≤29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80
Varones	2	6	22	38	49	31	2
Hembras	0	6	7	17	26	19	5
TOTAL	2	12	29	55	75	50	7
Relación V/H :	2:0	1:1	3.14:1	2.23:1	1.88:1	1.6:1	1:2.5

La edad media global fue de  $60.73 \pm 12.34$  y en relación al sexo, la edad media presentada por ambos grupos fué:

Varones:  $\bar{x} = 62.69$  años

Hembras:  $\bar{x} = 59.90$  años

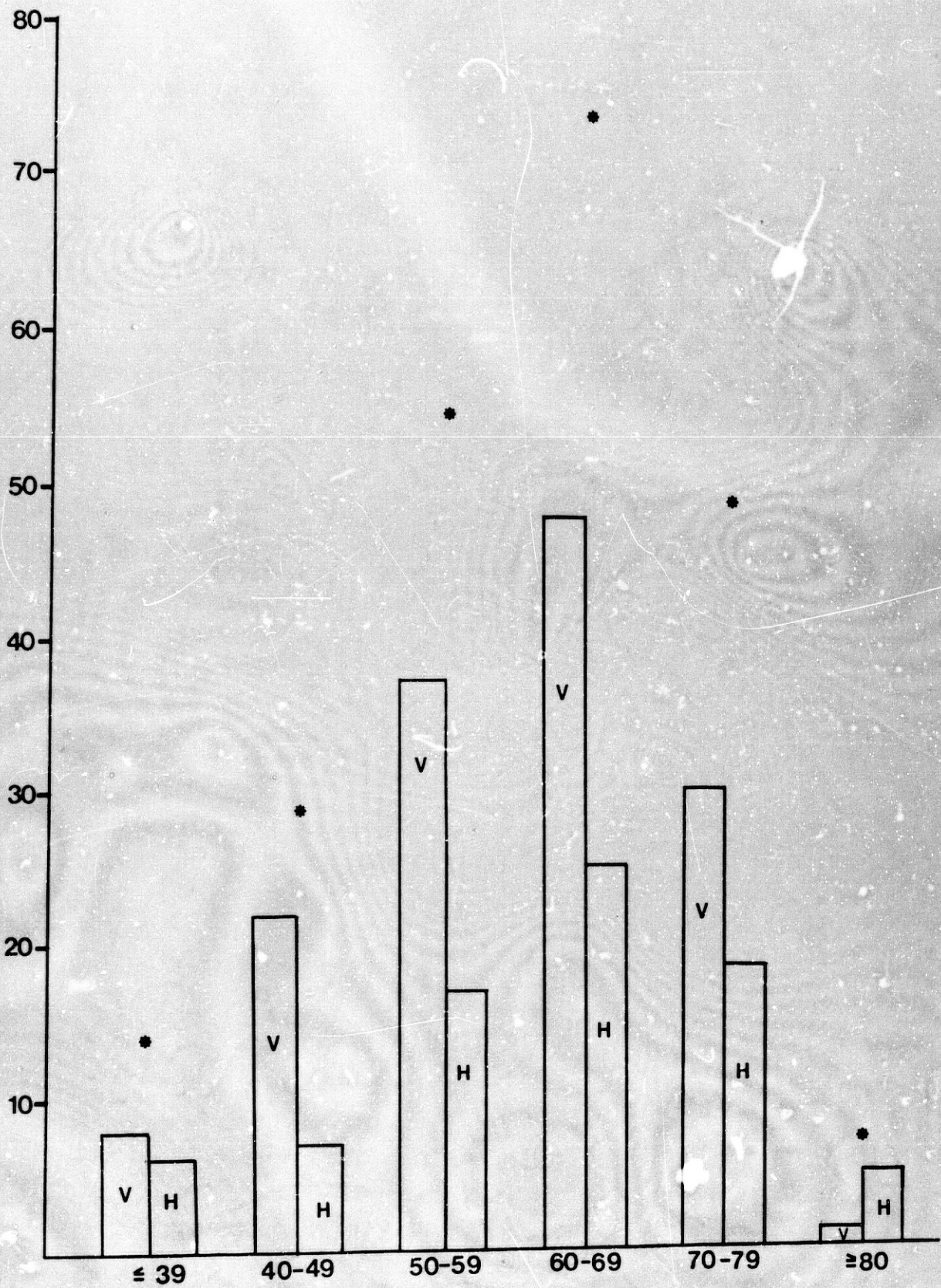


Fig. 3: Distribución de la casuística global en relación con la edad

Los casos inoperables (Tabla II) arrojan la siguiente distribución (Fig. 4):

DISTRIBUCION SEGUN EDAD DE LOS CASOS INOPERABLES

	≤29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80
Varones	2	4	8	14	22	18	1
Hembras	0	2	1	9	13	11	4
TOTAL	2	6	9	23	35	29	5
Relación V/H	2:0	2:1	8:1	1.5:1	1.68:1	1.6:1	1:4

La edad media de este grupo fue de  $62.71 \pm 12.98$  años, y en relación al sexo, la edad media de ambos grupos fue:

Varones :  $61.43 \pm 12.59$  años

Hembras :  $64.71 \pm 13.15$  años

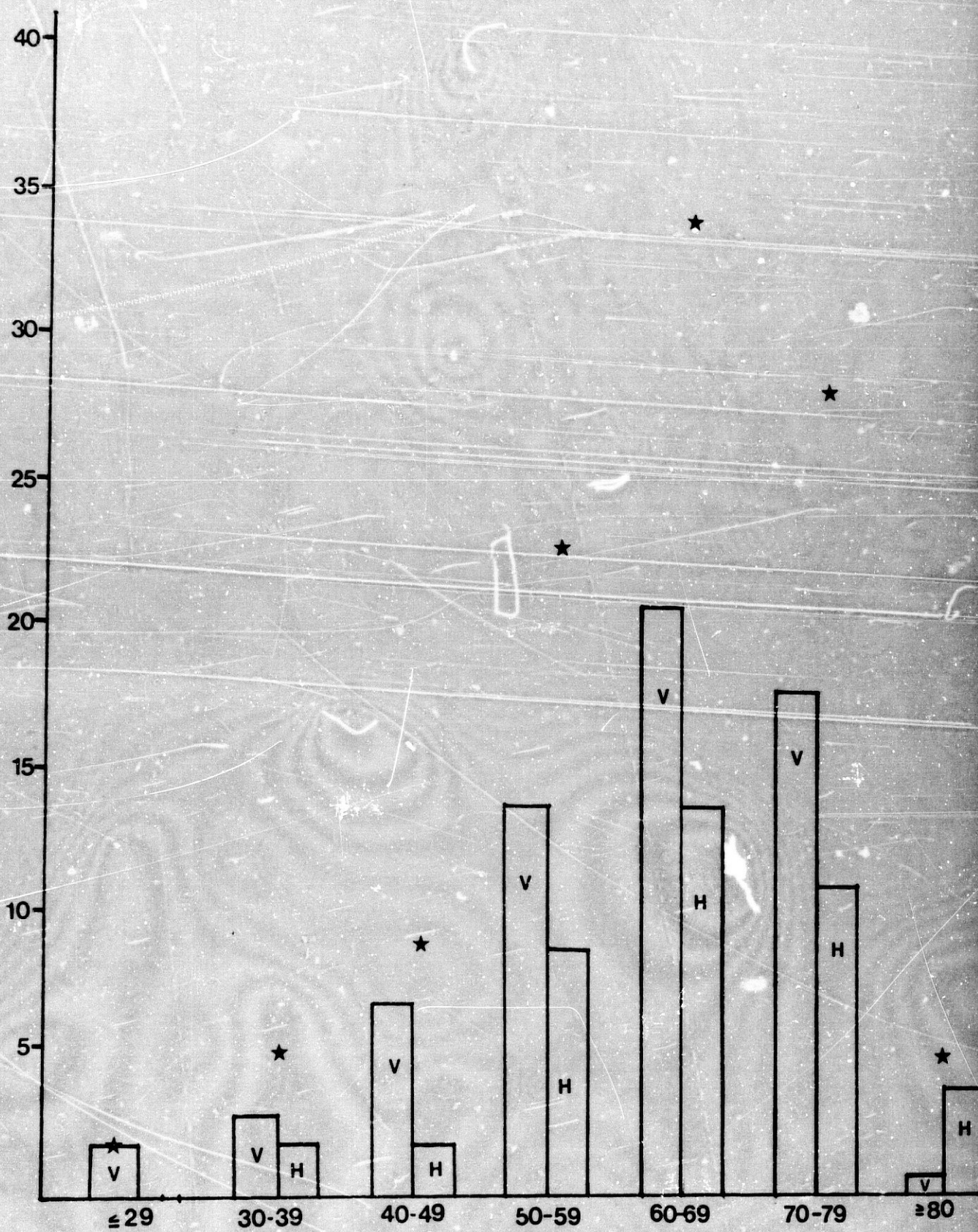


Fig. 4: Distribución de los casos inoperables en relación con la edad

Los 128 casos intervenidos quirúrgicamente (Tabla III) presentaron la siguiente distribución por grupos de edad (Fig. 5).

DISTRIBUCION EN RELACION CON LA EDAD DE CASOS OPERADOS

	29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80
Varones	0	3	15	24	28	13	1
Hembras	0	4	5	8	12	6	1
TOTAL	0	7	20	32	40	21	2
Relación V/H	0	1:1.3	3:1	3:1	2.3:1	1.6:1	1:1

La edad media global de este grupo fué de  $58.96 \pm 11.53$  años. En relación con el sexo obtuvimos la siguiente edad media:

Varones:  $58.80 \pm 10.49$

Hembras:  $59.36 \pm 13.69$

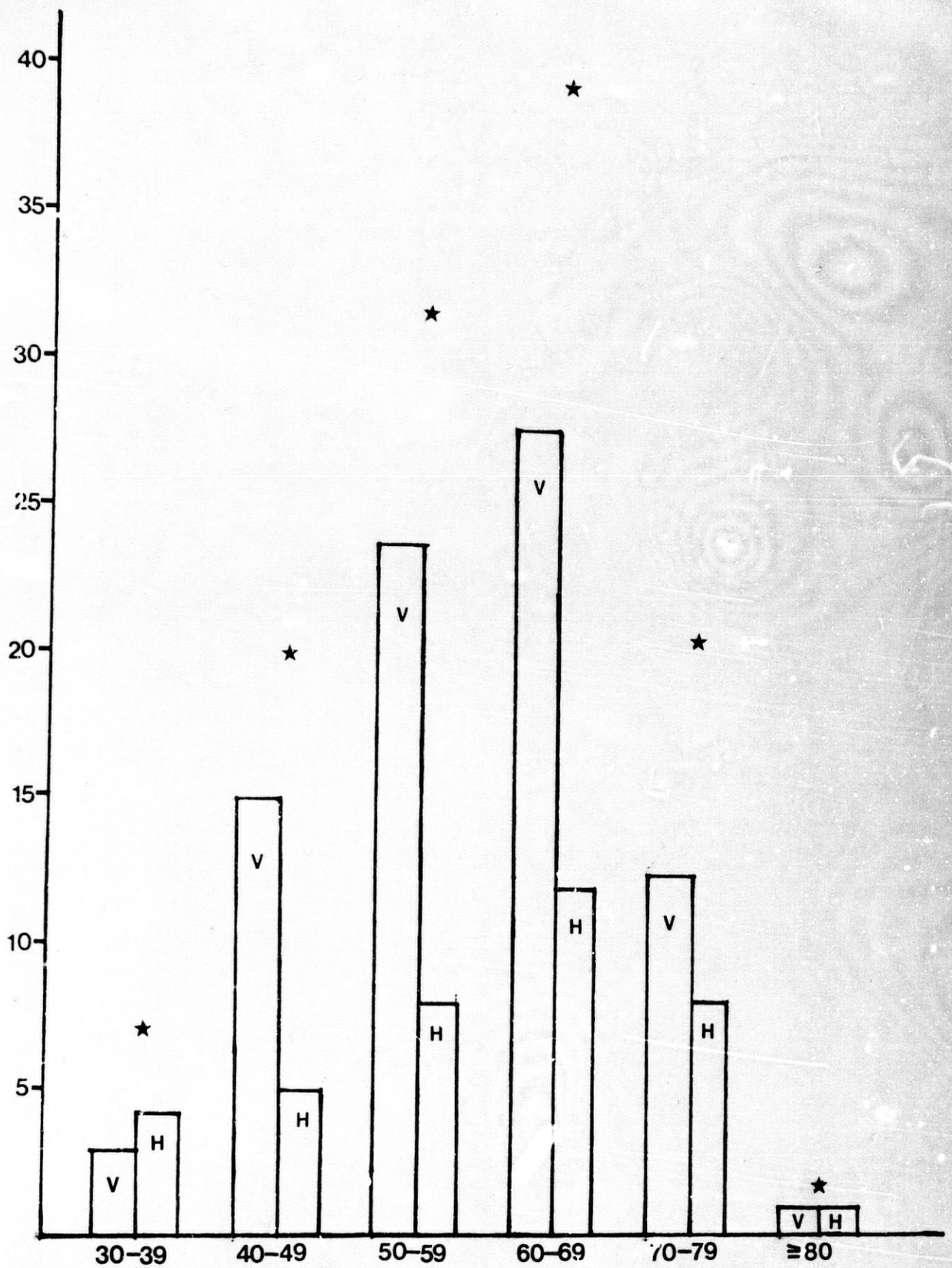


Fig. 5: Distribución de los casos intervenidos en relación con la edad

CASUISTICA SELECCIONADA PARA LA REALIZACION DEL PRESENTE ESTUDIO.

Del total de 128 diagnósticos que fueron intervenidos quirúrgicamente, 95 entran a formar parte de la casuística seleccionada, y sobre éstos se valoraron los resultados obtenidos de la realización sobre dichos casos de las diferentes técnicas expresadas en el material y métodos (\*).

Los casos seleccionados muestran una distribución por sexo y edad similar a la que presenta el grupo global de diagnósticos con intervención quirúrgica. (Tabla IV):

	TOTAL INTERVENIDOS	TOTAL SELECCIONADOS
Varones	84	65
Hembras	38	29
Relación V/H	2.21	2.24
Edad media	58.96 ± 11.53	57.87
$\bar{x}$ Varones	59.36 ± 13.69	58.06 ± 14.75
$\bar{x}$ Hembras	58.80 ± 10.49	57.64 ± 10.91

(\*) Aunque al total de los casos intervenidos se hayan aplicado el protocolo y las técnicas presentados en el capítulo de Material y Métodos, los resultados que a partir de ahora se expresan quedan referidos a los 95 casos seleccionados no al azar para el presente estudio, puesto que fueron los únicos en los que la totalidad de los parámetros se pudo valorar.



CARACTERISTICAS TOPOGRAFICAS Y MACROSCOPICAS DE LOS CASOS SELECCIONADOS.

LOCALIZACION.

La localización topográfica de los tumores seleccionada para el presente estudio se ha distribuido dividiendo al estómago en tres regiones :

- 1) Región antral
- 2) Región corporal
- 3) Región del cardias-fundus

De acuerdo con esta sistemática, nuestra casuística ha mostrado una clara preponderancia de presentación a nivel del antro pilórico en este tipo de patología.

(Fig. 6)

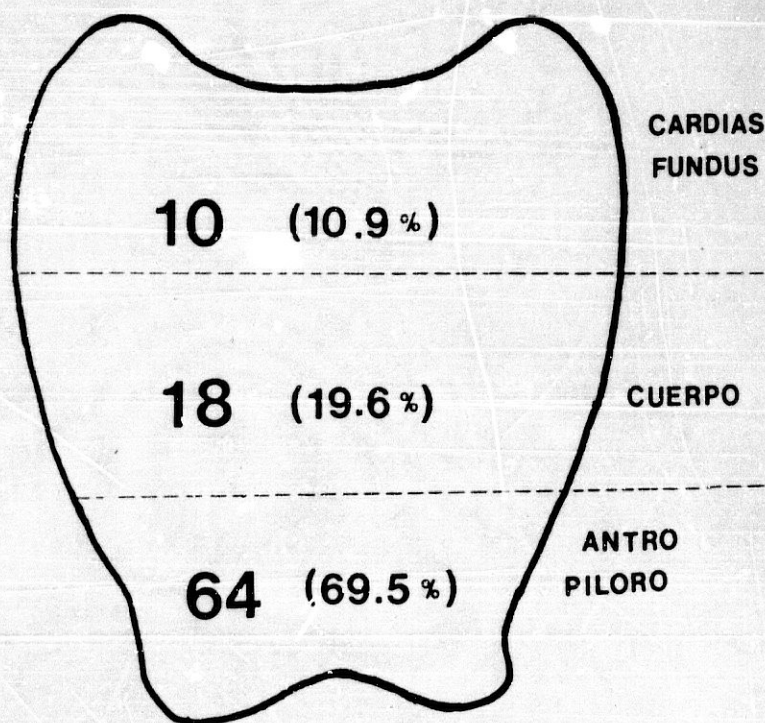


Fig. 6: Distribución topográfica de los casos seleccionados en el presente estudio.

Cuando la extensión de un carcinoma comprometía a varias regiones, el tumor se situó en aquella en la cual, bien la endoscopia, bien la inspección macroscópica consideraron como originaria.

#### ASPECTO MACROSCOPICO

Los criterios empleados para definir el aspecto macroscópico de las neoformaciones son los que derivan de la inspección endoscópica, cuando ésta ha sido verificada, y de la observación macroscópica de la pieza quirúrgica una vez extirpada.

Los tumores se clasificaron en las siguientes categorías. (Fig. 7):

-Ulcerado, cuando la imagen endoscópica y macroscópica es la de una ulceración con bordes por lo general aplanado o ligeramente sobreelevados. Este tipo constituye el 45% de los casos de la presente serie.

-Vegetante: mostrando un crecimiento intraluminal marcado que puede presentar fenómenos de ulceración de su superficie o no. Esta forma de crecimiento se observó en 18 casos. (20% del total).

-Ulcerovegetante. Esta variedad incluye aquellas neoformaciones de carácter vegetante que presentan una amplia ulceración central y/o aquellas neoformaciones ulceradas con bordes prominentes y de crecimiento excrecente. Este patrón estuvo presente en el 15% de los casos.

-Infiltrante. Reservamos esta denominación para aquellos casos en los que la imagen endoscópica y/o macroscópica no muestra una neoformación evidente, sino un engrosamiento difuso de la pared, generalmente acompañado de una pérdida de pliegues gástricos o de engrosamiento de los mismos, o bien la imagen clásica de linitis plástica. Esta forma tumoral se observó en un 20% de nuestros casos.

#### INFLUENCIA DE LA LOCALIZACION EN EL ASPECTO MACROSCOPICO

Si correlacionamos los aspectos macroscópicos de crecimiento de las neoformaciones y su localización en las regiones gástricas antes reseñadas, obtendremos la siguiente distribución (Tabla V):

#### DISTRIBUCION DE LOS TIPOS MACROSCOPICOS EN RELACION A SU LOCALIZACION TOPOGRAFICA

	CARDIAS-FUNDUS	CUERPO	ANTRO-PILORO
Ulcerado	3 (30%)	10 (55.5%)	29 (45.3%)
Vegetante	2 (20%)	3 (16.7%)	10 (15.6%)
Ulcerado-vegetante	2 (20%)	4 (22.2%)	12 (18.8%)
Infiltrante	3 (30%)	1 ( 5.6%)	13 (20.3%)

## CARACTERISTICAS MICROSCOPICAS DE LOS CASOS SELECCIONADOS

## TIPO HISTOLOGICO:

En este apartado los tumores se clasificaron en tres grupos (Fig. 8):

## 1. Adenocarcinomas.

En este grupo se incluyen aquellos tumores cuya imagen microscópica muestra la formación de abundantes estructuras glandulares, independientemente del tamaño y características celulares de las mismas. Constituye el 41% (39 casos) del total.

## 2. Carcinomas sólidos.

Bajo esta denominación se clasifican aquellos tumores que constituyen nidos sólidos en su crecimiento o pequeños acúmulos celulares, con o sin cohesividad de los elementos proliferantes, pero en los que no se observan estructuras glandulares evidentes, representando el 42% (40 casos) del total.

## 3. Carcinomas de patrón mixto.

Este término, aunque no afortunado en su designación, nos ha servido para recoger bajo él aquellos tumores en los que estuvieron presentes los dos patrones antes descritos, en una proporción tal que no permita demostrar un predominio de un patrón sobre otro, de tal suerte que pudiera adscribirse a uno de los dos grupos anteriores, o bien, que las