

diferencias de comportamiento de un tipo histológico o del otro, aconsejase su no inclusión en ninguno de dichos grupos.

En este tercer patrón se clasificaron el 17% (16 casos) de la totalidad de los casos estudiados .

Los patrones histológicos tumorales han podido ser observados diferencialmente mediante la tinción de reticulina, y así hemos podido constatar tres patrones esenciales, aunque con frecuencia, sobre todo en las áreas de infiltración estos modelos se solían entremezclar y dar lugar a imágenes mixtas.

1. Patrón glandulo-papilar

En este modelo de distribución reticulina, llama la atención la buena interrelación estroma-tumor, con la conformación de una trama de reticulina que demarca y dibuja estructuras glandulares o formaciones papilares y trabeculares, mostrando una adecuada continuidad de dichas fibras a todo lo largo de dichas estructuras.

Por zonas, y coincidiendo con una inadecuada conformación arquitectural tumoral, este patrón reticulínico se desdibuja, y delimita incompletamente dichas estructuras, por lo que a su vez podríamos dividir este tipo de ordenación fibrilar, en dos subtipos:

- a) Patrón glandulo-papilar completo
- b) Patrón glandulo-papilar incompleto

2. Patrón vascular o estromal.

En este tipo de disposición, las fibras de reticulina quedan relegadas a las propias de las paredes vasculares del estroma tumoral o a las de los tejidos infiltrados por una neoformación pobre en estroma, dando la impresión de que el tumor es incapaz de inducir la formación de fibras de reticulina y solo ocasionalmente se advierten finos tractos que se introducen en el seno de la proliferación neoplásica.

Este modelo se observa esencialmente en aquellos tumores en los que el patrón de crecimiento conforma trabéculas o masas sólidas acompañadas de escaso estroma, y, por lo general, corresponden al modelo de crecimiento sólido de elevada cohesividad.

Cuando los tumores sólidos presentaron escasa cohesividad (carcinomas de células mucosas, etc.),

la trama reticulínica no se pudo objetivar - como tal salvo en las ocasiones en las cuales las células tumorales se agregaban para constituir acúmulos.

Así pues, este segundo patrón muestra a su vez dos subtipos:

- a) Uno, en el que las fibras son las de los vasos o tejidos infiltrados por la neoformación, sin que sean inducidos por ésta.
- b) Otro, en el cual las células constituyen nidos más o menos cohesivos que aparecen rodeados por fibras reticulizadas, una forma más o menos completa (patrón que se observa con frecuencia en los nidos tumorales localizados a nivel de submucosa).

3. Patrón mixto.

Por último, se ha podido observar una mezcla de estos patrones que es más evidente cuando en el seno de una tumoración sólida se conforman estructuras glandulares más o menos completas, que imparten una distribución y ordenamiento de las fibras de reticulina de tipo glandulo-papilar incompleto, en el seno de un patrón vasculo-intersticial. (Fig. 8).

Respecto a la distribución y ordenamiento de las fibras de reticulina queremos hacer hincapié en el hecho de que, cuando los elementos que constituyen el tumor se localizan en tejidos conectivo-vasculares (submucosa, intesticio vascular, etc.), es mayor la inducción de la formación de fibras reticulínicas, que cuando éstos se localizan en tejidos densos, como el muscular.

CRECIMIENTO: CLASIFICACION DE MING.

De acuerdo con los criterios de Ming, el patrón microscópico de crecimiento tumoral se clasificó en dos grandes grupos: (Fig. 9)

- 1) Aquellos tumores que se caracterizaron por un frente de crecimiento amplio, y que desplazan y comprimen al tejido circundante, constituyendo, por lo general, nidos de elevada cohesividad, que representaron el 25% de nuestra casuística.
- 2) Tumores que presentaron un patrón de crecimiento infiltrante, caracterizado por una mala delimitación del frente de expansión tumoral, con infiltración por parte de los elementos tumorales de los tejidos vecinos a los que disgregan o des-

truyen y que, en nuestra serie, representaron el 75% de los casos.

Creemos oportuno, en este momento, hacer hincapié en el hecho de que, muchos de los tumores de nuestra serie etiquetados como infiltrantes, muestran elevada cohesividad celular, conformando masas amplias o estructuras glandulares amplias y bien delimitadas pero que, si se han verificado el número suficiente de cortes, no es extraño encontrar fenómenos de infiltración glandular o celular individual que aconsejarían a crear un tercer grupo de patrones de crecimiento, pero que frente a los criterios expuestos por MING, fueron incluidos dentro de los carcinomas infiltrantes.

INVASION VASCULO-NERVIOSA. (Fig. 10).

La demostración de invasión por parte de los elementos tumorales de estructuras vasculares y nerviosas, se valoró globalmente sin distinción del nivel de infiltración en la pared gástrica.

La presencia de invasión de los capilares linfáticos se objetivó en 72 neoplasias (76%), mientras que en 23 de ellas (24%) no se pudo constatar.

La invasión sanguínea de predominio veno-capilar se observó en 44 casos (46%), frente a 51 tumores (54%) que no mostraron invasión de este tipo. En ocasiones se pudo objetivar infiltración de grandes vasos arteriales y/o venosos, que se acompañaron de fenómenos de trombosis vascular.

La existencia de infiltración y/o destrucción de las estructuras nerviosas de la pared gástrica se constató en 64 neoplasias (67%), no apreciándose dicho fenómeno en 31 de los casos.

METAPLASIA INTESTINAL EN LA MUCOSA VECINA AL TUMOR.

La valoración de las modificaciones metaplásicas en la mucosa gástrica vecina a la neoformación se llevó a cabo, atendiendo básicamente, a tres criterios:

- a . Grado de transformación de la mucosa.
- b . Distribución de la transformación metaplásica en el conjunto de la mucosa.
- c . Tipo de metaplasia, de acuerdo con los criterios de JASS.

a). En lo referente al grado de afectación y transformación de la mucosa, se estableció la siguiente valoración:

1. Afectación ocasional se consideró cuando la metaplasia aparece como un hecho aislado, comprometiendo a un escaso número de estructuras glandulares, que aparecen rodeadas por mucosa gástrica no metaplásica.
2. Afectación frecuente por el fenómeno metaplásico de la mucosa gástrica, fué considerada cuan-

do la metaplasia compromete a gran parte de las estructuras glandulares, y la mucosa gástrica no metaplásica aparece reducida a pequeños islotes, entre las glándulas metaplásicas.

En nuestra serie, la ausencia del fenómeno metaplásico se objetivó en 36 casos (38%), 4 de los cuales resultaron no valorables. La afectación ocasional se puso de manifiesto en 26 casos (27%), frente a 33 (35%), que presentaron afectación frecuente por el fenómeno metaplásico.

b). Por lo que se refiere al segundo de los criterios aplicados para valorar el fenómeno metaplásico, la distribución de la misma, hemos considerado tres posibilidades: (Fig. 11).

1. Distribución focal, cuando la metaplasia afecta a un conjunto pequeño de glándulas que aparecen inmersas en el seno de una mucosa no metaplásica, constituyendo "islotes", y que se suele corresponder con un grado ocasional de presentación.
2. Distribución dispersa que hace referencia a la existencia de abundantes glándulas metaplásicas, que aparecen "dispersas", en la mucosa gástrica, no ya como un fenómeno aislado y ocasional, sino afectando zonas más o menos amplias, aunque respetando asimismo zonas de mucosa gástrica no metaplásica.

3. Distribución difusa de la metaplasia intestinal, cuando el fenómeno metaplásico afecta una amplia zona de la mucosa gástrica, siendo escasas y dispersas las zonas de mucosa no metaplásica.

c) . En último lugar, (fig. 11), atendiendo a los criterios de JASS, la metaplasia intestinal se clasificó en :

- METAPLASIA COMPLETA

Se caracteriza este tipo de metaplasia por la presencia de células caliciformes secretantes de mucinas ácidas y células abortivas que muestran un ribete microvellositario bien desarrollado.

La proporción de células caliciformes, células abortivas fué variable, pues, en ocasiones, observamos metaplasia completa en la cual la imagen morfológica recordaba a los segmentos proximales del intestino delgado, mientras que hubo otras en las cuales se observaron numerosas células caliciformes, dando la impresión morfológica de tratarse de un epitelio colónico.

Desde el punto de vista histoquímico, las células caliciformes presentaron una marcada reactividad al PAS y al Azul Alcían, indicando la presencia de Sialomucinas y, ocasionalmente se observó la existencia de O-acetil-sialomucinas y de sulfomucinas.

Las células columnares, al igual que las intestinales no mostraron ningún fenómeno de secreción intracitoplásmico, mientras que el ribete microve-

- El ositario demostró marcada positividad con la secuencia Acido Peryódico-Reactivo de Shiff. La metaplasia completa en nuestra casuística estuvo presente en el 25,5%.

- METAPLASIA INCOMPLETA.

En líneas generales, esta metaplasia se caracteriza por la presencia, junto a células mucosas de tipo globoide o caliciforme, de células columnares que muestran fenómenos de secreción intracitoplásmica. Si estas células columnares segregan mucina neutras preferentemente, JASS denomina a este tipo Metaplasia incompleta de tipo II A, que representaría un simple híbrido entre el epitelio gástrico mucoso y la célula absortiva intestinal; cuando por el contrario, el fenómeno de secreción está representado por sulfomucinas esta variante es denominada Metaplasia incompleta tipo B ó II B.

La metaplasia incompleta se observó en el 36.2% del total (60% de los casos con metaplasia), correspondiendo un 50% a cada una de las variantes.

La metaplasia intestinal incompleta de tipo II A, se caracterizó porque sus células caliciformes presentaron una secreción predominantemente constituida por sialomucinas, aunque con frecuencia se observó la presencia simultánea de material positivo al PAS y al Azul Alcian y, ocasionalmente, algunas sulfomucinas.

Así mismo, aunque si bien de manera ocasional se observó la presencia de algunas células caliciformes secretantes de sialomucinas O-aciladas.

Por el contrario en la metaplasia de tipo incompleto o II B, que semeja a la de tipo II A, en que muestra una diferenciación incompleta, se caracteriza por presentar en sus células columnares abundante secreción de sulfomucinas, mientras que las células mucosecretoras de tipo caliciforme segregan sialomucinas, no observando la existencia de sialomucinas O-aciladas, en éstas últimas.

Dos hechos nos han llamado la atención en lo referente a la metaplasia intestinal en vecindad al carcinoma gástrico.

El primero de ellos se refiere a la existencia de sialomucinas O-aciladas, en las células mucosecretoras de tipo caliciforme, y no en las absortivas. Independientemente de que no todas las células caliciformes de un mismo especimen presenten este tipo de secreción, que de hecho puede ser muy abundante en unas glándulas mientras que en otras puede estar totalmente ausente, en nuestra serie, hemos podido observar células caliciformes de glándulas con metaplasia de tipo incompleto secretantes de O-acetil-sialomucinas, por lo general, en relación con carcinomas de células mucosas.

El segundo hecho en relación con la metaplasia intestinal que creemos significativo, ha sido la constatación de que no todas las glándulas del mismo especimen presentan el mismo tipo de metaplasia, y, por otro lado, no es infrecuente el observar fenómenos de metaplasia "incompletos", es decir, glándulas que presentan bien la vertiente superficial, bien la vertiente profunda de morfología y fenotipo gástrico mientras que el resto de la glándula se ha metaplasiado, coincidiendo incluso, la existencia de células de Paneth con este fenómeno incom-

pleto de transformación glandular cuando el fenómeno metaplásico afecta principalmente la vertiente basal de las glándulas gástricas.

En resumen, la expresión fenotípica en la metaplasia incompleta observada en nuestra serie ha sido la siguiente:

-- Células caliciformes:

. Sialomucinas	100%
. O-acetil-sialomucinas	50%
. Sulfo mucinas	10%

-- Células columnares:

. PAS-positividad	72%
. Mucinas ácidas	80%
- Sialomucinas	57.5%
- Sulfo mucinas	42.5%

REACCION INFLAMATORIA (Fig. 12).

La valoración como positiva de la respuesta inflamatoria ante la neoformación se ha basado en considerar la existencia de una infiltración de la neoformación por abundantes elementos linfo-plasmocitarios, bien dispuestos en torno a los nidos tumorales, delimitando el frente de expansión, hecho que se observó preferentemente en los tumores de crecimiento expansivo, bien entremezclados entre los nidos tumorales, a los que parecen aislar e individualizar. En este sentido y cumpliendo estos crite-

rios se encontraban el 49% de nuestros casos.

Por el contrario, cuando dichos elementos inflamatorios se observaron en proporción escasa o se objetivó un predominio marcado de leucocitos polimorfonucleares, sobre todo en presencia de ulceración de la neoformación dicha respuesta se consideró negativa, encontrándose estos hechos en el 51% de los casos de la presente serie.

De éste fenómeno de la reacción inflamatoria, queremos resaltar tres hechos llamativos: Uno es la disminución o prácticamente ausencia de respuesta inflamatoria cuando, independientemente del tipo tumoral, se observaba un patrón mucoide o coloide.

El otro hecho sobre el que queremos hacer hincapié, dado que como en el anterior desconocemos su verdadero significado, ha sido el constar en 4 de nuestros tumores la existencia de una respuesta inflamatoria, entremezclada con los elementos tumorales, con abundantes células gigantes multinucleadas, de morfología pseudo-osteoclástica y que, en ocasiones, remedaban células de tipo Langhans con sus núcleos periféricos, mostrando dichos elementos inflamatorios la existencia de enzimas típicas histiocito-lisosomiales (Alfa-1-antitripsina y Muramidasa) y acompañando a tumores de morfología y hábito indiferenciados.

Así mismo, en dos de nuestros casos hemos podido observar la existencia de un auténtico estroma linfoide, que se constituía conformando verdaderos folículos secundarios con centros germinativos y áreas parafoliculares activas.

REACCION DESMOPLASICA. (Fig. 13).

La presencia de reacción conectiva productiva en el seno de la neoformación únicamente fué considerada positiva en presencia de una marcada dislaceración de los elementos tumorales por tejido fibroconectivo denso, poco celular, y, por lo general, avascular, y en ausencia de una ulceración en vecindad concomitante, dada la marcada fibrosis que se asocia con la ulceración péptica, valorándose como positiva la reacción desmoplásica en presencia de ulceración cuando se observó este mismo fenómeno desmoplásico a nivel de las metástasis.

Teniendo en cuenta los criterios reseñados, se objetivó la reacción desmoplásica en el 36% de los casos, frente a un 64% de ellos en los que, o bien no estuvo presente o no se pudo descartar que no se debiese a ulceración.

NECROSIS TUMORAL. (Fig. 14).

La valoración de la existencia de necrosis tumoral, ha sido llevada a cabo excluyendo aquella necrosis debida a ulceración o a infección (generalmente superficial) y la producida como fenómeno celular aislado.

La necrosis estuvo presente en 23 casos (24%), no observándose o estando incluida en los grupos antes mencionados, en el 76%.

De igual modo, pudimos observar cómo a nivel de las metástasis ganglionares se producía, asimismo, el fenómeno de necrosis en elementos tumorales, estuviese o no presente en el tumor primitivo.

METASTASIS GANGLIONARES

El 65% de nuestros casos presentaron la existencia de enfermedad metastásica ganglionar en el momento del diagnóstico, desde el punto de vista histopatológico.

TIPO HISTOPATOLOGICO DEL TUMOR METASTASICO.

Por lo general, la mayor parte de los casos con metástasis ganglionares muestran el mismo patrón histológico en la metástasis que en el tumor primitivo.

Del total de 60 casos con enfermedad metastásica en 6 de ellas (10%), el patrón histológico de crecimiento y diferenciación del tumor en la metástasis era diferente del que mostraba el tumor primitivo a nivel gástrico.

Los 6 casos, presentaron a nivel gástrico un patrón de crecimiento sólido, mostrando en las metástasis patrón adenocarcinomatoso y, como dato anecdótico, todas ellas se acompañaban de marcada reacción desmoplásica frecuente respuesta inflamatoria en el tumor primitivo.

ESTADIO

La valoración del estadio en el que se encontraba el proceso tumoral en el momento del diagnóstico, se llevó a cabo empleando tres clasificaciones de estadiaje:

A) CLASIFICACION DE DUKES.

Los criterios aplicados para tipificar el estadio de la enfermedad, según este autor, fueron:

- Estadio A: Para aquellas neoplasias limitadas al estómago, que no alcanzan el límite seroso.
- Estadio B: Se reserva para aquellas neoplasias que afectan la serosa, porque aparentemente es indicativo de diseminación por contigüidad, pero en las que no existe evidencia de enfermedad metastásica.
- Estadio C: Se reserva para aquellos tumores en los que existe enfermedad metastásica ganglionar o visceral o extensión por contigüidad hacia otras vísceras vecinas.

De acuerdo con estos criterios, nuestra casuística se distribuye de la siguiente forma:

- Estadio A : 6 casos (0.06)
- Estadio B : 27 casos (0.28)
- Estadio C : 61 casos (0.65)

B) CLASIFICACION DE GUTTMANN.

Para este autor, los estadios en los que se puede encontrar el carcinoma gástrico en el momento del diagnóstico son cuatro:

- Estadío I: Tumor limitado a la mucosa.
- Estadío II: Tumor limitado a la pared gástrica, sin afectación de la serosa.
- Estadío III : Tumor que afecta a la serosa gástrica pero sin evidencia de enfermedad metastásica.
- Estadío IV: Tumor que en el momento del diagnóstico presenta enfermedad metastásica ganglionar y/o visceral.

Según los estadíos de GUTTMANN, nuestros casos mostraron la siguiente distribución:

-Estadío I:	6 casos (0.06)
-Estadío II:	12 casos (0.13)
-Estadío III:	15 casos (0.16)
-Estadío IV:	61 casos (0.65)

C) ESTADIOS SEGUN EL SISTEMA T.N.M.

En este sistema se barajan simultáneamente 3 criterios para clasificar el estadío del carcinoma gástrico, en el momento del diagnóstico en base tanto a su extensión anatómica, que puede ser verificada en el acto quirúrgico, como a la extensión histopatológica en los casos de tumor limitado.

1. Tumor primario (T)

T_0 = No se evidencia tumor primario

T_1 = Tumor confinado a la mucosa

T_2 = Tumor que afecta a mucosa, submucosa con penetración de la muscularis propia y se extiende

hasta el límite seroso, sin afectar dicha capa.

T_4 = Tumor que afecta difusamente el espesor total de la pared gástrica (incluyendo la linitis plástica), sin límites definidos.

T_x = No se puede determinar el grado de penetración de la pared gástrica.

2. Ganglios linfáticos regionales (N)

N_0 : No hay evidencia ni confirmación histopatológica de metástasis ganglionares.

N_1 : Metástasis ganglionares limitadas a los ganglios perigástricos, en vecindad inmediata al tumor primario.

N_2 : Metástasis en ganglios linfáticos perigástricos y a distancia del tumor primitivo o en ambas curvaturas del estómago.

N_x : No se puede determinar la presencia de ganglios metastatizados.

3. Metástasis a distancia (M)

M_0 : No existe evidencia de metástasis a distancia.

M_1 : -Evidencia clínica, radiográfica o exploratoria de metástasis a distancia, incluyendo ganglios alejados de los regionales, pero excluyendo la extensión directa por continuidad por el tumor primario.

Con estos tres parámetros se establece un sistema de agrupación por estadios (American Joint Committee for

Cancer Staging and End Results Reporting), que quedan de la siguiente forma:

- . Estadio I: Comprende las categorías T1, T2 y T3, en ausencia de ganglios linfáticos metastásicos y de metástasis a distancia.

Ia: T1 N0 M0

Ib: T2 N0 M0

Ic: T3 N0 M0

- . Estadio II: Comprende dos categorías:

-La primera es la T4, en ausencia de metástasis ganglionar regional y a distancia.

-O bien, independientemente de la categoría del tumor primitivo, todos aquellos casos con Metástasis en ganglios regionales, en inmediata vecindad al tumor:

T N0 M0, o bien,

Cualquier T N1 M0

- . Estadio III: Independientemente del tumor primitivo, los tumores de este estadio muestran metástasis en los ganglios perigástricos alejados del tumor primitivo o en ambas curvaduras.

Cualquier T N2 M0

Por último el Estadío IV: que queda relegado a la enfermedad metastásica a distancia, independientemente del tumor primitivo y del estado de los ganglios regionales.

Cualquier T, cualquier N, M1.

De acuerdo con el sistema de estadiaje de la clasificación TNM, nuestros casos mostraron la siguiente distribución:

-Estadio I:	19 casos
-Estadio II:	29 casos
-Estadio III:	43 casos
-Estadio IV:	2 casos

Dada la ausencia de descripción de la extensión quirúrgica de muchos de nuestros casos, en los que no es posible determinar la relación existente entre las adenopatías y el tumor primitivo, procedimos a reunir los grupos del sistema TNM, fusionando los estadios III y IV y separando a su vez el Estadío II en dos grupos:

- a) Aquellos casos en los cuales la enfermedad no mostraba metástasis ganglionares. IIa : 14 casos.
- b) Aquellos casos en los que se constató la existencia de ganglios locales y en inmediata vecindad al tumor metastatizados: 15 casos.

CLASIFICACION DE MULLIGAN REMBER.

De acuerdo con los criterios de la clasificación de MULLIGAN y REMBER, nuestra casuística presenta la siguiente distribución: (Fig. 15)

- | | |
|---|------------------|
| 1. Carcinoma de células intestinales. | 29 casos (30.5%) |
| 2. Carcinoma de células glandulares,
píloro-cardiales. | 30 casos (31.5%) |
| 3. Carcinoma de células mucosas, | 32 casos (33.7%) |
| 4. Tumores no clasificables. | 4 casos (4.3%) |

1. CARCINOMA DE CELULAS INTESTINALES (Fig.16)

Se ha caracterizado este tumor por presentar en nuestra serie las siguientes características:

- 1) El 67% de los mismos se suelen presentar antes de los 65 años de edad.
- 2) Predominio en varones, en los que se presentaron el 69% de los tumores con una proporción varón/hembra de 2.23 frente a 2.21 de la casuística global.
- 3) En su aspecto macroscópico, el 55% se presentaron como neoformaciones ulceradas, un 14% como vegetantes el 24% ulcerovegetantes y el 7% restantes como neoformación primitivamente infiltrantes.

- 4) El 68% aparecen localizados en antro (proporción algo menor que el 75% global), mientras que el 21.3% lo hacían a nivel del cuerpo y el 10.7% a nivel del fundus y región cardial.
- 5) El 86% de nuestros tumores de tipo intestinal se muestran con un patrón de diferenciación adenocarcinomatosa, presentando en el 14% restante un patrón mixto, pero ninguno de ellos mostró un patrón sólido puro.
- 6) El 62% de ellos presenta un crecimiento de tipo infiltrante, frente al 78% del global de la casuística.
- 7) Los fenómenos de invasión vasculonerviosa se objetivaron en estos tumores en los siguientes rangos:
 - Un 79% de ellos presentaron invasión linfática
 - Un 48%, invasión vasculosanguínea
 - Un 58,6% mostró invasión de ramas nerviosas
- 8) El fenómeno metaplásico de la mucosa vecina se observó distribuido de la siguiente forma:
 - Metaplasia presente: 77% tumores de células intestinales
 - Grado frecuente: 61%
 - Tipo incompleto: 50% de los casos.
- 9) La reacción desmoplásica productiva solo se observó en el 41% de estas neoformaciones.
- 10) Por el contrario, la presencia de reacción inflamatoria se constató en el 72.5% de las mismas.
- 11%) Necrosis de los elementos tumorales, se objetivó en el 38% de éstos.
- 12) En el momento del diagnóstico, el 52% aparecía limitado al estómago, mientras que el 27% de estas neoplasias presentó enfermedad metastásica. El 20% restante mostró invasión de los ganglios locorre-gionales en vecindad a la neoformación.

Desde el punto de vista histológico, se caracteriza este tipo tumoral por la formación de estructuras glandulares de gran tamaño y/o abundantes formaciones papilares, que, con frecuencia, sufren necrosis; en ocasiones las glándulas son pequeñas, a veces mal conformadas, y localizadas en las márgenes de una neoformación constituida por agregados más o menos grandes de células tumorales.

Los elementos celulares presentan un citoplasma relativamente homogéneo y discretamente anfófilo, con un núcleo ovoide, por lo general en situación basal, con una cromatina relativamente tosca y nucleolo prominentemente, y que suelen adoptar una disposición estratificada o pseudoestratificada; las figuras de mitosis suelen ser abundantes.

Cuando se observan formaciones glandulares y/o papilares, los polos apicales de las células muestran una neta delimitación por una teca, a modo de ribete en cepillo, siendo frecuente la observación de material necrótico en la luz de dichas glándulas.

Desde el punto de vista de su comportamiento a nivel intramucoso, la tendencia a originarse sobre glándula displásica, metaplásica o no, conservando en los estadios iniciales una arquitectura que remeda o caricaturiza a la estructura mucosa gástrica normal o metaplásica, es apreciable, y mostrando una mayor tendencia a la extensión hacia la superficie, comprometiendo cada vez a mayor número de glándulas a medida que el tumor se extiende.

No obstante, en ocasiones y generalmente coincidiendo con las formas más indiferenciadas (Tipo II), de este

tipo tumoral, se puede observar la tendencia a la infiltración precoz desde su inicio, respetando en estas circunstancias el tercio superior de las glándulas gástricas y mostrando un origen multicéntrico, en varias glándulas, simultáneamente, pero, de cualquier forma, remeda tabulos y papilas que intentan conformar la arquitectura y el patrón intestinal.

2. CARCINOMA DE CELULAS GLANDULARES PILORO-CARDIALES (Fig. 17).

Este tipo tumoral mostró las siguientes imágenes:

- 1) El 62% de los mismos se presentó antes de los 65 años.
- 2) El 77% se presenta en varones, con una relación varón:hembra de 3.85:1, frente a la 2.21:1 de la totalidad de la serie.
- 3) Macroscópicamente el 41.5% presentó una morfología ulcerada, el 27.5% vegetante, solo el 7% se presentó como úlcero-vegetante y el 24% restante mostró un carácter infiltrante.
- 4) Topográficamente, el 62% de las neoplasias de este tipo se localizaron en antro pilórico, mientras que en el cuerpo y cardias-fundus la distribución fue prácticamente similar, del 17 y 20% respectivamente.
- 5) Desde el punto de vista de la diferenciación histológica, el 43% presentó morfología típica de un adenocarcinoma, y un 23% mostró imágenes mixtas donde el patrón adenocarcinomatoso estuvo presente. Sin

embargo, en un 34% de estos tumores la morfología corresponde a un patrón de crecimiento sólido.

6) Un 77% de los carcinomas de células glandulares piloro-cardiales presenta un patrón de crecimiento infiltrante.

7) Las imágenes de invasión vasculonerviosa en este tipo tumoral, arrojan los siguientes porcentajes:

- Invasión linfática, en el 86.7%
- Invasión veno-capilar, en un 50%
- Invasión vainas nerviosas, 73%

8) La mucosa vecina a la neoformación presentó metaplasia intestinal en las siguientes proporciones:

- Presencia de Metaplasia: 68%
- Metaplasia frecuente, 28.5%
- Metaplasia ocasional, 39 %
- Metaplasia incompleta, 11 %

9) La existencia de fibrosis productiva se observó en el 40% de estos tumores.

10) La infiltración por elementos inflamatorios se constató en el 46.7%

11) Necrosis tumoral fué observada en el 29% de todos los tumores de este tipo.

12) El 30% de estos tumores se encontraban limitados al estómago en el momento del diagnóstico, mientras que el 53.5% presentaban enfermedad metastásica y el 16.7% metástasis en ganglios locorreregionales.

Desde el punto de vista histopatológico, este tumor cuando adopta un patrón adenocarcinomatoso, conforma estructuras glandulares papilares bien definidas, revestidas por células de citoplasma claro y morfología cilíndrica, de límites citoplásmicos nítidos y núcleo en posición basal; por lo general, los núcleos suelen adoptar

una disposición monoestratificada, aunque no es infrecuente observar imágenes de pseudoestratificación, presentando el eje mayor del núcleo una orientación paralela a la membrana basal.

El carácter mucoso de estos elementos celulares de revestimiento se pone de manifiesto, tanto cuando el tumor adopta un patrón de crecimiento sólido como cuando bien por reacción por parte del huésped, o bien por una pérdida de la arquitectura y cohesividad en algunos de estos tumores, los elementos celulares aparecen individualizados, semejando a las células globoideas urosecretoras.

Por otra parte, las imágenes del tumor intramucoso recuerdan más a la génesis del carcinoma de células mucosas que a la del carcinoma o adenocarcinoma de tipo intestinal, observándose la desestructuración de las glándulas en sus 2/3 inferiores con formación precoz o no de estructuras glandulares tumorales, ya que, en ocasiones, se ha observado una desestructuración de las glándulas gástricas, desde el cuello de las mismas hasta la zona basal, presentando una displasia mucoide o mucosa que remeda en todo al comportamiento intramucoso del carcinoma de células mucosas, aunque con posterioridad se conformen las características imágenes del carcinoma glandular de células pilorocardiales.

3. CARCINOMA DE CELULAS MUCOSAS (Fig. 18).

Constituye el tipo tumoral más frecuente de nuestra serie (33.7%), y se nos va a caracterizar por el siguiente comportamiento:

- 1) El 86.9% de todos los tumores de este tipo se presentan antes de los 65 años de edad.
- 2) El 61% se presenta en enfermos varones con una proporción varón:hembra de 1.58:1, frente al 2.21 global.
- 3) Desde el punto de vista de su morfología macroscópica el 47% presentaron una morfología ulcerada, un 12.5% de ellos presentaron morfología vegetante y otro tanto (12.5%) ulcero-vegetante. Es de destacar que el 28% de estos tumores se observaron como pro-mitivamente infiltrantes.
- 4) En un 81% se localizan en antro, frente a un 16% en cuerpo y únicamente un 3.4% en cardias-fundus.
- 5) En lo que respecta a su morfología microscópica, únicamente el 3% presentó un patrón adenocarcinomatoso, encontrándose el 84.5% de todos estos tumores con un patrón histológico de carcinoma sólido y un 12.5% un patrón mixto, en el que predominaban las áreas sólidas.
- 6) El 94% de dichos tipo tumoral presentó un patrón de crecimiento infiltrante.
- 7) La invasión capilar linfática se constató en el 69% de estos tumores, mientras que la venocapilar sanguínea se observó en el 39% de las mismas y la invasión de vainas nerviosas en el 78%.
- 8) La presencia de metaplasia intestinal en la mucosa gástrica vecina a este tipo tumoral se constató en las siguientes proporciones:

-Metaplasia intestinal	53%
-Metaplasia frecuente	
-Metaplasia ocasional	25%
-Metaplasia incompleta	29%
-Ausencia de metaplasia	47%

- 9) La existencia de una reacción desmoplásica marcada se constató en solo un 25% de estos tumores.
- 10) La presencia de reacción inflamatoria como respuesta a la neoformación se constató en solo el 28% de dichas neoplasias.
- 11) Así mismo, la necrosis tumoral solo pudo ser observada en un 3% de estos tumores.
- 12) En el momento del diagnóstico únicamente el 23% de este tipo de neoplasias se encontró limitado al estómago. Un 13% presentaba metástasis locales y un 64% enfermedad metastásica, en el momento de la intervención quirúrgica.

Este tipo tumoral se caracteriza por la presencia de abundantes células que conforman pequeños acúmulos o bien aparecen individualizadas, mostrando un citoplasma amplio claro de carácter mucoso, y en escasas ocasiones, conformando estructuras glanduloides, por lo general pequeñas.

En ocasiones, la existencia de una marcada reacción productiva conectiva (desmoplásica) confiere a estos elementos celulares un carácter más indiferenciado, obligándoles a adoptar una morfología poco habitual, que hace difícil su tipificación e identificación.

Un hecho significativo en este tipo de tumores,

aunque también lo hemos observado en algunos tumores de células glandulares pilorocardiales, ha sido la observación de focos intramucosos, que se caracterizan por acúmulos de células mucosas que desestructuran y destruyen las formaciones glandulares propias gástricas o metaplásicas y que, solo secundariamente, afectan al epitelio de superficie. Por lo general, la mucosa vecina a estos focos no suele mostrar metaplasia intestinal.

En el conjunto del denominado carcinoma de células mucosas, hemos podido constatar la existencia de imágenes morfológicas que atañen tanto a la estructura de la célula tumoral como a su comportamiento histoquímico e inmunohistoquímico, que nos ha llevado a pensar en la existencia de una secuencia evolutiva de hechos en este tipo celular, que daría como resultado diferentes rasgos celulares, que serán comentados con más detenimiento en el capítulo de histoquímica de estos tumores.

4. TUMORES INCLASIFICABLES

Un 4.2% de nuestra casuística (4 casos), no presentó criterios morfológicos ni funcionales de diferenciación que permitiesen adscribirlas a algunos de los grupos anteriormente expuestos.

Estos hechos, asociados a la carencia de otros criterios que los puramente morfológicos, y de secreción de mucosubstancias propuestas por Mulligan-Rember, nos obligan a agrupar bajo este epígrafe, no recogido por dichos autores en su clasificación, a estos 4 tumores que presentaron un patrón reticulínico vascular-estromal

C A R C I N O M A S

Células Intestinales Células glandulares piloro-cardiales Células mucosas/Signif

	Células Intestinales	Células glandulares piloro-cardiales	Células mucosas	Signif
EDAD ≤ 65 años	67%	62%	86%	p < 0.001
SEXO:				
Varón	69%	77%	61%	
Hembra	31%	23%	39%	n.c.
ASPECTO MACROSCOPICO				
. Ulcerado	55%	41.5%	47%	
. Vegetante	14%	27.5%	12.5%	
. Ulcero-vegetante	24%	7%	12.5%	n.s.
. Infiltrado	7%	24%	28%	
LOCALIZACION				
. Antro	68%	63%	81%	
. Cuerpo	21.3%	17%	16%	n.s.
. Cardias-fundus	10.7%	20%	3%	
DIFERENCIACION				
. Adenocarcinoma	86%	43%	3%	
. Carcinoma sólido	0	34%	84.5%	p < 0.001
. Carcinoma mixto	14%	23%	12.5%	
CRECIMIENTO				
. Expansivo	38%	23%	6%	
. Infiltrante	62%	77%	94%	p < 0.025

C A R C I N O M A S

	<u>Células Intestinales</u>	<u>Céls. glandulares Píloro-Cardiales</u>	<u>Células mucosas</u>	<u>Significac.</u>
<u>INVASION</u>				
-Linfática	79%	86.7%	69%	P.N.S.
-Venocapilar	86.7%	50 %	39%	P.N.S.
-Nerviosa.	69%	73%	78%	P.N.S.
<u>METAPLASIA</u>				
-Presente	77%	68%	53%	p<0.025
-Frecuente	61%	28.5%	28%	
-Incompleta	50%	41%	29%	p = N.S.
DESMOPLASIA	41%	40%	25%	P.N.S.
REACCION INFLAMAT.	72.5%	46.7%	28%	p<0.01
NECROSIS	38%	29%	3%	p<0.01
<u>ESTADIC</u>				
-Estómago	52%	30%	23%	
-Gang. regionales	27%	16.7%	13%	p<0.05
-Metástasi :	20%	53.3%	64%	

y morfología indiferenciada que, en algún momento, nos recordó la diferenciación hepatoide fetal y de los carcinomas vitelinos.

TUMORES DE DIFERENCIACION MIXTA (Fig. 19)

En nuestra serie, y en contraste con las observaciones de otros autores, no ha sido infrecuente la observación de patrones histopatológicos múltiples que - dificultan la localización de los mismos, dentro de las clasificaciones elegidas.

Ante la dificultad evidente y para poder contrastar nuestros hallazgos con los aportados por otros, hemos recurrido a incluir cada tumor de patrón mixto en aquel grupo del cual poseyese mayor número de cualidades.

Por lo general, los patrones de diferenciación mixta se relacionan con los fenómenos de secreción, conjuntamente con las imágenes morfológicas, por lo que serán tratadas con mayor profundidad en el apartado correspondiente al estudio histoquímico.

CLASIFICACION DE LAUREN

En este modelo de clasificación del carcinoma gástrico, se establecen dos grandes grupos tumorales:

- 1) El carcinoma gástrico de tipo intestinal
- 2) El carcinoma gástrico de tipo difuso.

CARCINOMA DE TIPO INTESTINAL

Representa el 49% del total de nuestra casuística y, en nuestro estudio, ha mostrado las siguientes características:

- 1) El 67.4% de ellos se presentan antes de los 65 años de edad.
- 2) Respecto al sexo, el 70.2% se presenta en varones, con una relación varón:hembra de 2.35:1.
- 3) El aspecto ulcerado estuvo presente en el 52% de los tumores de este tipo. Los restantes mostraron en un 15.3% un patrón vegetante, en un 17.5% patrón ulcerovegetante, y los tumores primitivamente infiltrantes se presentaron en un 15.2%.
- 4) Respecto a la localización topográfica en las tres áreas gástricas establecidas, el 67.4% de los tumores de este tipo se localizó en antro pilórico, el 15.2% lo hizo en el cuerpo y el 17.4% restante lo hizo a nivel del cardias-fundus.
- 5) Desde el punto de vista microscópico, el 78.7% de estos tumores mostró un patrón de adenocarcinoma y en un 17% fué patrón mixto. Tumores de este tipo con crecimiento sólido solo se observaron en un 4%.
- 6) En lo que respecta al patrón de crecimiento marginal, el 72.3% de estos tumores mostró un crecimiento de tipo infiltrante, frente a un 27.7% con crecimiento expansivo.
- 7) Invasión linfático-capilar se observó, en el 78.7% de este tipo de tumores, mientras que la veno-capilar

sanguínea se apreció en el 51% de los mismos. La afectación de estructuras nerviosas pudo objetivarse en el 68%.

8) En lo que respecta a la existencia y tipo de metaplasia intestinal, en la mucosa vecina a la neoforación se han observado los siguientes porcentajes:

-Existencia de metaplasia.	74%
-Metaplasia frecuente	43%
-Metaplasia incompleta	43%
-No metaplasia	26%

9) Únicamente el 38% de los tumores clasificados dentro de este grupo presentaron reacción desmoplásica.

10) La respuesta inflamatoria se objetivó en un 57.5%

11) Necrosis tumoral pudo observarse en el 30% de estos tumores.

12) El 43.5% de este tipo tumoral se encontró en el momento del diagnóstico limitado al estómago.

Los ganglios locorreregionales aparecieron afectados en un 21.7%, mientras que la existencia de enfermedad metastásica en el momento de la intervención se constató en el 34.8% de dichas neoplasias.

Desde el punto de vista de la morfología microscópica, este grupo de tumores incluye prácticamente la totalidad de aquellos tumores gástricos con patrón adenocarcinomatoso y solo algunos de los que presentan patrón

mixto, en los que es posible demostrar o comprobar la diferenciación "intestinal".

CARCINOMAS DE TIPO DIFUSO.

Aunque no exactamente, este tipo tumoral se suele corresponder con el carcinoma de células mucosas de la clasificación de Mulligan, aunque, según los criterios de Lauren, aquí quedarían incluidos todos aquellos tumores en los que no es posible demostrar diferenciación adenocarcinomatosa, o bien ésta es conspicua y queda limitada a la zona intramucosa de la neoformación o próxima a ella, o a la zona de la periferia tumoral, pero nunca constituyendo glándulas bien conformadas.

Entre las características encontradas en este tipo tumoral, destacan:

- 1) Un 74% se presentaron antes de los 65 años.
- 2) Solo un 66% estuvo presente en varones, con una relación varón:hembra, de 1.9:1.
- 3) El 39.6% de ellos mostró morfología ulcerada frente a un 22.9% de tumores de crecimiento vegetante, un 14.5% de tumores ulcerovegetantes y un 23% de tumores primitivamente infiltrantes.
- 4) El 72% de ellos se localizaba en antro pilórico, con un 24% a nivel del cuerpo y únicamente el 4% a nivel del cardias-fundus.
- 5) Desde el punto de vista microscópico, únicamente el 2% presentaron diferenciación glandular, frente a

un 80% de patrón sólido, y un 18% de patrón mixto.

6) El 77% de estos tumores. mostró crecimiento infiltrante.

7) La invasión vascular se constató en un 73% a nivel - capilar linfático, en un 41.7% a nivel venocapilar sanguíneo. La afectación de vainas nerviosas se observó en el 66.7% de estos tumores.

8) Respecto a la existencia de metaplasia y el tipo y distribución de la misma en la mucosa no tumoral, se obtuvieron los siguientes resultados:

-Presencia de metaplasia	56%
-Metaplasia frecuente	30%
-Metaplasia incompleta	32%
-Ausencia de metaplasia	44%

9) Se pudo constatar la existencia de reacción desmoplásica en el 33.4% de estos tumores.

10) La respuesta inflamatoria por parte del huésped se observó en el 41.7% de los casos de este tipo.

11) Solo en el 18.7% se pudo constatar la presencia de necrosis tumoral.

12) En el momento del diagnóstico, el 27.6% aparecieron limitados a estómago; un 10.6% presentaron afectación de ganglios locorrejonales, y un 61.8% - mostró enfermedad metastásica.

Desde el punto de vista histológico, el tipo difuso, aunque puede presentar algunas estructuras glandulares, sobre todo en superficie o parte periférica del tumor, su principal característica es la presencia de células redondeadas, pequeñas, aisladas o conformando agre-

gados, que infiltran extensa y difusamente la pared gástrica, apareciendo la neoformación mal delimitada.

C A R C I N O M A S

	<u>Intestinal</u>	<u>Difuso</u>	<u>Significancia</u>
EDAD <65 años	67.4%	74%	p<0.001
SEXO Varón	70.2%	66%	p = n.s.
Hembra	29.8%	34%	
ASPECTO MACROSCOPICO:			
.Ulcerado	52 %	39.6%	p = n.s.
.Vegetante	15.3%	22.9%	
.Ulcerovegetante	17.5%	14.5%	
.Infiltrado	15.2%	23%	
LOCALIZACION:			
.Antro	67.4%	72%	p = n.s.
.Cuerpo	15.2%	24%	
.Cardias-fundus	17.4%	4%	
DIFERENCIACION:			
.Adenocarcinoma	78.7%	2%	p<0.001
.Carcinoma sólido	4%	80%	
.Carcinoma mixto	17%	19%	
CRECIMIENTO:			
.Expansivo	27.7%	23%	p = n.s.
.Infiltrante	72.3%	77%	

C A R C I N O M A S

	<u>Intestinal</u>	<u>Difuso</u>	<u>Significancia</u>
INVASION			
. Linfática	78.7%	73%	p.n.s.
. Veno-capilar	51%	41.7%	p.n.s.
. Nerviosa	68%	66.7%	p.n.s.
METAPLASIA			
. Presente	74%	56%	
. Frecuente	43%	30%	p = n.s.
. Incompleto	43%	32%	
DESMOPLASIA	38%	33.4%	p = n.s.
RESPUESTA INFLAMATORIA	57.5%	41.7%	p = n.s.
NECROSIS	30%	18.7%	p = n.s.
ESTADIO:			
. Estómago	43.5%	27.6%	
. Ganglios regionales	21.7%	10.6%	p<0.005
. Metástasis	34.8%	61.8%	

COMPORTAMIENTO HISTOQUIMICO

La investigación de los resultados obtenidos tras la aplicación de técnicas histoquímicas para la demostración de mucosubstancias se ha realizado considerando exclusivamente la secreción intracelular, y dando como positivo aquel tumor en el cual el fenómeno de secreción estuviese presente, al menos, en un 5% de los elementos celulares tumorales, dado que, con bastante frecuencia, salvo el fenómeno de las formas mucoides o coloides, solemos asistir a profundas modificaciones de las características de los mucopolisacáridos, que constituyen la sustancia fundamental del tejido conectivo-vascular de la pared gástrica, cuando éste es infiltrado por una neoformación, lo que nos induciría con asiduidad a valorar erróneamente el fenómeno secretor, si valorásemos su expresión extracelular.

Los resultados obtenidos y su interpretación se ajustan a los criterios siguientes. (Tabla VI)

1. MUCOSUBSTANCIAS CON VIC-GLICOLES.

Aisladas o en combinación con las ácidas, estaban presentes en el 80.2% de los tumores, 27 de los cuales (39.2%), mostraron exclusivamente positividad para los MPS-Neutros.

De acuerdo con los criterios de Mulligan-Rember, la secreción positiva para MPS-Neutros y Ácidos con vic-glicoles (Reactividad positiva para el PAS), muestra la siguiente distribución:

	AA-PAS	PAS	No secreción
IC	4 (15.4%)	6 (23.0%)	16 (61.6%)
PC	13 (43.4%)	16 (53.4%)	1 (3.2%)
CM	25 (83.4%)	5 (16.6%)	0 (0%)

Según los criterios de Lauren, la distribución sería:

	AA-PAS	PAS	No secreción
Intestinal	14 (32.5%)	13 (30.2%)	16 (37.3%)
Difuso	28 (60.9%)	14 (30.4%)	4 (8.7%)

2. MUCOSUBSTANCIAS ACIDAS.

La producción de mucosubstancias ácidas, por parte de los tumores estudiados, muestra una proporción y distribución similar a la observada con la secreción de MS reactivas al PAS-AA.-2.5.

El 53.4% de estas neoplasias muestran una secreción predominantemente ácida, de los cuales, solo el 2.6% - mostró secreción exclusiva de mucosubstancias sulfatadas y el 51.3% secreción exclusiva de mucosubstancias ácidas no sulfatadas.

Junto a esto, 33.3% de nuestros tumores demostraron secreción de mucosubstancias ácidas del tipo de los Ácidos siálicos O-acilados, reactivas para el PB/KOH/PAS.

La distribución de la secreción de las mucosubstancias ácidas, de acuerdo con los criterios de las dos clasificaciones anteriormente mencionadas, fué la siguiente:

1.- Según la clasificación de Mulligan Rember:

	HID-AA	HID	AA	No secreción
IC	2 (8.7%)	0 (00.0%)	2 (8.7%)	19 (82.6%)
PC	5 (22.7%)	0 (00.0%)	7 (31.8%)	10 (45.5%) $x^2 = 29.8$
CM	12 (48.0%)	1 (4.0%)	11 (44.0%)	1 (4.0%) $p < 0.001$

La x^2 para esta clasificación fué de 29.88, con una $p < 0.001$.

Las mucinas ácidas del tipo de las sialomucinas O-aciladas, presentó esta disposición de acuerdo con tumorales de estos tumores.

	PB/KOH/PAS	No secreción
IC	2 (8.3%)	22 (91.7%)
PC	3 (10.7%)	25 (89.3%) $x^2 = 6.57$
CM	8 (33.3%)	16 (66.7%)

En este caso, el test de x^2 fué de 6.5 para 2 - grados de libertad, lo que nos dá una significación de $p < 0.05$.

2.- Según la clasificación de Lauren.

	HID-AA	HID	AA	No secreción
Intestinal	5 (13.5%)	0 (0%)	7 (18.9%)	25 (67.6%)
Difuso	14 (38.9%)	1 (2.7%)	12 (33.3%)	9 (25.0%)

$\chi^2 = 11.63$
 $p < 0.001$

Para los criterios de Lauren, la secreción y tipo de mucosubstancias ácidas, mostró una asociación con una χ^2 de 11.63 para 3 grados de libertad, con una significación de $p < 0.001$.

La secreción de sialomucinas O-aciladas mostró la siguiente distribución:

	PB/KOH/PAS	No secreción
Intestinal	3 (7.1%)	39 (92.9%)
Difuso	9 (23.7%)	29 (76.3%)

$\chi^2 = 3.08$
 $0.05 < p < 0.10$

En lo referente a la secreción, hemos de mencionar la existencia en un 18% (17/95) de casos con patrón coloide de carcinomas gástricos, con marcados fenómenos de secreción extracelular; en los cuales, en ocasiones, resulta difícil diferenciar la manifestación intracelular de la secreción.

COMPORTAMIENTO HISTOQUIMICO

TABLA VI

CRITERIOS DE INTERPRETACION DE LAS TECNICAS HISTOQUIMICAS

TECNICA	POSITIVIDAD	INTERPRETACION
P.A.S.	ROJO	Mucopolisacáridos con vic-glicoles -Neutros -Acidos
AA pH 2.5/PAS	ROJO	Mucopolisacáridos neutros con vic-glicoles.
	AZUL	Mucopolisacáridos ácidos -Sialomucinas -Sulfomucinas
	MEZCLA ROJO-AZUL	Mucopolisacáridos ácidos con vic-glicoles. Mezcla de mucopolisacáridos ácidos y neutros.
PB/KOH/PAS	ROJO	Sialomucinas (M.P.S. ácidas) O-aciladas
HID/AA pH 2.5	MARRON-NEGRO	Sulfomucinas
	AZUL-VERDOSO	Sialomucinas
	MEZCLA AZUL-NEGRO	Mezcla de sialo-sulfomucinas

El comportamiento histoquímico de nuestros tumores nos ha mostrado una serie de hechos, en relación con el tipo tumoral, que merecen ser tratados detenidamente.

Por lo general, y como se observa en las tablas del presente capítulo, el carcinoma de células intestinales o enteroide de la clasificación de Mulligan Rember se caracteriza por una ausencia marcada de secreción, tanto de mucosubstancias ácidas como neutras, aunque no en la totalidad de los tumores. (Fig. 20). En este tipo tumoral, el fenómeno secretor es escaso, suele aparecer en células aisladas, en una localización apical y con un predominio acentuado de mucosubstancias reactivas al PAS. En ocasiones hemos comprobado la existencia de elementos celulares de morfología globoi-de, mucosecretoras que remedan células caliciformes en el seno de las glándulas neoplásicas, tanto primarias como metastásicas.

En este tipo tumoral, el fenómeno de secreción es predominantemente extracelular, sobre todo intraglandular, aunque también se advierten patrones coloides, en el seno de cuyos lagos mucosos, las células tumorales individualizadas adoptan morfología y comportamiento mucosecretor.

Por el contrario, el adenocarcinoma de células glandulares pilorocardiales (Fig. 21), muestra una marcada secreción de una mucosubstancia con una prevalencia relativa de las reactivas al P.A.S.

En este tipo tumoral, al igual que se observa la existencia de formas adenocarcinomas y formas sólidas, se advierten dos patrones básicos de tinción con

las técnicas empleadas para la demostración de mucosubstancias:

a) En el patrón adenocarcinomatoso, los mucopolisacáridos se detectan en los polos apicales celulares, y en el seno del material intraglandular, con mayor o menor intensidad.

b) Cuando, por el contrario adopta un patrón de crecimiento más indiferenciado, se observa con mayor frecuencia la existencia de formas coloides o mucoides, con marcados fenómenos extracelulares de secreción y la presencia de abundantes células mucosas aisladas o en pequeños acúmulos, con secreción predominantemente intracelular, sin que se observe en este último caso, un predominio de un determinado carácter en las mucosubstancias, no siendo infrecuente la presencia en el mismo nido o glándula de elementos que segregan mucinas neutras, junto a otras que las segregan ácidas.

En el carcinoma de células mucosas, (Fig. 22), el fenómeno secretor es eminentemente intracelular, aunque también se han observado formas coloides con un marcado acúmulo de mucosubstancias extracelulares.

La presencia intracitoplásmica de vacuolas de mucopolisacáridos, condiciona, al menos desde nuestro punto de vista, la existencia de cuatro "tipos" de células mucosas:

- a) Célula mucosa de núcleo central, con escasas vacuolas.
- b) Célula mucosa con vacuolas pequeñas, prácticamente inobservables y núcleo ligeramente rechazado.

- c) Célula mucosa con una gran vacuola que rechaza al núcleo y da aspecto de la típica célula en anillo de sello.
- d) Célula mucosa con núcleo picnótico, en cariorrexis y citoplasma con fenómenos de vacuolización de aspecto degenerativo.

Todas ellas pensamos que representarían diferentes estadios evolutivos de un mismo tipo celular, que se suelen encontrar en el seno del mismo tumor.

Todos estos elementos celulares, si bien coexisten dentro del mismo tumor, muestran tendencia a presentarse con mayor frecuencia en determinadas áreas.

El tipo A de célula mucosa es frecuente observarlo en las zonas de génesis tumoral, a nivel de la mucosa gástrica, si bien en menor proporción que el tipo B o C; así mismo, se le puede ver en las zonas de infiltración, próximas a las estructuras vasculares sanguíneas y a nivel de los ganglios metastásicos.

La célula mucosa de tipo B es muy frecuente dentro de la vertiente intramucosa de este tipo de carcinoma, y en las zonas de infiltración metastásica.

Por el contrario, las células de tipo C, que hacen que a este tipo tumoral se le denomine carcinoma de células en anillo de sello, son las más frecuente, sobre todo en las zonas de infiltración intramural del carcinoma, y en aquellas otras de pobre inducción estromal o de marcada respuesta inflamatoria, donde se entremezclan con las de tipo D.

Un hecho nos llamó la atención por la frecuencia de su observación y su posible significado. Fue la existencia de elementos celulares, bien aislados, bien conformando un pequeño sincitio, que presentan microluces intracitoplásmicas o intrasincitiales, observándose este hecho con mayor frecuencia en los tumores más indiferenciados, o en aquellos con marcada respuesta por parte del huésped, y que, morfológicamente, dan la imagen de células en anillo de sello, por su tamaño unicelular y la positividad para mucosubstancias del material acumulado en dicha luz, aunque estas microluces también fueron observadas en elementos celulares que forman parte del revestimiento de estructuras glandulares.

Por lo que respecta al tipo de mucopolisacárido de las células mucosas, en nuestra serie, el 100% era reactivo al PAS, aunque únicamente el 16.6% de ellas presentó mucosubstancias neutras aisladas; así mismo, únicamente en un 4% pudimos observar sulfomucinas aisladas en estos tipos tumorales.

El hecho más llamativo quizás sea la presencia de mucosubstancias reactivas al PAS, sobre todo en aquellos tumores de células mucosas que se originan sobre una mucosa no metaplásica y que, cuando infiltran y rebasan la zona submucosa, muestran un predominio de mucosubstancias de carácter ácido; no obstante, se pueden observar dentro de un mismo tumor una gran variabilidad en el comportamiento tintorial de los mucopolisacáridos, no solo entre diferentes regiones tumorales, sino entre diferentes células de una misma zona y nido tumoral o glándula. (Fig. 23)

IMAGENES HISTOQUIMICAS DE LA MUCOSA GASTRICA NO METAPLASICA EN VECINDAD A TUMORES. (Fig. 24)

A nivel de las estructuras celulares y glandulares de la mucosa gástrica que se encuentra en vecindad al proceso neoplásico y no ha sufrido cambio metaplásico, no es infrecuente observar una serie de hechos referentes a su comportamiento histoquímico, que resumiremos brevemente, en lo que suponemos se trata de la secuencia cronológica de acontecimientos hasta el desarrollo a ese nivel del proceso displásico o neoplásico.

- 1.- En primer lugar, se asiste a una pérdida del carácter secretor, que afecta principalmente a las células mucosas de los cuellos e istmos, y, en grado algo menor, a las del epitelio de superficie y fondos glandulares.
- 2.- A continuación, las mucinas habituales en estos tipos celulares, reactivos al PAS y de carácter neutro, sufren un cambio en su composición y reactividad, mostrando una preponderancia las mucinas ácidas reactivas al Azul Alcian a pH 2.5 (Sialomucinas)
- 3.- Por último, podemos observar un incremento progresivo del carácter y cantidad del componente ácido de las mucinas, sobre todo en aquellas áreas francamente displásicas, en las que se observa la existencia de sulfomucinas como producto de síntesis y/o secreción de células de morfología y hábito gástrico.

DIFERENCIACION ARGIROFILA

La existencia de una proporción de células argirófilas que superan al 5% de la población celular tumoral, fué considerada como fenómeno de diferenciación de estos tumores, y estuvo presente en 12 casos, de los cuales 5 mostraron patrón de adenocarcinoma y 7 mostraron un patrón sólido, estando presentes en 6 de ellos la morfología de células en anillo de sello. La observación aislada de células que muestran argirofilia intracitoplásmica no fué tenida en cuenta, ateniéndonos al criterio de una población celular con un carácter determinado, superior al 5% de la población total, para hablar de positividad para dicho carácter. A este respecto, la variabilidad de proporciones también ha sido amplia, pues desde casos en los que las células argirófilas estuvieron presentes en una elevada proporción de elementos celulares tumorales hasta aquellos otros, en los que la diferenciación argirófila solo pudo constatararse en estructuras glandulares metastásicas. (Fig. 25).

ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO

COMPORTAMIENTO INMUNOHISTOQUIMICO (C.E.A.) (Fig. 26)

La presencia de antígeno carcino-embionario se constató en el 81.6% de nuestros tumores, mostrando una distribución muy similar en relación con los diferentes tipos tumorales e independiente de los criterios empleados para su clasificación:

CEA Y CLASIFICACION DE MULLIGAN-REMBER

	C.E.A. +	C.E.A. -
IC	86.2%	13.8%
PC	79.3%	20.7%
MC	79.3%	20.7%

CEA Y CLASIFICACION DE LAUREN

	C.E.A. +	C.E.A. -
Intestinal	82.9%	17.1%
Difuso	72.7%	27.3%

A nivel de la mucosa gástrica no neoplásica, lo habitual ha sido una ausencia de tinción para el C.E.A., constatándose positividad para el mismo en el glicocáliz de algunas glándulas displásicas en las células columnares de la metaplasia intestinal y nunca en las caliciformes, y en el epitelio de superficie de la mucosa, exclusivamente cuando en inmediata vecindad existía un carcinoma, y únicamente en casos aislados. (Fig. 26.1)

A nivel tumoral, dos son los patrones de inmunotinción para el C.E.A. que hemos observado. (Fig. 26.2)

El primero de ellos, que podríamos denominar patrón intestinal o clásico, la positividad para dicho antígeno se observa a nivel del glicocáliz de los elementos celulares que revisten estructuras glandulares, siendo el patrón predominante en aquellos carcinomas con morfología microscópica de adenocarcinomas o carcinomas papilares;

El otro tipo de tinción es el que se puede clasificar de "mucoso", al observarse preferentemente en tumores que se caracterizan por su actividad intracitoplásmica de producción y/o almacenamiento de mucinas. Es el patrón de tinción intracitoplásmico, que muestra un aspecto vacuolar o gránulos, con condensación bajo la membrana celular, inconstante, al no estar presente en todos los elementos celulares tumorales, no ya de la misma tumoración, sino de una misma glándula incluso. Esta tinción intracitoplásmica, muestra cuatro hechos significativos:

1. El primero de ellos es la tendencia a la polarización, con un neto predominio en el citoplasma apical supranuclear que se pone de manifiesto incluso en carcinomas de crecimiento sólido, cuando se conforman pequeñas agrupaciones celulares o acúmulos con o sin luz central.
2. El segundo de éstos hechos es que esta tinción intracitoplásmica, en los adenocarcinomas mucosecretores es más constante e intensa, a medida que las glándulas tumorales son más pequeñas e indiferen-

ciadas, o cuando la cohesividad es escasa y las células tumorales se individualizan o constituyen pequeños acúmulos.

3.- En los carcinomas de células en anillo de sello hay que hacer notar que el C.E.A. permite distinguir los tipos celulares, que identificamos con las técnicas histoquímicas, apreciándose como el antígeno está presente en la porción citoplásmica no ocupada por las vacuolas de moco, de tal suerte que la inmunotinción citoplásmica es menor, a medida que se incrementa el contenido mucoso de la células.

4.- En última instancia, los carcinomas de crecimiento sólido, indiferenciados, suelen mostrar escasa tinción para el C.E.A., siendo ésta, cuando está presente, ocasional y aislada.

Asimismo, se observó positividad constante en el material intraglandular y, ocasional, en algunos elementos histocitarios en vecindad a las zonas de necrosis tumoral.

A nivel de las metástasis, el Antígeno Carcinoembrionario se comporta igual que en el tumor primitivo y mostrando, esencialmente, los mismos patrones de inmunotinción.

ALFA-FETOPROTEINA (AFP)

Esta A₁-globulina se observó como material intracitoplásmico, localizado en elementos celulares aislados que, en ocasiones, constituyen pequeños acúmulos en el seno de un tumor de morfología sólida o bien aparecen entremezclados con otras células del revestimiento de una glándula tumoral. (Fig. 27)

Solo el 12% de los casos estudiados por nosotros ha mostrado positividad para la AFP, no observando relación entre dicha positividad y cualquier otro carácter de diferenciación o comportamiento biológico de ciertos tumores.

AFP Y CLASIFICACION DE MULLIGAN-REMBER

	AFP +	AFP -	
IC	11.5%	88.5%	$x^2 = 1.67$
PC	18.5%	81.5%	
MC	7.1%	92.9%	N. S.

AFP Y CLASIFICACION DE LAUREN

	AFP +	AFP -	
Intestinal	17.1%	82.9%	$x^2 = 1.88$
Difuso	6.8%	93.2%	
			N. S.

En nuestra serie no hemos constatado tinción para la α -fetoproteína a nivel de la mucosa no tumoral, tanto normal como displásica o metaplásica.

ALFA-1-ANTITRIPSINA (A-1-AT)

A nivel de la mucosa gástrica normal se ha observado la existencia de positividad para la alfa-1-antitripsina a nivel de los fondos glandulares mucosos de naturaleza pilórica y cardial.

Esta tinción reviste el carácter de una tinción intracitoplásmica que predomina a nivel de los polos basales de dichas células glandulares, y, en el polo apical conforma la imagen en negativo de los gránulos de moco aunque, con menor intensidad que la tinción basal.

Asimismo, se ha advertido, tanto a nivel de los elementos inflamatorios de naturaleza histocitaria, como de las células gigantes multinucleadas, derivadas de los mismos, que hemos observado en algunos tumores.

Por otra parte, elementos celulares presentes a nivel de glándulas neoplásicas que presentan un citoplasma granular, eosinófilo semejando células neuroendocrinas y que han demostrado capacidad argirófila han mostrado positividad para la inmunotinción, frente a esta enzima proteolítica.

A nivel de las proliferaciones neoplásicas, se observa también como tinción intracitoplásmica inconstante, no siendo positiva en todos los elementos celulares de una misma neoformación o de una misma estructura glandular o sólida tumoral. (Fig. 28)

Aunque la inmunopositividad para esta substancia no aparece asociada a ningún tipo tumoral en concreto, si se observa una tendencia a la mayor expresión de esta enzima por parte de aquellos tumores que, se presumen, comparten un fenotipo semejante al de las célu-

las pilorocardiales (según Mulligan y Rember), representan el 53.4% del total de tumores positivos para la A-1-antitripsina. La tinción para esta enzima se constató en un 21.3% de los casos.

A-1-AT Y CLASIFICACION DE MULLIGAN-REMBER

	A ₁ -AT +	A ₁ -AT -	
IC	15.4%	84.6%	
PC	29.6%	70.4%	$\chi^2 = 3.33$
MC	11.1%	88.9%	N.S.

A-1-AT Y CLASIFICACION DE LAUREN

	A ₁ -AT +	A ₁ -AT -	
Intestinal	21.9%	78.1%	2
Difuso	18.6%	81.4%	$\chi^2 = 0.01$
			N.S.

LYSOZYMA O MURAMIDASA (Fig. 29)

De modo semejante a la A1-AT, la muramidasa se ha observado a nivel de la mucosa gástrica no tumoral en los fondos mucosos glandulares así como a nivel de las células de Paneth presentes en la metaplasia intestinal que se observa en la mucosa no tumoral.

En el caso de los fondos glandulares gástricos, la tinción es de mayor intensidad que la observada para la A₁-AT, siendo más uniforme que esta última y, en ocasiones, evidencia la existencia de una porción apical citoplásmica libre de tinción a modo de una banda clara en las células glandulares positivas para la muramidasa.

Junto a esto se observa también inmunopositividad en los leucocitos polimorfonucleares, que con frecuencia están presentes en estas neoformaciones, sobre todo en las ulceradas, así como en los elementos histocitarios y células gigantes derivadas de éstas, que en ocasiones se han observado en el componente inflamatorio de estas neoplasias.

Los tumores que fueron positivos para esta enzima no mostraron ninguna diferenciación ni comportamiento biológico que fuese significativo, aunque sí se observó una ligera tendencia a mostrar mayor tinción, a medida que el tumor mostraba un patrón más indiferenciado. La positividad para la lisozima se observó en el 28% de nuestros casos, el 60% de los cuales muestra carácter mucosecretor.

MURAMIDASA Y CLASIFICACION DE MULLIGAN-REMBER

	MURAMIDASA +	MURAMIDASA-	
IC	25%	75%	$\chi^2 = 1.67$ N-S.
PC	22.2%	77.8%	
MC	36.7%	63.3%	

MURAMIDASA Y CLASIFICACION DE LAUREN

	MURAMIDASA +	MURAMIDASA -
Intestinal	25%	75%
Difuso	31.1%	68.9%

Uno de nuestros casos mostró la existencia de positividad para Lysozima en elementos celulares que, por su morfología microscópica y comportamiento histoquímico e inmunohistoquímico interpretamos como fenómenos de diferenciación hacia células de Paneth, que aparecen individualizados y forman parte del revestimiento de estructuras glandulares.

INMUNOGLOBULINA A. (Fig. 30)

A nivel de la mucosa gástrica no tumoral, lo habitual es no apreciar inmunotinción intracitoplásmica para la inmunoglobulina A. No obstante, cuando en la inmediata vecindad existe una neoformación o acontece el proceso metaplásico, entonces se puede observar tinción intracitoplásmica para la Ig A, que, en las células gástricas reviste dos patrones básicos:

- a) Tinción de los márgenes celulares en las zonas de contacto intercelular.
- b) Tinción intracitoplásmica predominantemente.

Cualquiera de ambos, presenta asimismo positividad a nivel del espacio intercelular basal y citoplasmal inmediato y a nivel apical, bien en forma de una teca continua que tapiza los elementos celulares, bien en forma de estructuras globuloides que remedan la secreción apocrina.

Esta tinción se ha mostrado independiente de la existencia y número de células plasmáticas, productoras de Ig A en la lámina propia.

En la mucosa metaplásica, las células columnares muestran positividad intracitoplásmica, que aparece reforzada a nivel del citoplasma lateral basal y en el polo apical, donde, en la célula enterocitaria madura, reviste el glicocálix, mientras que, en la célula columnar de hábito gástrico de la metaplasia incompleta, adopta una forma globular o vacuolada apical.

Estas inmunoglobulinas se observó en el 43% de nuestros casos, y se apreciaron dos modos básicos de tinción.

En uno de ellos, el más frecuentemente observado, la localización intracitoplásmica predomina, con presencia de la Ig A, en una posición predominantemente intracitoplásmica y apical, aunque varía de intensidad de una célula a otra y en células de la misma glándula tumoral.

El segundo tipo de tinción se corresponde con el patrón membranoso de la mucosa normal, observándose refuerzo del citoplasma en inmediata vecindad a la membrana y marcada tinción apical con escasa positividad en el

resto del citoplasma, lo que se aprecia muy bien en los cortes transversales de las células, y que suele presentarse cuando las células están íntimamente adosadas unas a otras.

Por lo general, la tinción para la Ig A es independiente de la existencia y proporción de células plasmáticas productoras de dicha inmunoglobulina en el infiltrado inflamatorio que puede acompañar a la neoformación.

Esta tinción para Ig A parece estar asociada a un nivel estadísticamente significativo con la diferenciación tumoral, siendo la positividad más marcada cuando la diferenciación se verifica hacia estructuras glandulares, como podemos observar en las tablas siguientes donde se efectúa el test de contingencia de χ^2 entre los criterios histológicos y la producción de Ig A.

Ig A y CLASIFICACION DE MULLIGAN-REMBER

	Ig A +	Ig A-	
IC	55.5%	44.5%	$\chi^2 = 11.30$ $p < 0.01$
PC	52 %	48 %	
MC	14.8%	85.2%	

Ig A y CLASIFICACION DE LAUREN

	Ig A +	Ig A-	
Intestinal	57.5%	42.5%	$\chi^2 = 7.46$ $p < 0.01$
Difuso	25.6%	74.4%	

Ig A y DIFERENCIACION HISTOLOGICA

	Ig A+	Ig A-	
Adenocarcinoma	61.8%	38.2%	
Carcinoma sólido	20.0%	80.0%	$x^2 = 15.38$
Carcinoma mixto	61.5%	38.5%	p 0.001

SUBUNIDAD BETA DE LA GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA (-HCG)

La inmunotinción para la subunidad β de la Gonadotropina Coriónica Humana se objetivó en el 15.5% de nuestros casos, siendo independiente la positividad del patrón de diferenciación tumoral.

La tinción con carácter intracitoplásmico fué positiva en elementos tumorales de caracter mononucleado sin que, en ninguno de nuestros casos, hayamos observado hábito ni morfología trofoblástica, y que tanto formaban parte del revestimiento de estructuras glandulares como se encontrabas aisladas o constituyendo pequeños acúmulos que infiltraban individualmente. (Fig. 31)

HCG Y CLASIFICACION DE MULLIGAN-REMBER

	HCG +	HCG -	
IC	10.7%	89.3%	
PC	16.7%	83.3%	$x^2 = 0.47$
MC	15.6%	84.4%	N.S.

HCG y CLASIFICACION DE LAUREN

	-HCG +	HCG -	
Intestinal	17.0%	83.0%	$\chi^2 = 0.11$ n.s.
Difuso	12.5%	87.5%	

De este estudio inmunohistoquímico hemos observado que, ninguno de nuestros tumores presentó simultáneamente los 6 antígenos mientras que estos estuvieron ausentes en 4 de dichas neoformaciones.

COMPORTAMIENTO ULTRAESTRUCTURAL

El estudio con Microscopía Electrónica de los casos "seleccionados", tanto de los primitivamente destinados al mismo, como los rescatados "a posteriori" según técnica personal (ver Material y Métodos), con vistas a la comprobación de hechos que consideramos de interés, se ha verificado atendiendo a tres objetivos fundamentales:

1. Estudio de la citología y sus fenómenos de diferenciación morfológica ultraestructural.
2. Estudio de la arquitectura general y particular.
3. Estudio del estroma tumoral.

CITOLOGIA ULTRAESTRUCTURAL EN EL CARCINOMA GASTRICO.

Desde el punto de vista de la microscopía electrónica, se han evidenciado los siguientes tipos celulares:

- Células mucosas
- Células de revestimiento glandular no mucosas
- Células con microquistes intracitoplásmicos
- Células con gránulos densos de carácter secretor
- Células indiferenciadas.

Estos tipos celulares han sido clasificados independientemente de la ordenación arquitectural y del tipo de diferenciación morfológica-orgánica de la que forman parte, únicamente en virtud de sus características ultraestructurales.

CELULAS MUCOSAS

Se han observado en dos localizaciones principalmente:

a) Formando parte del revestimiento de estructuras glandulares

b) Individualizadas o constituyendo nidos sin diferenciación glandular aparente. (Como más adelante veremos, el criterio de diferenciación glandular ha de rebasar el límite estricto de formación multicelular, destinada a la secreción del producto de la/s célula/s que la revisten).

--Células mucosas del revestimiento glandular.

En base a sus características ultraestructurales presentan diferentes variantes:

a) Célula mucosa con microvellosidades cortas y sin microfilamentos. (Fig. 32)

Dentro de este tipo, el elemento celular que más frecuentemente hemos observado se caracteriza por presentar numerosos acúmulos de moco de localización preferentemente supranuclear. El moco se dispone formando gránulos de tamaño uniforme, estructura homogénea y escasa electrodensidad semejando células mucosas de la glándula pilórica normal (Fig. 32.1).

Estas células muestran abundantes sistemas de unión, así como frecuentes interdigitaciones de membrana, más marcadas a nivel de la zona basal. En ocasiones, y a este nivel, se constituyen espacios intercelulares amplios con material

finamente granular y disperso, que consideramos se corresponde al componente mucoso (Fig. 32.2).

En ocasiones se observó la tendencia a la fusión entre varios de estos gránulos (Fig. 32.3) constituyendo estructuras irregulares de contenido mucoso que, en este tipo celular de revestimiento, representa el producto de secreción que, por lo general, será extruído hacia la luz glandular.

Otro elemento celular mucoso de revestimiento con microvellosidades y que, se observó preferentemente localizado a nivel cardinal, mostraba gránulos de diferente tamaño, densidad homogénea y más intensa que la observada en la variante descrita anteriormente, evidenciándose zonas a nivel del gránulo, de elevada electrodensidad (Fig. 32.4) Así mismo, se reconocieron en este tipo celular abundantes complejos Retículo Endoplásmico Rugoso- Mitocondrias.

Junto a estos dos tipos anteriores, hemos podido advertir otros elementos celulares con gran cantidad de material mucoso en los que se puede seguir la secuencia evolutiva de dicha secreción mucosa, desde gránulos inmaduros altamente electrodensos, formas intermedias madurando, hasta gránulos de escasa o nula electrodensidad (Fig. 32.4)

b) Células mucosas con microvellosidades largas y matriz filamentosa. (Fig. 33)

En este tipo celular, el componente granular mucoso es poco abundante y se dispone con-

formando gránulos de diferente tamaño y de intensa y homogénea densidad (Fig. 33.1). No obstante, estos hechos no están presentes en la totalidad de los elementos celulares, habiéndose observado en células de este mismo tipo, gránulos de carácter mucoso, irregulares en su morfología y tamaño y de matriz poco densa. (Fig. 33.2).

c) Célula mucosa de revestimiento sin microvellosidades. (Fig. 34)

Esta variante celular presenta mayor cantidad de gránulos mucosos que las anteriores, observándose gránulos de diferente tamaño, irregulares en su morfología, de escasa densidad y homogéneos en su contenido que se presenta floculoso y finamente granular. (Fig. 34.1).

Se ha advertido un segundo tipo de célula mucosa de revestimiento sin microvellosidades apicales, que presenta un hialoplasma oscuro y granulaciones mucosas muy inmaduras, ubicadas fundamentalmente en el polo basal, que son homogéneas y de tamaño variable (Fig. 34.2).

-- Células mucosas individualizadas o formando nidos sin diferenciación glandular. (Fig. 35)

Contienen abundante material mucoso que puede ocupar gran parte del citoplasma, alternando con otros elementos celulares con ausencia o escaso material mucoso. (Fig. 35.1).

El componente paraplásmico se dispone en gránulos muy heterogéneos, de densidad y tamaño variables, evidenciándose tendencia a la fusión de los mismos. (Fig. 35.2).

El componente granular mucoso puede fusionarse y acumularse en gran cantidad en el citoplasma, rechazando el núcleo hasta la periferia, constituyendo las típicas células en anillo de sello. (Fig. 35.3). El núcleo de estos elementos celulares muestra numerosas y poco profundas escotaduras y, en algunos elementos celulares, se suele apreciar, junto con la desestructuración del componente paraplásmico, la existencia de imágenes de picnosis y cariorrexis nuclear, que nos hablan de un estado degenerativo de este elemento celular. (Fig. 35.5).

Cuando estos elementos celulares constituyen acúmulos es frecuente apreciar espacios intercelulares con largas y finas prolongaciones intracitoplásmicas. (Fig. 35.6).

En ocasiones, conjuntamente con estos elementos celulares de hábito mucoso, se han podido observar elementos con característicos gránulos densos neurosecretorios, formando parte del mismo acúmulo celular tumoral (Fig. 35.7).

CELULAS NO MUCOSAS DE REVESTIMIENTO GLANDULAR.

Dentro de este grupo citológico, podemos distinguir dos variantes, en virtud de las características de los fenómenos de diferenciación apical de membrana:

-- Con microvellosidades largas de matriz filamentosa

Es la variante celular más frecuente de este apartado, siendo abundante en ellas la existencia de complejos entre el Retículo Endoplásmico Rugosos y las Mitochondrias, así como la presencia de filamentos intermedios en el citoplasma. (Fig. 36)..

El material fibrilar que constituye el eje de las microvellosidades muestra una raicilla larga, pudiendo alcanzar en su vertiente intracitoplásmica, hasta 2 veces la longitud normal de la microvellosidad.

-- Con microvellosidades sin matriz filamentosa.

Este segundo ejemplar celular no mucoso de revestimiento presenta en su citoplasma, una menor proporción de organelas y núcleos más irregulares, con 2 ó 3 nucleolos y frecuentes cuerpos de inclusión nuclear. (Fig. 37).

CELULAS CON MICROQUISTES INTRACITOPLASMICOS (Fig. 38)

Se caracterizan por presentar un gran espacio intracitoplásmico, que puede contener material granular y acúmulos de estructuras que se podrían corresponder con microvellosidades cortadas transversalmente. En otras ocasiones, la luz de dicho espacio contiene vacuolas y material de aspecto mielínico que la ocupan en proporciones variable. Delimitando el espacio existen abundantes microvellosidades de diferente tamaño y sin matriz fila-

mentosa evidente; así mismo, se advierte la presencia de material fibrilar que constituyen finos haces, y que tiende a disponerse circundando el espacio intracitoplásmico.

También se advierte abundante Retículo Endoplásmico Rugoso, polirribosomas libres y moderada proporción de mitocondrias; el núcleo se observa rechazado hacia la periferia y muestra una morfología alargada, con escotaduras abundantes y poco prominentes.

Este elemento celular establece frecuentes sistemas de unión con los elementos celulares tumorales vecinos. (Fig. 38.1)

En este instante, hemos de mencionar la existencia de un tipo celular con abundantes polirribosomas libres y cuerpos degenerativos que presentaba un gran espacio intracitoplásmico, el cual contenía escasos restos celulares, no observándose la existencia de microvellosidades ni de material filamentososo dispuesto en haces en torno al mismo, y cuya luz da el aspecto de vacío óptico, tendiendo el núcleo a disponerse en la periferia de dicho espacio.

Este tipo celular que podría prestarse a confusión con la variante descrita anteriormente, consideramos se corresponde con una célula neoplásica con fenómenos de vacuolización citoplásmica, de carácter degenerativo. (Fig. 38.2).

También se han advertido células con uno o varios pequeños espacios intracitoplásmicos, ocupados por microvellosidades que remedan a los observados en las células

parietales normales, existiendo en el citoplasma abundantes mitocondrias y vacuolas o gránulos de naturaleza mucosa (Fig. 38.3).

CELULAS CON GRANULOS DENSOS SECRETORES

Se caracterizan por presentar a nivel citoplásmico estructuras granulares delimitadas por membrana que muestran variable electrodensidad, tamaño y forma (Fig. 39.1).

39A

No obstante, se han observado células con estructuras granulares de aspecto homogéneo y escasa variabilidad, en cuanto a su forma y tamaño (Fig. 39.2)

39B

CELULAS INDIFERENCIADAS

Presentan un núcleo amplio, en relación con el tamaño celular, con la heterocromatina dispuesta en acúmulos en conexión con la membrana nuclear. El citoplasma contiene una moderada proporción de organelas, a expensas de mitocondrias y Retículo Endoplásmico Rugoso, con abundantes polirribosomas libres.

Resulta infrecuente encontrar especializaciones de membrana (sistemas de unión, microvellosidades, etc.), y cuando aparecen, son de carácter primitivo e incompletos (Fig. 40).

40

PATRONES ARQUITECTURALES ULTRAMICROSCOPICOS EN EL CARCINOMA GASTRICO.

Dos patrones básicos se han observado en el estudio ultraestructural del carcinoma gástrico, desde el punto de vista de la ordenación arquitectural de los elementos celulares del carcinoma gástrico:

1. Patrón glandular
2. Patrón sólido

PATRON GLANDULAR

En el desarrollo de la exposición de las características ultraestructurales del modelo glandular de ordenación de las células, en el carcinoma gástrico, haremos mayor énfasis en dos hechos principalmente:

- a) El tipo glandular que se constituye
- b) El fenómeno secretor que se establece

TIPOS GLANDULARES

Dos tipos glandulares se han evidenciado básicamente:

- 1) Glándulas "típicas", con luces amplias y frecuentes sistemas de unión, apareciendo constituidas por elementos celulares que en unos casos muestran abundantes microvellosidades de eje filamentosas y, en otros, prolongaciones microvellositarias escasas o ausentes. (Fig. 41.1).

Concomitantemente con la variabilidad de las especializaciones apicales de membrana de estas células de revestimiento se observa una proporción y características muy variables de su componente paraplásmico de carácter mucoso, distinguiendo células - con ausencia total de dicha diferenciación secretora

A nivel de la zona basal glandular celular, es frecuente observar la existencia de una membrana basal, por lo general continua (Fig. 41.2), apreciándose en ocasiones a este nivel, y formando parte del componente celular de algunas estructuras glandulares tumorales típicas, células que muestran granulaciones hialoplásmicas densas, rodeadas de membrana y de localización basal subnuclear del tipo secretor-endocrino (Fig. 41.3).

2) Glándulas "atípicas". (Fig. 42)

Se caracterizan por presentar pequeñas luces, difíciles de identificar con microscopía óptica, a las que emergen, en proporción variable, prolongaciones microvellositarias con una proporción moderada de matriz filamentosa.

Los sistemas de unión, a diferencia de las glándulas "típicas" tumorales, son menos frecuentes y más primitivos. El material mucoso, cuando existe, se presenta en forma de pequeños gránulos de contenido claro, con

una zona de mayor densidad electrónica (Fig. 42.1) y, en ocasiones, es tal el acúmulo de paraplasma de carácter mucoso que, las células que conforman la glándula "atípica" remedian células mucosas en anillo de sello. (Fig. 42.2).

FENOMENOS DE SECRECION

A nivel de las luces glandulares es frecuente observar un material granular de moderada densidad electrónica, así como restos celulares (Fig. 43).

A lo largo del análisis ultraestructural de nuestro material, hemos podido seguir la secuencia evolutiva de los hechos que conducen a la formación de este material, constatando que células de revestimiento glandular con hialoplasma generalmente claro, presentaban tendencia a la fragmentación apical del citoplasma que, posteriormente se acumulaba en la luz de la glándula. (Fig. 43.1). Este mismo hecho lo hemos evidenciado a nivel de los espacios intercelulares, donde se aprecian restos celulares de características similares a las reseñadas a nivel intraluminal. (Fig. 43.3).

En ocasiones, dicho material, localizado en el espacio intercelular, se reconoció en zonas basales, desplazándose hacia el intersticio, donde se constituían amplios espacios de contenido claro (Fig. 43.3).

PATRON SOLIDO (Fig. 44)

Se caracteriza por disponerse las células tumorales formando nidos o masas sólidas, o bien aparecen como elementos celulares aislados infiltrando individualmente, constituyendo pequeños acúmulos celulares, entre los que se advierte un estroma rico en fibras de colágena.

El componente celular evidenciado en este patrón suele corresponder a dos tipos celulares principalmente:

- a) Células con gran riqueza en material mucoso intracitoplásmico.
- b) Células con ausencia de material paraplásmico mostrando su citoplasma abundantes polirribosomas libres y moderada proporción del resto de las organelas.

Dentro de este patrón hemos podido comprobar como, a medida que los elementos celulares adquieren diferenciaciones citoplásmicas presentan mayor tendencia a mostrar relaciones entre sí, y especializaciones de membrana del tipo de las interdigitaciones, sistemas de unión, etc. (Fig. 44.2).

ESTROMA TUMORAL

A nivel del estroma y, en vecindad al componente tumoral, es frecuente observar células de hábito fibroblástico, con gran riqueza en Retículo Endoplásmico Rugoso.

Las estructuras vasculares son generalmente de tipo capilar, con endotelios fenestrados, mostrando fenómenos de reduplicación de la membrana basal. (Fig. 45.1).

La proporción de fibras de colágena es variable, siendo más frecuente en los tumores de patrón sólido y hábito mucoso.

La reacción inflamatoria que varía de intensidad de un tumor a otro, e incluso en diferentes áreas dentro de un mismo tumor, por lo general está constituida a base de linfocitos en diferente grado de activación y en menor proporción por células plasmáticas e histiocitos. (Fig. 45.2).

DISCUSION

DISCUSION

La nueva patología es una clínico-patología. Cada día la correlación clínico-patológica es mayor, la interdependencia deviene prácticamente una necesidad y de ella surge el problema: clínicos y patólogos a menudo nos encontramos frustrados cuando apreciamos que nuestros casos no se amoldan al concepto clásico y que, con frecuencia, quedamos insatisfechos con atribuir a un problema concreto un nombre clásico o el ubicarlo en un grupo definido en el que no parece encajar.

En el carcinoma gástrico, problema que nos ocupa en la presente Tesis Doctoral, son varias las clasificaciones propuestas, aunque prácticamente una sola sea la más aceptada por la mayoría de los autores (LAUREN, 1965). Para el establecimiento de estas clasificaciones, sus autores respectivos han definido unos parámetros que varían de índole, de acuerdo con el modelo de clasificación elegido, así MULLIGAN, establece criterios morfológicos, a los que atribuye cualidad histogenética, cuando sienta las bases de su clasificación (MULLIGAN, 1972).

Los histotipos de LAUREN, el intestinal y el difuso, se basan principalmente en parámetros morfológicos de diferenciación glandular (LAUREN, 1965).

MING, por su parte, recurre a un parecer patobiológico para definir las dos variantes de carcinoma que establece (MING, 1977). KENNEDY se basa exclusivamente en la localización de la enfermedad en el momento del diagnóstico con la intervención conjunta de cirugía, métodos diagnósticos radiológicos y endoscópicos y Anatomía Patológica, prescindiendo de cualquier dato morfológico,

para definir los estadios que constituyen la clasificación TNM para el carcinoma gástrico; (KENNEDY, 1970) , y GRUNDMANN, considera los siguientes criterios:

- a) Tipo celular
- b) Orientación y dirección del crecimiento invasivo
- c) Extensión de diseminación, en forma de niveles en todo el espesor de la pared gástrica (GRUNDMANN y SCHLAKE, 1982), partiendo del estudio de los carcinomas incipientes.

Una exacta o ideal clasificación de los tumores habría de reunir cuatro parámetros fundamentales:

- a) Definición exacta
- b) Conocimiento de la histogénesis
- c) Reproducibilidad por otros autores
- d) Valor clínico, especialmente orientado hacia el pronóstico

En el momento presente, las clasificaciones de Lauren, Mulligan y Rember, Ming y TNM, parecen tener significado pronóstico; sin embargo, poco aportan en lo referente a la definición del problema, al conocimiento de la histogénesis y a su reproducibilidad. La que menos información proporciona es la clasificación TNM, que prescinde de cualquier otro parámetro histopatológico que la mera extensión tumoral, aunque es de elevada significación pronóstica.

En un principio, nuestro propósito al analizar los parámetros evaluados en el presente estudio fue el de valorar su importancia y significación en el carcinoma gástrico.

Con posterioridad, a medida que nos hemos visto obligados a prescindir del factor supervivencia como índice externo de referencia que nos condicionase el auténtico valor de estos parámetros, hemos tenido que recurrir a tomar un punto interno de referencia con el que enfrentar dichas variables, y, este punto, han sido las clasificaciones de Mulligan y Rember y Lauren, considerando a la clasificación de Ming y TNM modificada, de acuerdo con el criterio expuesto en el apartado de resultados como sendos parámetros más dentro del conjunto evaluado.

VALORACION DE LA CLASIFICACION DE LAUREN

Lauren definía los grupos de su clasificación del carcinoma gástrico con estas palabras:

"El 53 por ciento de los tumores, se observó que pertenecían a un grupo mayor, constituido principalmente por tumores de estructura adenomatosa. El nombre de carcinoma gástrico de tipo intestinal, mencionado anteriormente, se aplicó a este grupo puesto que todos los tumores de este tipo estructural ocurren también como carcinomas primarios en el cólon..."

..."Otro gran grupo, 33 por ciento, se diferencia del tipo intestinal tanto en la estructura general como celular y en el modo de secreción. Estos tumores han sido llamados carcinoma gástrico de tipo difuso, en virtud de su modo de crecimiento..."

... "En el restante 14 por ciento, la estructura del carcinoma difería de la de ambos grupos. Este grupo es heterogéneo en su composición, perteneciendo al mismo algunos carcinomas de los tipos intestinal y difuso cuya clasificación se ve afectada por la incertidumbre, a causa de su estructura atípica o pobremente diferenciada..." (LAUREN, 1965).

De esta forma, el autor considera que, a nivel gástrico, son dos los tipos básicos de carcinoma, individualmente diferentes, considerando que no hay mayor necesidad de una más detallada clasificación descriptiva en el examen histológico de rutina.

De hecho, la clasificación de LAUREN ha sido la más aceptada universalmente, y aunque con frecuencia se le ha sometido a crítica (TEGLEBJAERG y VETNER, 1977a, y 1977b; GIMENEZ-MAS y cols. (1980 a) y 1980b; MING, 1977), también ha demostrado poseer valor pronóstico (STEMMERMANN y BROWN, 1974, STALSBERG, 1972, MOUTINHO, RIBEIRO y cols, 1981), así como una reproducibilidad bastante aceptables (STEMMERMANN y BROWN, 1974; ARSLAN-PAGNINI y RUGGE, 1982).

Los parámetros en los que esta clasificación se basa son cuatro, en el decir de su autor:

- Estructura general
- Estructura celular
- Modo de secreción
- Modo de crecimiento

y, fácilmente, aunque no expresamente utilizados como criterios de clasificación, el autor reconoce una serie de hechos que merece la pena destacar:

1. La proliferación de tejido conectivo varía cuantitativamente en ambos tipos de tumores, siendo más típica la estructura escirra en los carcinomas de tipo difuso, originándose incluso sin proliferación estromal.
2. El infiltrado inflamatorio, perteneciente a la reacción del huésped e independiente de la ulceración o necrosis se observa, por lo general, de forma profusa en los carcinomas de tipo intestinal, concentrándose, en numerosos casos, en los márgenes de diseminación del tumor.
3. Los carcinomas difusos se diseminan en una extensa área no formando el margen definido de diseminación que, a veces, es típico de los carcinomas de tipo intestinal, la existencia del cual sería importante para un pronóstico favorable. (MURAKAMI et al (1959), EKER y EFSKIN, 1952, EKER y EFSKIN, 1960).
4. Los hechos observados por Lauren le hacen asumir la presunción de que el tipo intestinal y difuso de carcinoma puedan tener no solo una estructura sino también una etiología y patogenia diferentes.

Si analizamos detenidamente nuestros resultados y su valoración comparativa con los criterios de Lauren, podemos observar que, tanto la estructura general (dife-

renciación tumoral), la secreción, edad, y estadio quirúrgico, presentaron una asociación estadísticamente significativa. No ocurrió lo mismo en lo que se refiere al crecimiento tumoral, existencia de metaplasia en la mucosa vecina al tumor, reacción desmoplásica y respuesta inflamatoria y, a nuestro modo de ver, esta ausencia de significación puede ser debida a que, por nuestra parte, hemos forzado la clasificación de Lauren, suprimiendo el tercer grupo de tumores inclasificables, lo que necesariamente ha debido inducir una contaminación de ambos grupos principales, y así pues, unido al relativamente bajo número de casos, ser el responsable de la falta de significación estadística en estos parámetros.

Desde nuestro punto de vista, la clasificación de Lauren, adecuadamente valorada en la totalidad de los criterios propuestos por su autor, tanto explícita como implícitamente, reúne dos de las condiciones propuestas para una clasificación adecuada:

- 1) Reproducibilidad, y
- 2) El valor pronóstico.

Desgraciadamente los términos empleados por su autor resultan confusos en cuanto a la definición del problema (MING, 1977), y arrojan escasa luz sobre la histogénesis y el comportamiento del carcinoma gástrico, pues, por nuestra parte, hemos observado carcinomas intestinales infiltrantes desde sus inicios y que se extendían difusamente (precisamente, al no haber valorado el criterio de crecimiento como valor de clasificación, ha sido numeroso el grupo de carcinomas intestinales infiltrantes).

No obstante, la clasificación de Lauren presenta el carácter de una marcada heterogeneidad de ambos grupos tumorales, al ser escasos los criterios de discriminación, y crea un tercer grupo donde, en un terreno de nadie, se incluyen aquellos casos que, de ser adscritos a uno u otro, perjudicarían de tal forma la clasificación que, la mayoría de sus propios criterios, dejarían de ser significativos (MING, 1977; ARSLAN-PAGNINI y RUGGE, 1983).

VALORACION DE LA CLASIFICACION DE MULLIGAN-REMBER

Mulligan y Rember establecen tres grupos principales de carcinomas gástricos, y confieren cierto carácter "histogenético" a dicha clasificación, con una cualidad de "predictibilidad del comportamiento biológico", en virtud, básicamente del patrón histológico.

Los tres histotipos reconocidos por estos autores son:

1. Carcinomas de células intestinales
2. Carcinomas de células glandulares piloro-cardiales.
3. Carcinomas de células mucosas.

Los de células intestinales y de células mucosas corresponderían más o menos ampliamente, con los tipos intestinal y difuso de Lauren (MULLIGAN, 1972; TEGLBJAERG y VEJ 1977 a y 1977b).

Los criterios aplicados para el establecimiento de dicha clasificación son básicamente los siguientes:

1. Patrón arquitectural o de diferenciación general
2. Patrón de diferenciación celular
3. Patrón de secreción de mucosubstancias

y, el propio autor (MULLIGAN, 1972), al hablar de estos histotipos, atribuye a los mismos las siguientes características:

a) Carcinoma de células mucosas

... "Origen en la célula mucosa del cuello y células mucosas epiteliales, e infiltración de forma difusa e insidiosa desde su origen mucoso, careciendo de delimitación nítida de infiltración y crecimiento..."

b) Carcinoma de células glandulares piloro-cardiales. (*)

... "Origen en las células pilóricas y cardiales del estómago y crecimiento, usualmente, delimitado y de carácter excrecente..."

c) Carcinoma de células intestinales.

... "Origen en las células metaplásicas epiteliales intestinales y notable frecuencia de varios focos de carcinoma, sincrónicos o metacrónicos..."

(*) Dada la elevada proporción varón/hembra que este autor encuentra en su serie, similar a la obtenida por nosotros, postula un desequilibrio hormonal como condicionante o promotor de esta neoplasia especial, a modo similar de la de endometrio.

Obviamente, en manos de sus autores, esta clasificación no muestra un cuarto grupo de tumores no clasificables, y, aunque tampoco aparece en trabajos posteriores que han hecho énfasis en esta clasificación (TEGLBJAERG y VETNER, 1977a y 1977b; GIMENES-MAS y cols., 1980a y 1980b; ARSLAN-PAGNINI y RUGGE, 1982), estos autores reconocen la existencia de dificultades a la hora de aplicar esta clasificación, que se traduce en las discrepancias que aparecen en los ensayos de clasificación entre dos o más observadores (TEGLBJAERG y VETNER, 1977a; ARSLAN-PAGNINI y RUGGE, 1982), y que se centran, básicamente, en dos hechos básicos:

- 1) La existencia de un número nada despreciable de tumores que presentan fenómenos mixtos de diferenciación general, celular y funcional, que obligarían o condicionarían su adscripción a alguno de los grupos establecidos, con la contaminación del mismo y el detrimento de los otros a los que podría pertenecer.
- 2) El segundo hecho se relaciona con el comportamiento heterogéneo que hemos observado, tanto a nivel gástrico como a nivel metastásico ganglionar, no ya por el hecho de observar en 6 casos patrones metastásicos diferentes de los observados en el carcinoma gástrico primitivo, sino por el hecho de presentar, a uno u otro nivel, criterios funcionales o morfológicos que, aun dentro del mismo patrón de crecimiento y estructura, nos llevaban a pensar que, el tumor metastásico pertenecía o debía ser clasificado en un grupo diferente del tumor gástrico primitivo.

Ambos hechos se complican aún más al aplicar técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas, pues, por lo general, estos métodos presentaron comportamientos o patrones heterogéneos, indicándonos una diferenciación celular multidireccional que se acompañaba de una diferenciación similar morfo-funcional.

En lo que respecta al comportamiento intramucoso de estos tumores, cuando aplicamos los criterios de GRUNDMAN y SCHLAKE a la clasificación de MULLIGAN (GRUNDMANN y SCHLAKE, 1982), y aunque no disponemos del número suficiente de casos de carcinoma intramucoso, el hecho de la multicentricidad de estos tumores y del carácter metacrónico de alguno de sus focos, nos ha permitido valorar la existencia de los modelos básicos de conducta intramucosa:

El carcinoma de células intestinales, tanto si se origina en vecindad o no, de una metaplasia intestinal, muestra lo que Grundmann y Schlake denominan "extensión superficial", con tendencia a la afectación de las glándulas vecinas al foco carcinomatoso y del epitelio de superficie (de forma similar a como lo hace el carcinoma epidermoide a nivel del epitelio del cervix uterino), y, cuando desde su inicio se observa un comportamiento primitivamente infiltrante, en el tumor localizado a cualquier nivel de la pared gástrica o en la metástasis, siempre hemos apreciado fenómenos de diferenciación mixta, pero con el hecho constante de intentar conservar la estructura glandular, a nivel de la zona mucosa al menos.

Por el contrario, tanto el carcinoma de células glandulares piloro-cardiales como el carcinoma de células mucosas muestran un comportamiento intramucoso similar:

Tendencia a la destrucción de la estructura mucosa por infiltración y diseminación precoz, al contrario de la tendencia a la sustitución de dicha estructura como hacía el carcinoma de células de tipo intestinal.

Esta tendencia a la infiltración aparece precozmente en ambos tipos y, en el carcinoma de células mucosas, generalmente desde la denominada "displasia de células mucosas", por GRUNDMANN (1983), se observa una propensión a la infiltración individual o en pequeños grupos pero sin constituir en su origen estructura organoide alguna.

El carcinoma de células glandulares pilorocardiales muestra, esencialmente, el mismo comportamiento intramucoso que el carcinoma de células mucosas, con una tendencia muy precoz a la destrucción de las estructuras glandulares de la mucosa gástrica, en la que asienta y a la infiltración incipiente, pudiendo mostrar ya, a este nivel, su tendencia a la formación de glándulas (Tipo I de TEGLBJAERG y VETNER, 1977 b) o no (Tipo II, de TEGLBJAERG y VETNER, 1977 b). No obstante este tipo tumoral, ofrece un comportamiento más heterogéneo, sobre todo el tipo II, cuya conducta intramucosa es en todo semejante a la del carcinoma de células mucosas, hasta el punto de que, cuando debido a la escasa cohesividad o a la reacción por parte del huésped, sus células se individualizan adoptan un hábito típicamente mucoso, lo que ha llevado a algunos autores a considerar a este carcinoma y al de células mucosas, como dos variantes de una misma entidad tumoral GIMENEZ-MAS y cols., 1980b).

Aparentemente, esta clasificación, a semejanza de la de Lauren, es simple, y proporciona, a diferencia de esta última, una cierta información, si no "histogenética" como pretenden sus autores, si de diferenciación celular del carcinoma gástrico, resolviendo parte de la heterogeneidad reinante en la clasificación de Lauren, y aportando una discrepancia relativamente escasa cuando se enfrentan los diagnósticos de diferentes observadores verificados con los criterios propuestos por Mulligan y Rember (TEGLBJAERG y VETNER, 1977 a; ARSLAN-PAGNINI y RUGGE, 1982).

Por otra parte, los conceptos de MULLIGAN y REMBER de acuerdo con TEGLBJAERG y VETNER (1977b), aparecen asociados estadísticamente a una serie de parámetros histopatológicos como: edad, estadio, patrón de crecimiento, respuesta inflamatoria, invasión venosa, invasión de vainas nerviosas, producción de mucosubstancias intracelulares y presencia extracelular de moco, y grado de metaplasia intestinal en la mucosa vecina al tumor. Muchos de estos parámetros han demostrado poseer una cierta significación pronóstica, no solo en el carcinoma de estómago (BLACK y cols., 1971; KENNEDY, 1970; INOKUCHI y cols, 1967; URBAN y MCNEER, 1959; SØREIDE y cols., 1982; OKADA y cols., 1983), sino también en otros carcinomas como los de colon, mama, etc.

La práctica totalidad de estos mismos parámetros ha demostrado poseer una estrecha asociación a nivel estadísticamente significativo con la clasificación de Mulligan-Rember, en la serie de Giménes-Mas y cols. (1980a y 1980b), y en la nuestra, si bien, en nuestro caso, la invasión de las venas submucosas y de las vainas nerviosas no ha demostrado tener una significación estadística suficiente.

Así pues, parece razonable el asumir que el hecho de que parámetros que considerados individualmente parecen tener significado pronóstico, tanto el carcinoma de estómago como en los de otra localización, aparezcan asociados significativamente a los criterios de clasificación propuestos por Mulligan y Rember, permite conferir a esta clasificación un cierto valor pronóstico.

Respecto al valor histogenético atribuido a dicha clasificación, tanto por el propio Mulligan (MULLIGAN, 1972), como por TEGLBJAERG y VETNER, (1977 a), no podemos pronunciarnos en virtud de que, tanto la metodología aplicada por nosotros como la finalidad última del presente trabajo no nos ha permitido una aproximación histogenética al problema.

VALORACION DE LA CLASIFICACION DE MING

Ming, elabora una clasificación basada en los criterios patobiológicos del crecimiento tumoral, como únicos válidos e independientes de la morfología micro y macroscópica de los carcinomas gástricos, lo que había sido ya observado como un criterio más del comportamiento de estos carcinomas por MURAKAMI y cols., (1959) ; EKER y EFSKIND (1952), y EKER y EFSKINF, (1960), así como por el propio Lauren (1965).

Así mismo, la clasificación que Ming propone en: Carcinomas expansivos y carcinomas infiltrantes, demuestra tener significado pronóstico (MING, 1977); MOUTINHO

RIBEIRO y cols, 1981), pero adolece, al igual que las anteriores, de dos hechos, a nuestro modo de ver, esenciales:

1. Carencia de patrones intermedios que definan aquellos estadios en los que, existiendo una elevada cohesividad celular, y un crecimiento limitado, los márgenes tumorales aparecen por zonas mal delimitadas o se observa infiltración por glándulas individuales y , prácticamente independientes del tumor principal (JASS, 1980; ARSLAN PAGNINI y RUGGE, 1982).
2. En segundo lugar, la ausencia de información histogenética que la clasificación proporciona, aunque el autor hace mención a una asociación entre carcinoma de tipo expansivo y metaplasia intestinal.

Son escasos los trabajos realizados en torno a la clasificación de MING, y solo hemos podido observar uno donde se valora el significado pronóstico de la misma (MOUTINHO-RIBEIRO y cols., 1981) (*), que parece no estar relacionado ni con el sexo, edad, localización, o respuesta linfoide, pero sí en la extensión (T) del tumor en la pared gástrica.

(*) Más recientemente y en conjunción con los criterios de MING y de GRUNDMAN y SCHLAKE (1982), KODAMA y cols., establecen una valoración pronóstica de los parámetros de crecimiento (diseminación superficial y penetrante) del carcinoma incipiente (KODAMA y cols., 1983).

Por nuestra parte, la clasificación de MING como parámetro aislado se asoció significativamente tanto con la clasificación de Mulligan como a la respuesta inflamatoria ($p < 0.01$), estadio TNM modificado ($p < 0.05$) secreción de mucosubstancias ($p < 0.025$) y necrosis tumoral ($p < 0.05$), así como a los criterios propuestos por nosotros (Clasificación morfológica: $p < 0.001$), como comentaremos más adelante.

DISCUSION GENERAL AL PROBLEMA DE LAS CLASIFICACIONES

Hemos observado pues, que la existencia de formas de diferenciación intermedia o mixta, impone una subjetividad obligada a la hora de adscribir un tumor a un grupo o a otro de cualquiera de ambas clasificaciones. Es el poder que tiene la heterogeneidad tumoral sobre nuestra percepción del problema, puesto que el patrón de crecimiento, la extensión de la diferenciación, el tipo histológico, la diferenciación histoquímica, el comportamiento inmunohistoquímico y la morfología y diferenciación ultraestructural se hayan sujetos a la heterogeneidad, nos parece lógico asumir de una forma razonable el que las variaciones en estas propiedades son consecuencia del mismo proceso y que, por consiguiente, esta heterogeneidad, lejos de ser un concepto disgregante, como inducen a considerarla los sistemas de clasificación, se contrarresta en un criterio de unificación para todas las observaciones de diferencias histológicas, ultraestructurales y biológicas de los tumores malignos, y de los gástricos en particular.

Es preciso recordar pues que las clasificaciones del cáncer, usualmente basadas en la diferenciación histológica, son las que se ven principalmente afectadas por el hecho irrefutable de la heterogeneidad (HENSON, 1982), conjuntamente con la deducción de los criterios histogenéticos a partir de observaciones fenotípicas.

Es así que, si consideramos a esta heterogeneidad como un carácter consustancial con la propia naturaleza tumoral, podamos entender cómo un tumor consta de diferentes tipos celulares, y no debe sorprendernos el encontrar múltiples patrones estructurales de diferenciación en una misma neoplasia. La variabilidad es la re-

gla y, por consiguiente, debe de ser parte de la definición del tumor, e, incluso, llegar a ser la característica más importante de la transformación maligna. El hecho de que ésta no haya sido considerada como consustancial a la naturaleza del cáncer se puede deber a que la patología clásica ha empleado dos tipos de generalizaciones para explicar los hechos de la ciencia biomédica y para hacer cognoscibles la cantidad ingente de datos que apoya la enfermedad. En primer lugar, las clases de enfermedades son conceptos empleados para agruparlo todo, inclusive las observaciones empíricas, con similitudes observadas previamente. En segundo lugar, los principios de la patología general aportan explicaciones explícitas y circunspectas de la reacción a la injuria, independientemente del sitio anatómico o de la clase de enfermedad.

Estos dos arquetipos de teorías explicativas se adaptan a las dos direcciones que debe reunir el trabajo científico:

- a) Una hacia la comprensión total
- b) Otra hacia la simplicidad condensada.

Así pues, nos hemos encontrado con un hecho: la heterogeneidad y un método que tiende a simplificar para comprender; de este enfrentamiento aparecieron las clases en las clasificaciones, en este caso tumoral, que nos son familiares, para poder hacer manejables la totalidad del continente de hechos de la patología oncológica. Están basadas en la patología anatómica y correlacionan las lesiones estructurales con las consecuencias en casos individuales. Cuando un patrón de correlación similar es reconocido en suficiente número de casos, una clase o género de enfermedad surge, como

en nuestro caso, un tipo tumoral, y, a continuación, es bautizada. Se presupondrá que una clase debidamente elaborada englobará yuxtapuestos casos que no solamente poseen en común las lesiones anatómicas, sino - también, que comparten una patogénesis común o afín, y se esperará que los comportamientos clínicos reflejen las correspondientes anomalías fisiológicas y patológicas, en definitiva, que cumpla los criterios exigidos a una clasificación (vide supra).

Las clases han demostrado ser envoltorios útiles para el almacén de los datos con los cuales, casos individuales, pueden ser reevocados, comparados, estudiados y clasificados.

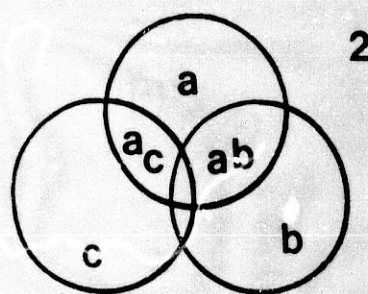
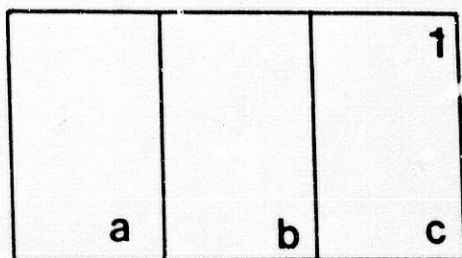
En esta enculturización, la heterogeneidad tumoral se nos convierte en un problema, pues las clasificaciones no nos permiten aceptarla como una cualidad inherente a la propia naturaleza neoplásica.

Desde un punto de vista metodológico, este problema se relaciona con la crisis general de las clasificaciones diagnósticas (STODDARD, 1980), y la particular que se vive a diario en las relaciones entre clínicos y patólogos.

Esta crisis adquiere para nosotros un doble sentido:

- 1) Las clasificaciones se basan en la consideración de subconjuntos disjuntos y exhaustivos. esto es, en la partición de la población biopatológica considerada. En la realidad, sin embargo, el número de subconjuntos imaginables es mucho más elevado, y -

tenemos que acostumbrarnos a admitir las intersecciones o solapamientos, no vacíos, en el esquema general del álgebra de Boole:



En este caso, tratar de imaginar situaciones como la segunda, a través del esquema primero de partición o clasificación supone violentar necesariamente la realidad, forzándola en ocasiones, hacia situaciones anacrónicas en las que nos encontramos en una misma clase casos bastante diversos, y/o separados en clases diferentes a casos relativamente similares.

2) En segundo lugar, y en relación con la cuestión de hasta qué punto dos casos son similares, conviene tener en cuenta dos hechos:

2.1.- El establecimiento de los grupos se instaura en base a unas reglas, que en resumen, serían:

A. Cuanto menor es el número de rasgos comunes seleccionados para identificar una clase, mayor es el número de casos admisibles y mayor su heterogeneidad.

B. Por el contrario, cuanto mayor es el número de atributos comunes seleccionados para identificar a una clase, menor es el número de sus miembros y menor su heterogeneidad.

C. Cuanto menor sea el número de caracteres de los que dispongamos para consideración en un caso dado y en su universos (una población biomédica), más facilidad habrá para percibir y seleccionar semejanzas que nos lleven a una especificación de clase.

En otras palabras, cuanto menos se conoce, más fácil es construir una clasificación (STODDARD, 1980).

En qué medida un caso concreto cumple las características, para pertenecer a una clase u otra, en definitiva, se asemeja al ideal del grupo; es una cuestión de cuantificación y subjetivación.

2.2. Incluso aún suponiendo la verificación del carácter, común ideal en una variable determinada, ésta no suele ser absoluta e incontravertible, sino que, en cada caso particular, se cumplirá en un cierto grado, adecuándose más a la realidad cuanto menos se le exija el cumplimiento exacto de las características modelizadas.

Como consecuencia de todo ello, existirían en una clasificación tres niveles de incertidumbre o pérdida de la información.

El primero de ellos se encuentra en el nivel de verificación de una característica, que oscila entre el total y el nulo cumplimiento de la misma, y que, en

cada caso, se mide por un cierto grado, objetiva o subjetivamente establecido.

El segundo nivel de incertidumbre radica en el establecimiento de grupos o clases, en función de una serie de estas características o variables que oscilan entre la partición dicotómica y la casuística individual.

Por último, el tercer extremo de pérdida de información derivado del sistema clásico de clasificación se asienta en la exigencia de que tales grupos establezcan entre ellos una participación excluyente y exhaustiva, obligando a todos los grupos o clases intermedias a ubicarse en una clase determinada, contaminando el esquema ideal de éstas, en mayor o menor grado, pues llegaría el momento en que no sabríamos si se trata de dos o más clases diferentes o si se trata de una con circunstancias ocasiones y ajenas o propias y coincidentes, pero irrelevantes.

En definitiva, y a modo de resumen, los patólogos nos vemos con harta frecuencia sobrecargados en la tarea de seleccionar las características críticas, para asignar cada caso a su clase, heredada conjuntamente con la culturización y el adiestramiento para continuar reforzando las clases o buscando similitudes, y rechazando diferencias para, en su defecto, crear subclases o describir nuevas entidades (STODDARD, 1980).

Así pues, para afrontar la realidad de un problema patológico como el del carcinoma gástrico, debemos construir un método que no intente separar el solapamiento parcial entre clases, sino que lo admita como tal y organizarlo mediante un sistema en el que las múltiples propiedades que pueden estar presentes o ausentes o en combinación, puedan ser distinguidas.

Este modelo lo proporciona el álgebra de Boole, y la única operación crítica es la de preservar la imbricación en los modelos patológicos, y no buscar categorías mutuamente exclusivas, impuestas por las reglas formales de la división lógica de la teoría de la clasificación (FEINSTEIN, 1963).

El proceso seguido por nosotros ha sido en esquema el siguiente:

- 1) Definir el problema, procurando encontrar la característica que identifique un conjunto o clase biopatológica.
- 2) Estudiar las variables que se relacionan o asocian con dicho problema o que tienen incidencia significativa con él.
- 3) Definir las poblaciones biopatológicas que se establecen en virtud de la característica de clase bajo estudio.
- 4) Por último, elaborar los modelos de cada población biopatológica, no de las subclases mutuamente exclusivas, de forma tal que desaparezca el dilema de la exclusión.

Por nuestra parte, ante la ausencia de la característica que definiera la población biopatológica: el carcinoma gástrico, y que pensamos sería la demostración por parte de estos tumores de un marcador específico, hemos utilizado como criterio de definición su localización a nivel gástrico y origen en la mucosa gástrica, carácter epitelial y ausencia tanto de otra enfermedad tumoral maligna demostrada en otra localización

como de heterotopías en la mucosa gástrica no tumoral.

Los tumores que reunieron estos requisitos se clasificaron de acuerdo con los criterios propuestos por Lauren y por Mulligan, como parámetro interno de referencia, al estar sendas clasificaciones lo suficientemente refrendadas por el uso, en cuanto a su significado. (STEMMERMANN y BROWN, 1974; MULLIGAN, 1972; STALSBERG, 1972; TEGLBJAERG y VETNER, 1977 a; y 1977 b; MOUTINHO-RIBEIRO y cols., 1981; GIMENEZ MAS y cols., 1980 a y 1980 b), una vez situados estos criterios de clasificación, fueron enfrentados en un test de contingencia en el cual las siguientes variables fueron significativas:

	<u>MULLIGAN</u>	<u>LAUREN</u>
- Diferenciación tumoral	p<0.001	p<0.01
- Crecimiento (Ming)	p<0.025	n.s.
- Reacción inflamatoria	p<0.01	n.s.
- Necrosis tumoral	p<0.01	n.s.
- Estado TNM	0.10 > p > 0.05	p<0.05
- Secreción intracitoplásmica	p<0.01	p<0.01
- Transporte Intracitopl. IgA	p<0.01	p<0.01
- Edad	p<0.001	p<0.001
- Metaplasia intestinal (Grado)	p<0.025	n.s.

Estas mismas variables, hemos constatado que son revalidadas en la literatura, cuando se han relacionado con cualquiera de las dos clasificaciones, tanto con la de Mulligan (TEGLBJAER y VETNER, 1977 a y 1977b; GIMENEZ MAS y cols., 1980 a y 1980b), como con la de Lauren (STALSBERG, 1972; STEMMERMANN y BROWN, 1974, MOUTINHO-RIBEIRO y cols., 1981).

El paso siguiente consistió en comprobar si la asociación observada por nosotros se debía a que, estos autores, a la hora de elaborar sus clasificaciones, valoraron estos mismos criterios, aunque explícitamente no lo consideraron, o bien son inherentes a los propios carcinomas e independientes de los criterios de clasificación, con lo cual, tanto el criterio de Mulligan como el de Lauren para denominar al carcinoma gástrico podría convertirse en otra variable más a tener en consideración a la hora de valorar el modelo. Para ello, ideamos unos parámetros puramente morfológicos mediante los cuales se reclasificaron de nuevo todos los tumores, desconociendo el diagnóstico previo en las otras clasificaciones. Estos criterios se basaban en dos hechos fundamentales:

1. Patrón arquitectural predominante
2. Cohesividad celular.

Del conjunto de ambos hechos se refundieron cuatro grupos fundamentales:

- 1) Carcinomas que constituyen: glándulas de gran tamaño y/o formaciones papilares, con cohesividad evidente.
- 2) Carcinomas que constituyen glándulas de pequeño tamaño o mal estructuradas, y/o signos de escasa cohesividad.
- 3) Carcinomas que conforman nidos sólidos cohesivos, con o sin formaciones glandulares ocasionales.
- 4) Carcinomas constituidos por células individualizadas o en pequeños grupos, mostrando escasa cohesividad.

Una vez reclasificados los casos con estos criterios, asumiendo plenamente las dificultades a la hora del establecimiento de los límites de definición de las clases, enfrentamos en un test de contingencia a las anteriores variables contra ésta "reclasificación", con el siguiente resultado:

1) Diferenciación	p<0.001
2) Crecimiento	p<0.01
3) Reacción inflamatoria	n.s.
4) Necrosis tumoral	p<0.001
5) Estadío	n.s.
6) Secreción intracitoplásmica	p<0.001
7) Transporte intracitoplásmico de IgA	p<0.001
8) Edad	p<0.001

Es decir, que, únicamente, el estadío TNM, la Metaplasia intestinal y la respuesta inflamatoria^{*)} mostraron independientes de esta nueva clasificación, por lo que, entendemos que estas variables seleccionadas son significativas en el carcinoma gástrico per se, aunque, desgraciadamente, desconozcamos, en virtud del método aplicado, el valor real y relativo de cada variable, lo que no nos permite establecer un sistema de puntaje, al igual que lo hicieron JASS (1980) y BARA y cols. (1981), de los que desconocemos la metodología que los llevó a atribuir determinado valor a cada variable por ellos considerada, por lo que nos reservamos el derecho a emitir un juicio de valor sobre dicho sistema en estos dos casos concretos.

(*) La respuesta inflamatoria, aunque parece mostrar asociación, ésta no se verifica a un nivel significativo.

Por otra parte, el número de casos estudiados no nos parece suficiente para valorar cuantitativamente la importancia relativa de las variables que condicionaran la entidad biopatológica del carcinoma gástrico, lo que, en un futuro nos proponemos intentar mediante técnicas de "cluster", con el suficiente número de datos biopatológicos.

Necesitábamos conocer cuáles de estas variables no mostraban una asociación estadística, con el fin de decidir los conjuntos mutuamente exclusivos por lo que procedimos a enfrentarlas, unas a otras, obteniendo la siguiente composición. (Pág. sig.)

En virtud a ésto y tomando una a una cada variable, se pueden definir conjuntos en el carcinoma gástrico (*), en los cuales, cada elemento perteneciente a dichos conjuntos podría reunir muchas otras propiedades, y un elemento podría pertenecer a varios conjuntos, a la vez que un conjunto puede incluir entre sus elementos a varios subconjuntos, cada uno de los cuales es en sí mismo un conjunto.

En la práctica, una vez definida la población biopatológica, sustituyendo los subconjuntos por cualquier esquema de subclasificaciones, mutuamente excluyentes, uno conseguiría una representación ajustada a la realidad, de las similitudes y diferencias existentes entre los diferentes casos biomédicos en la población biopatológica concreta bajo estudio.

(*) Colección de elementos u objetos que tienen en común alguna propiedad que es designada o elegida para definir dicho conjunto, así como para identificar a cada uno de sus elementos-miembro).

	MULLIGAN	LAUREN	MORFOLOGICA	DIFERENCIACION	CRECIMIENTO	REACCION INFLAMATORIA	NECROSIS	ESTADIO T.N.N.M.
MULLIGAN	p 0.001							
LAUREN		p 0.001						
MORFOLOGICA	p 0.001	p 0.001						
DIFERENCIACION	p 0.001	p 0.001	p 0.001					
CRECIMIENTO	p 0.025	p = n.s.	p 0.01	p = n.s.	p 0.01			
REACC. INFLAM.	p 0.01	p = n.s.	p = n.s.	p = n.s.	p 0.01			
NECROSIS	p 0.01	p = n.s.	p 0.001	p = n.s.	p 0.05	p 0.10		
ESTADIO	p 0.10	p 0.05	p = n.s.	p = n.s.	p 0.05	p 0.01	p = n.s.	
SECRECION	p 0.001	p 0.01	p 0.001	p 0.001	p 0.025	p 0.025	p = n.s.	p 0.025
Ig A	p 0.01	p 0.01	p 0.001	p 0.001	p = n.s.	p = n.s.	p = n.s.	p = n.s.
EDAD	p 0.001	p 0.001						
METAPLASIA	p 0.025	p = n.s.	p = n.s.					

SECRECION

APORTACIONES HISTOQUIMICAS AL CONOCIMIENTO DEL CARCINOMA GASTRICO.

Nuestro estudio histoquímicos, y su posterior valoración, llevada a cabo con la premisa de considerar únicamente la secreción celular intracitoplásmica, ha puesto de manifiesto la estrecha asociación existente - entre el fenómeno de producción de mucosubstancias y la práctica totalidad de los parámetros evaluados, excepción hecha del transporte intracitoplásmico de Ig A.

Por nuestra parte, no hemos hecho hincapié en el tipo de mucosubstancias producidas y su relación con los diferentes tipos de carcinomas de las dos clasificaciones evaluadas. La mayor parte de los tumores que presentan secreción de mucinas muestran sus mucosubstancias reactivas al P.A.S. (80.2%), aunque únicamente el 39.2% segregue exclusivamente mucopolisacáridos neutros.

Ya GOLDMAN y MING (1968), observan un 28% de sus casos positivos para mucinas neutras y COOK (1982) la observa en 37% de su serie en elevada cantidad.

En nuestra serie, la positividad con predominio de las mucinas neutras corresponde en una elevada proporción (76.4%) a los adenocarcinomas bien diferenciados y moderadamente diferenciados, de acuerdo con los criterios de Mulligan-Rember.

En lo que se refiere a la producción de mucinas ácidas, ésta pudo observarse en el 53.4% de nuestros casos globalmente.

Si desglobamos el tipo o carácter de mucina ácida, veremos que, en un 51.3% presentó un comportamiento histoquímico con mucinas ácidas del tipo de las sialomucinas y un 33.3% del total de sialomucinas de tipo O-acilado, reactivo para la secuencia PBKOH PAS, mientras que, únicamente el 2.6% mostró la producción exclusiva de sulfomucinas.

La literatura publicada al respecto demuestra amplitud de variación en el aspecto cuantitativo que oscila entre el 88% encontrado por MONTERO y SEGURA (1980) para las sulfomucinas en adenocarcinomas, con un 17% reactivas al PB/KOH/PAS, al 49% para las sulfomucinas encontrado por ARSLAN-PAGNINI y BOZZOLA (1981), de los cuales el 84.6% eran adenocarcinomas bien diferenciados frente al 50% de pobremente diferenciados, hecho observado ya por GADD (1969). JASS y FILIPE demuestran positividad para mucinas ácidas en 26/32 casos en los cuales, únicamente en 5 encuentran positividad aislada para las sulfomucinas (JASS y FILIPE, 1979).

TEGLBJAER y NIELSEN (1978), encuentran en un 15% positividad para el PB/KOH/PAS, mientras que CULLING (1975) la demuestra en un 20% de su serie, y recientemente SEGURA y MONTERO (1983), la observan en un 27%.

Las discrepancias existentes respecto a los porcentajes entre los diferentes autores, creemos que se debe más que a un problema del método de estudio aplicado, similar en todos los casos, a un problema de definición de criterios pues, salvo TEGLEBJAER y VETNER (1977b), ninguno de los autores consultados seleccionan la secreción intracitoplásmica como el único criterio a valorar como nosotros hemos propuesto y que (ver gráfi-

ca de asociación) aparece estadísticamente asociado en un nivel significativo, con la práctica totalidad de las variables elegidas.

Habiéndonos interesado más por la expresión fenotípica de la producción de mucosubstancias que la posible connotación histogenética de este fenómeno, hemos podido presenciar en cualquiera de nuestros tumores que mostraron secreción que la heterogeneidad era la regla.

Por lo general, el fenómeno de secreción extracelular se ha caracterizado por ser de carácter ácido, con un predominio de sialomucinas, pero siempre con presencia de sulfomucinas, coincidiendo en no pocas ocasiones con el hecho de que células inmersas y, presumiblemente responsables de este fenómeno, presentaron a veces secreción de mucosubstancias neutras.

Este hecho, de que el carácter extracelular de la secreción sea predominantemente ácido, conjuntamente con las modificaciones que siempre se producen en el tejido conectivo-vascular de un órgano que alberga un tumor y que afecta al comportamiento histoquímico de los mucopolisacáridos de la sustancia fundamental de dicho tejido conjuntivo, fué lo que nos impulsó a prescindir del carácter extracelular de la secreción como criterio para ser aplicado en este estudio.

La existencia de sialomucinas O-aciladas en el material extracelular, siempre se ha acompañado de la existencia de células tumorales positivas para la secuencia PB/KOH/PAS, como también comprobaron SEGURA y MONTERO (1983).

La heterogeneidad observada en la expresión de la secreción y tipo de mucosubstancias que hace que, en una misma glándula tumoral coexistan células que segreguen mucosubstancias neutras y ácidas, siálicas y sulfatadas, nos habla más bien a favor de un carácter general, la producción de mucinas, expresado de forma individual e independiente. Por ello, el pretender extraer consecuencias histogenéticas del comportamiento fenomenológico histoquímico nos parece aventurado y sin solidez metodológica, permitiéndonos en todo caso sugerir que, de acuerdo con TATEMATSU y cols. (1980), la expresión de caracteres diferentes en el mismo tumor y la diferenciación tumora de la secreción de moco, nos induce a pensar que las células tumorales no se originan de células maduras fenotípicamente diferenciadas, al no poder observar un tumor, constituido exclusivamente por un solo tipo celular, sino de células con multipotencialidad y que las células tumorales expresan el fenotipo del epitelio gastrointestinal, en condiciones propicias para que dicho fenotipo sea expresado.

Un aspecto interesante y aún contravertido, que hemos apreciado desde el punto de vista histoquímico, es el de estudio de la metaplasia intestinal y su posible papel en la histogénesis del cáncer.

La mayoría de los trabajos que correlacionan la metaplasia intestinal, o mejor dicho, un cierto tipo de metaplasia intestinal y determinado tipo de carcinoma gástrico son estudios que se basan en la asociación estadística de frecuencia, siendo muy escasos los estudios prospectivos y de seguimiento.

En nuestra serie, la metaplasia estuvo presente en un 62% de los carcinomas en la mucosa vecina al tumor, siendo su frecuencia y grado muy variables, con un 57% de metaplasia dispersa, el 69.6% de la cual se presentó con carácter frecuente y el 20.4% con carácter ocasional; un 17% de grado difuso y un 26% con un grado ocasional de presentación.

El hecho de que, el carcinoma gástrico de tipo intestinal apareciese asociado con gran frecuencia a la metaplasia de la mucosa vecina, ha llevado a considerar una posible relación histogenética entre ambas entidades.

JASS y FILIPE (1979), de acuerdo con la observación de Ming (MING y cols., 1967), encuentran asociación entre la metaplasia que ellos definen como incompleta de tipo B (con sulfomucinas en sus células columnares) y el carcinoma gástrico de tipo intestinal (adenocarcinoma bien diferenciado, en el que, como hemos comentado, también encuentran un incremento en la producción de sulfomucinas) (GAD, 1969; MONTERO y SEGURA, 1980; JASS, 1980; ARSLAN-PAGNINI y BOZZOLA, 1981), por lo que postulan probable relación histogenética.

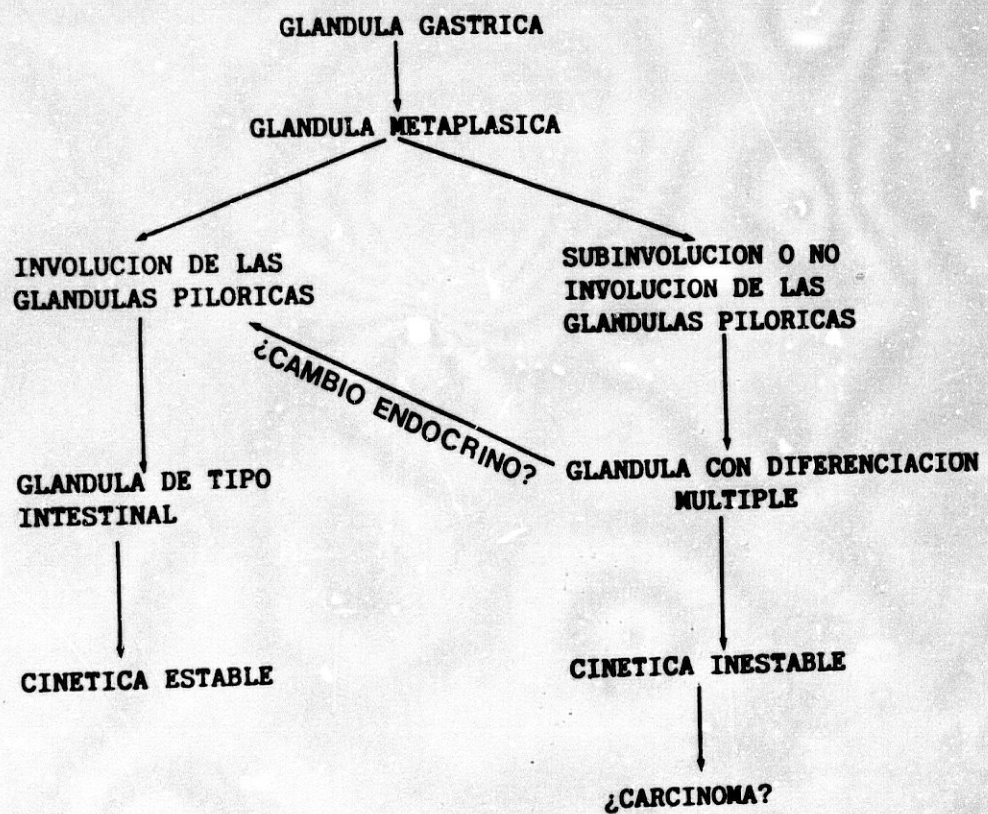
Así mismo, MATSUKURA y cols., (1980) observan en esta metaplasia incompleta, rodeando al 80% de los focos de carcinoma gástrico de tipo intestinal y caracter incipiente, mientras que solo la encuentran en un 33% de los carcinomas gástricos difusos.

Desgraciadamente no hemos podido encontrar en nuestra serie significación estadística entre los diferentes tipos de metaplasia intestinal con las clasificaciones empleadas, lo que atribuímos primariamente a

un problema metodológico, al no haber realizado, por no ser objetivo primordial de la presente Tesis, una cuantificación y cualificación de los diferentes focos de metaplasia. (JASS, 1980; IIDA y KUSAMA, 1982; SEGURA Y MONTERO, 1983; TSUTSUMI y cols., 1983), al haber observado que, en un mismo espécimen, coexisten los diferentes tipos de metaplasia, lo que pa-a algunos (IIDA y KUSAMA, 1982; SEGURA Y MONTERO, 1983), no representa sino diferentes estadios evolutivos de un mismo proceso, mientras que, a nuestro modo de ver, y de acuerdo con las ideas de TSUTSUMI y cols. (1983), consideramos que, el término de metaplasia incompleta, desafortunado en su elección para definir un estado híbrido de diferenciación, debería aplicarse al hecho de que sea la glándula gástrica la que no presente en su totalidad, sino en parte la transformación metaplásica.

Ya se comentó en la introducción que, la zona celular regenerativa de la glándula intestinalizada de tipo completo se desplazaría desde el cuello o "Zona gástrica" en la glándula gástrica, hacia el fondo de la cripta (tipo intestinal de cinética y renovación celular). Pues bien, cuando únicamente una parte de la glándula sufre el proceso metaplásico, la zona generatriz permanecerá a nivel "gástrico" (cuello glandular y fondo de la foveola). Si el proceso metaplásico afecta a la porción superior de las glándulas gástricas, la zona generatriz presentará una cinética bidireccional inestable (TSUTSUMI y cols., 1983), al tener que cubrir varios caminos de diferenciación que, necesariamente, conllevaría a la expresión de fenómenos celulares híbridos expresivos de esta inestabilidad. Si, por el contrario, es el fondo de las glándulas el que sufre el proceso metaplásico, lo lógico es pensar que la zona -

generatriz, o bien se ha desplazado, en cuyo caso la glándula devendrá totalmente metaplásica y, por lo general de tipo completo, o bien mantendrá la bidireccionalidad a expensas, y eso lo desconocemos, bien de una única zona matriz o de una zona "gástrica" y otra "intestinal", aconteciendo una transformación en el medio interno "endocrino" de la glándula que se suele producir cuando acontece el fenómeno metaplásico y que llevaría a la transformación total de la glándula gástrica en una glándula metaplásica completa.



De esta forma, y de acuerdo con las ideas de TSUTSUMI y cols. (1983), y FUJITA (citado por TSUTSUMI) y FUJITA (1978), podemos concebir la metaplasia como un proceso dinámico que, puede devenir en el estadio final de un acontecimiento o ser expresión de un fenómeno de inestabilidad mayor que devendrá en un cáncer ante la persistencia del estímulo, generalmente de tipo intestinal (Ver esquema).

Dado que la posición de la zona generativa en la mucosa gástrica intestinalizada depende pues del grado de involución de las glándulas pilóricas (HATTORI y FUJITA, 1979), los subtipos de metaplasia intestinal - deberían de considerarse relacionados con dicho grado de involución para reflejar así el estado de la cinética celular de esta mucosa metaplasiada, y, el estudio de la cinética y del flujo celular de la misma sería la mejor forma de conocer dinámicamente a la metaplasia intestinal como lesión precancerosa, condición precancerosa o simplemente proceso patológico, más que el estudio de expresiones fenotípicas secundarias como la presencia de células de Paneth, secreción de sulfomucinas o presencia de enzimas intestinales en el ribete de las células columnares.

COMPORTAMIENTO INMUNOHISTOQUIMICO

-ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO

En nuestra serie se observó en el 81.6% de los casos en dos localizaciones, principalmente:

- 1- Localización superficial o glicocaliceal
- 2- Localización intracitoplásmica.

La localización superficial, en la cual el C.E.A. parece comportarse como una glicoproteína de superficie ha sido ampliamente documentada y relacionada predominantemente con el patrón de crecimiento tubular o adenomatoso y/o papilar (DENK y cols., 1973; MASUZAWA y cols., 1977; EJECKAM y cols., 1979; MOSHAKIS y cols., 1982; WAGENER y cols., 1981; SKINNER y cols., 1982).

En los tumores de células mucosas, el patrón de inmunotinción del antígeno carcinoembrionario ha sido heterogéneo. La tinción en el glicocálix generalmente se suele acompañar de una baja concentración de mucinas intracitoplásmicas, o de una ausencia de actividad secretora, cuando estos elementos celulares conforman estructuras glandulares.

Este hecho puede explicar la heterogeneidad de tinción encontrada en las glándulas de los adenocarcinomas gástricos, en comparación con la observadas en las de colon. (WAGENER y cols., 1981; SKINNER y cols., 1982).

En el carcinoma de células mucosas con patrón de crecimiento sólido, constituyendo pequeños nidos o conformando células con la típica imagen de células en anillo de sello se ha apreciado una intensa y prácticamente constante inmunotinción para el C.E.A. y nos ha venido a corroborar el hecho de que, estas células, a medida que incrementan su contenido en mucosubstancias intracitoplásmicas, disminuye su tinción para el antígeno carcinoembrionario, pudiendo servir este antígeno como método inmunohistoquímico para caracterizar los 4 tipos celulares que tienen descrito como variantes de la célula mucosa.

En nuestros carcinomas indiferenciados, la inconsistencia del patrón de inmunotinción que oscila entre una tinción intracitoplásmica y global de la totalidad celular hasta la ausencia total de inmunotinción que predomina en estos tumores, de acuerdo con los resultados de EJECKAM y cols. (1979), serían una muestra más de que la presencia de este antígeno, como en general de cualquier expresión fenotípica, es un carácter individual y de expresión heterogénea en un tumor dado.

Esta consistencia de resultados, coincidente con los hallazgos de DENK (1973), EJECKAM y cols. (1979) y SKINNER (1982), no se ve corroborada con una significación estadística que nos permitiese utilizar el antígeno como marcador de diferenciación mediante técnicas inmunohistoquímicas; no obstante, el hecho de no observarlo en la mucosa gástrico normal, sino exclusivamente en algunas porciones del glicocálix de escasas glándulas localizadas, por lo general en zonas de displasia o carcinoma, y que, en las glándulas que han sufrido me-

metaplasia intestinal, la tinción predomine en las localizadas en la inmediata vecindad al tumor o en las que muestran displasia, nos permite apoyar la tesis defendida por muchos del empleo de significado del C.E.A., desde el punto de vista inmunohistoquímico, como indicador de transformación neoplásica. (ISAACSON y LEVANN, 1976; DENK, y cols., 1973; SKINNER y WHITEHEAD, 1982, y SKINNER, 1981), y, aunque por su parte, TATSUTA y cols. (1980), estudiando las concentraciones de antígeno carcinoembrionario en el jugo gástrico del estómago de cuatro pacientes portadores de metaplasia intestinal, clamen por una consideración como cambio premaligno de la misma, nuestros hallazgos no permiten aseverar ni contrariar dicha afirmación, aunque, a nuestro modo de ver, la secreción y síntesis del C.E.A. se relacione más con cambios de índole metabólica que no se pueden dilucidar si son índice de daño en el mecanismo de proliferación y cinética celular normal o reflejan un cambio precoz neoplásico de dichas células (WURSTER y RAPP, 1979)

ALFA-FETOPROTEINA

Utilizada por nosotros como antígeno de expresión oncofetal, la Alfa-Fetoproteína únicamente ha estado presente en un 12% de nuestras neoplasias, y aparentemente, aunque no muestre una significación estadística, con una mayor tendencia a la presentación en los tumores que conforman estructuras glandulares y se asocian con cierto grado de secreción mucosa aunque, en los tumores de células en anillo de sello, lo constante ha sido la ausencia de inmunotinción.

Nuestros resultados, aunque inferiores en porcentajes a los reportados por otros autores (KODAMA y cols, 1982; SKINNER y WHITEHEAD, 1982), vienen a corroborar el hecho de que, al menos aparentemente, la producción de AFP por parte de los carcinomas gástricos no guarda relación con la diferenciación tumoral, al estar presente tanto en las áreas bien diferenciadas como en las pobremente diferenciadas, considerándola como un fenómeno de desrepresión genética asociada a la transformación neoplásica, puesto que ni en la mucosa vecina ni en áreas de metaplasia hemos podido constatar inmunotinción para esta alfa-1-glicoproteína, contrariamente a lo observado por SKINNER y WHITEHEAD (1982).

SUBUNIDAD BETA DE LA GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA

Positiva únicamente en un 15.5% de los casos y no mostrando relación con la diferenciación histológica tumoral, la subunidad Beta de la Gonadotrofina Coriónica Humana (β -HCG), se demuestra positiva en algunos tumores gástricos, al igual que en otros de la economía, sin necesidad de una coexistente diferenciación morfológica trofoblástica.

Aunque descrito el coriocarcinoma a nivel gástrico (MCKECHNIE y FECHNER, 1971; JINDRAK y cols., 1976; WURZEL y BROOKS, 1981 y SAIGO y cols., 1981), y en otros órganos de la esfera digestiva (PARK y REID, 1980), así como la presencia en carcinomas gástricos de cambios fo-

cales coriocarcinomatosos (MORI y cols. 1981), en nuestra serie, al igual que en la de otros autores, no pudimos encontrar cambios morfológicos que nos hiciesen pensar en un coriocarcinoma puesto que, ni las relaciones de las células tumorales positivas ni la morfología de éstas nos permiten hablar de modificaciones en este sentido, excepción hecha de la secreción de hormona.

Ya KODAMA y cols. (1981), y MORI y cols. (1982), aportan un 26% de positividad para la B-HCG en sus carcinomas de estómago, sin diferenciación trofoblástica, en las células tumorales: SKINNER y WHITEHEAD, la encuentran en el 55% de su serie, e ITO y TAHARA (1983), lo hacen en el 10.9% (18/164 casos).

Aunque la producción de gonadotrofinas parece ser originariamente una función de la placenta y glándula pituitaria, son cada día mayores los trabajos que indican una producción ectópica de las mismas por numerosos tumores, aunque pensamos que, la producción de estas hormonas por las neoplasias tiene un sentido de producción ectópica, ya que, a diferencia del C.E.A. o de la A.F.P., las líneas celulares que la producen no guardan relación embriológica con las células encargadas de la producción de gonadotrofinas, no debemos olvidar que, cualquier célula de la economía posee la totalidad de la carga genética necesaria para expresar la función o funciones - que le son propias y ajenas en un momento determinado y, aunque resulta interesante la hipótesis propuesta por MC MANUS y cols. (1976), como explicativa de la producción ectópica de esta hormona por neoplasias no trofoblásticas, desgraciadamente la metodología empleada por nosotros no nos autoriza a emitir un juicio ni sobre la misma ni sobre el mecanismo o la causa responsable de esta producción, excepción hecha de la constatación de su producción por células tumorales no trofoblásticas.

ALFA-1-ANTITRIPSINA

Esta enzima proteolítica, presente en el estómago en condiciones normales, localizada a nivel de los fondos glandulares mucosos, la hemos podido observar en un 21.3% de nuestros casos, que contrasta con el 83% aportado por KODAMA y cols. (1981), y el 60% de RAY y cols., (1982), para carcinoides (aunque con ausencia de tinción para los adenocarcinomas).

La elección de la A-1-AT para el estudio inmunohistoquímico de nuestra serie, se basó en la hipótesis de que, al estar presente en determinadas células gástricas e intestinales (GEBOES y cols., 1982), los tumores que conservasen una expresión fenotípica que recordase a dichos elementos permitirían especular sobre un posible fenómeno de diferenciación celular en las mismas.

De hecho, aunque en nuestra serie la Alfa-1-Antitripsina no se ha comprobado que guardase relación con los criterios de clasificación de Mulligan-Rember, que reconoce un tumor de células glandulares pilorocardiales, y Lauren, podemos apreciar que la mayor parte de los tumores que presentan positividad para la A-1-Antitripsina son tumores de células con fenómenos de secreción mucosa y que del total de tumores positivos, el 53.4% pertenezcan al tipo "Píloro-Cardial". de Mulligan, lo que nos orienta, aunque sin significación, en la hipótesis postulada, corroborada en parte por KITTAS y cols. (1982), quienes encuentran, sobre un total del 25% de tumores positivos para la A-1-AT en estómago y que, esta positividad parcialmente refleja la localización de

de esta enzima en el epitelio normal, al ser más frecuente en aquellos tumores localizados en el antro hecho que, dada la frecuente presentación a este nivel de nuestros tumores no hemos considerado, en nuestra serie

MURAMIDASA

Semejante en su significado a la Alfa-1 Antitripsina, esta enzima lisosomal, presenta en las glándulas gástricas no tumorales, localizada en los fondos glandulares. Se observó en el 28% de nuestros casos, el 60% de los cuales muestra caracter mucosecretor.

La muramidasa que pudo ser constatada en nuestros tumores se asoció estrechamente con la producción de mucosas con resultados simultáneos a los obtenidos por TAHARA y cols. (1982a), y, al igual que estos autores, en algunos de nuestros tumores hemos podido observar la coexistencia simultánea de argirofilia y en un caso, la presencia de células semejantes a las células de Paneth, en glándulas de un adenyocarcinoma, células cuya contrapartida presente en la mucosa intestinal normal, y gástrica metaplásica, han demostrado ser intensamente positivas para esta enzima (MASON y TAYLOR, 1975; MONTERO y ERLANDSEN, 1978; REITAMO y cols., 1979; HEIT y WEGMANN, 1980).

De acuerdo con ISAACSON (1982a) KITAS y cols., (1982), y TAHARA y cols (1982a), nos parece razonable

el asumir que, la muramidasa, así como las hormonas polipeptídicas, las mucosubstancias, las aminas biogénicas, son producto de un fenómeno de diferenciación celular dada la heterogeneidad de las manifestaciones observadas más que de un fenómeno de hibridación celular ocurrido durante el proceso de transformación neoplásica.

INMUNOGLOBULINA A

En nuestra serie, la existencia de inmunoglobulina A secretora en los elementos celulares tumorales se constató en el 43% de los tumores, con una significación estadísticamente demostrativa en relación con la diferenciación histológica y con los criterios de clasificación de Mulligan-Rember y Lauren.

La correlación entre el transporte intracelular de la Ig A (Ig A secretora), que está relacionado con la capacidad de síntesis del factor secretor, y la diferenciación tumoral ya había sido constatado por ROGNUM y cols. (1980) e ISAACSON (1982 a y b).

En la mucosa gástrica normal no hemos podido observar la presencia de Ig A secretora intracitoplásmica, y, de acuerdo con ISAACSON (1982a) y VALNES y cols., (1984), la existencia de reacción inflamatoria condiciona la aparición de inmunotinción para Ig A, en el istmo de las foveolas gástricas, en la mucosa metaplásica y en la mucosa displásica.

A este respecto, nuestros resultados que muestran dos patrones de inmunotinción nos hablan de que, puede haber una translocación de la Inmunoglobulina A hacia - las superficies lumenares en el epitelio de superficie y glándulas gástricas, cuando coexiste una infiltración por células plasmáticas productoras de dicha inmunoglobulina en la lámina propia, por difusión pasiva entre los intersticios celulares y también se ha podido demostrar un transporte o translocación intracitoplásmica, que suele coincidir con fenómenos displásicos o metaplásicos, indicativos, a nuestro modo de ver, no de una cierta inmadurez celular como propugnan VALNES y cols., (1984), sino de la capacidad de síntesis del componente secretor, como respuesta adaptativa de defensa pues, en estas condiciones, el pH del jugo gástrico se suele - elevar considerablemente (ISAACSON, 1982a).

Por nuestra parte, y sin que encontremos explicación para ello, encontramos positividad para la Inmunoglobulina A secretora en las células principales de algunos especímenes y no de forma constante, similar a la observada por VALNES y cols. (1984).

El patrón de inmunotinción observado en el carcinoma refleja el observado en la mucosa inflamada o metaplásica. La observación de transporte intracitoplásmico de la inmunoglobulina A secretora se relaciona con la diferenciación tumoral, y es, parece, independiente de la existencia en vecindad de un infiltrado inflamatorio rico en células plasmáticas productoras de esta inmunoglobulina; no es un patrón universalmente observado, sino que aparece como propiedad individualizada de algunas - glándulas o de algunas células, en el seno de glándulas neoplásicas, aunque también se ha podido observar, con

bastante menos frecuencia, en tumores sólidos más indiferenciados, lo que nos indica que, aunque no pueda ser empleada como marcador tumoral, desde el punto de vista inmunohistoquímico, la demostración de Inmunoglobulina A secretora intracitoplásmica, es índice de la conservación de la capacidad de síntesis del factor secretor, única forma posible demostrada (BIENENSTOCK y BEFUS, 1983), de translocación intracitoplásmica de esta inmunoglobulina, y, por consiguiente, índice indirecto de diferenciación tumoral (EJEKAN y cols., 1979; BROWN, 1980; ROGNUM y cols., 1980; ISAACSON, 1982; ROGNUM y cols., 1982).

También hemos podido observar la existencia de translocación pasiva (patrón membranoso) a través de los espacios intercelulares con reforzamiento inmunotintorial de los límites intercelulares, pero este hecho se relaciona ocasionalmente con glándulas tumorales en torno a los cuales se observan abundantes células plasmáticas productoras de dicha inmunoglobulina.

APORTACIONES DE LA MICROSCOPIA ELECTRONICA AL CONOCIMIENTO DEL CARCINOMA GASTRICO.

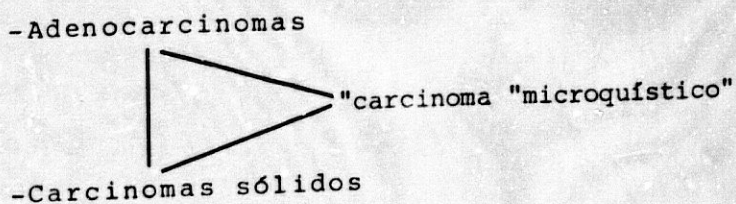
La imagen ultraestructural de los carcinomas estudiados tiende a la sobresimplificación de los criterios de diferenciación celular y a la observación aparentemente contradictoria de la heterogeneidad entre los diferentes elementos celulares, incluso dentro del mismo tumor.

Tres hechos resultan, a nuestro modo de ver, significativos en el estudio ultramicroscópico del carcinoma gástrico:

- El fenómeno secretor
- Las manifestaciones de diferenciación de la superficie celular
- El patrón de agregación o diferenciación estructural

De acuerdo exclusivamente con ellos, podríamos establecer una clasificación del carcinoma gástrico que recogería los siguientes grupos, al aplicar los criterios clásicos para establecer las clasificaciones en biopatología.

En virtud del patrón de agregación o diferenciación estructural:



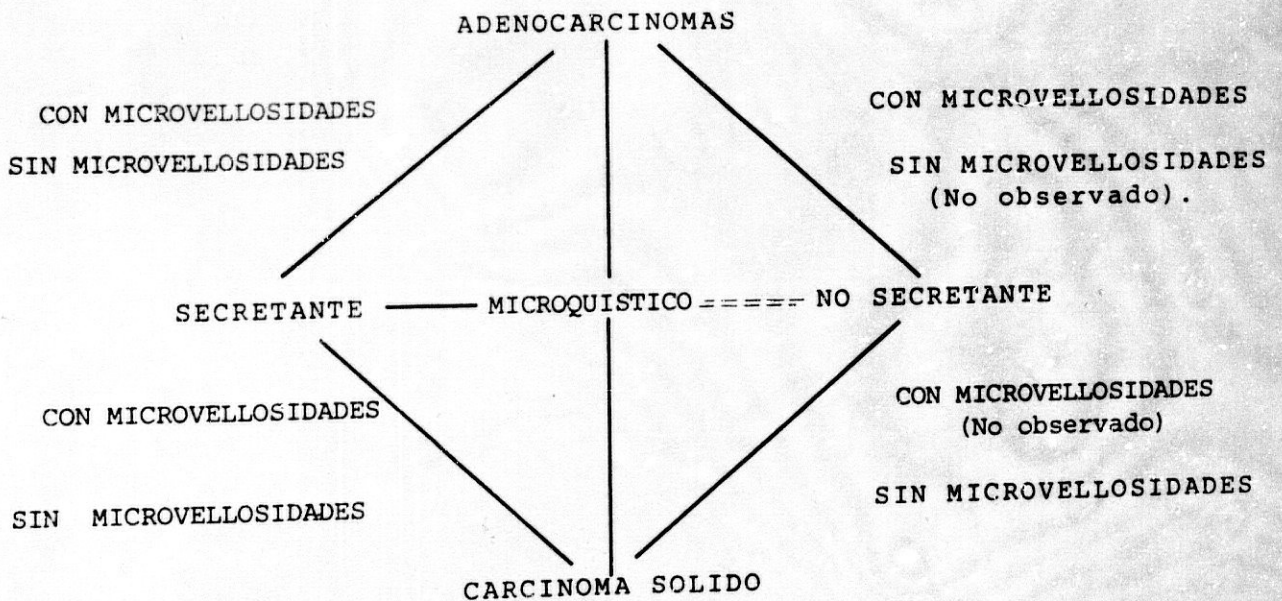
En relación al fenómeno de secreción:

- Secretores
- No secretores

En base a las manifestaciones apicales de diferenciación:

- con microvellosidades de eje filamentososo
- con microvellosidades sin eje filamentososo
- sin microvellosidades

Si estableciésemos criterios que permitiesen crear subclases mutuamente excluyentes y eliminando algunas, no observadas por nosotros en el presente estudio ultraestructural podemos crear el siguiente modelo:



Ya MING y cols. (1967) observan la presencia del fenómeno secretor en el 86% de su serie, caracterizándose por la variabilidad del número, tamaño y densidad de los gránulos mucosos. Así mismo, en la superficie libre de dichos elementos celulares de revestimiento, observa la frecuente presencia de microvillis, por lo general cortos y que, en uno de sus casos, se disponía constituyendo un auténtico ribete en cepillo, mientras que en otro adoptaban la misma morfología y distribución que las células foveolares, y llega a la conclusión de que, en mayor o menor grado, la mayor parte de los tumores, desde el punto de vista ultraestructural, parecen haber adquirido algún carácter de epitelio metaplásico, sobre todo en lo que se refiere a la existencia de los ejes filamentosos, intravellositarios con largas raíces intracitoplásmicas. (GOLDMAN y MING, 1968b; NEVALAINEN y JÄRVI, 1977).

Desde nuestro punto de vista, la existencia de estas imágenes, para algunos autores son indicativas de una "diferenciación intestinal" (HICKEY y SEILER, 1981), conjuntamente con criterios ultraestructurales que hacen pensar en una función secretora de estos mismos elementos celulares, nos habla de la existencia de fenómenos mixtos de diferencias entre elementos celulares cuya misión o expresión fenotípica se orienta hacia la secreción y elementos celulares que, tanto en el estómago como en otros órganos, muestran el carácter común del epitelio endodérmico (MARCUS y cols., 1979).

El hecho de la presencia de imágenes que recuerden al epitelio intestinal, como la mayoría de los autores observan no nos permite asociar una relación histogenética con el fenómeno metaplásico, al igual que,

su ausencia, tampoco permite aseverar lo contrario (Ming y cols., 1967; TEGLBJAERG, 1978), pero, a nuestro modo de ver, la existencia de este fenómeno es común en todo el tracto endodérmico tanto en su vertiente "benigna" (metaplasia intestinal) como en su aspecto maligno (carcinoma de "diferenciación intestinal"), y nos parece relacionado con el potencial de las células endodérmicas primitivas, de mostrar tendencia a la diferenciación intestinal cuando se hallan en contacto e interacción con estromas digestivos (MASUI, 1982), cuyas interrelaciones desconocemos y que, sería carácter común de todo el tracto digestivo.

Los tumores "sólidos" de nuestra serie, se podrían dividir, así mismo, en dos grandes grupos:

- Los tumores sólidos secretantes
- Los tumores sólidos no secretantes

En lo que respecta a los tumores sólidos secretantes, clásicamente recogidos bajo el término de carcinomas de células en anillo de sello, coincidimos con los estadios verificados por otros autores (YAMASHIRO y cols 1977; MURAYAMA y cols., 1983), en la heterogeneidad y variación de las características de los gránulos y, en la tendencia esbozada en ocasiones, más o menos conseguida, en otras a la asociación y constitución de estructuras glandulares "típicas" y en mayor o menor grado, al igual que el grupo anterior de los adenocarcinomas, la mezcla de fenómenos de diferenciación mixta en el seno del mismo tumor, e, incluso, del mismo elemento celular suele ser frecuente.

La expresión más inmadura de esta tendencia a la diferenciación endodermo-intestinal sería la formación de estructuras intracelulares a modo de microluces en el seno de los citoplasmas de células mucosas, hecho ya observado anteriormente en la literatura (KONDO y cols, 1970), y que, en base a sus hallazgos histoquímicos (TOKUMITSU y cols., 1978 y TATEMATSU y cols., 1983), consideran fenómenos de diferenciación "intestinal" de elementos celulares mucosecretores.

Dentro del grupo de tumores sólidos no secretantes, se conforman dos grandes subgrupos: el de los carcinoides, obviado en el presente estudio, y el de los carcinomas indiferenciados, cuyas características ultraestructurales no permiten aseverar su naturaleza gástrica, excepción hecha de que reúnen los criterios exigidos por nosotros para definirlos dentro de este grupo (vide supra).

EPILOGO

EPILOGO

A MODO DE HIPOTESIS.

Los estudios realizados y la bibliografía consultada, nos llevan a postular, a nivel gástrico, la existencia de dos líneas básicas de diferenciación (JASS, 1980; BARA y cols., 1981), en los procesos tumorales que asientan en este órgano.

- 1) Una de ellas, que consideramos común a todo el tracto endodermo-digestivo, tiende hacia la constitución de estructuras glandulares y/o papilares tumorales, que muestran propensión a sustituir o "reemplazar" al epitelio gástrico, desde su génesis, y, cuyos elementos celulares van a mostrar caracteres histoquímicos, enzimáticos, ultraestructurales, e inmunohistoquímicos que hacen pensar en que se trata de células intestinales más que gástricas.
- 2) La segunda línea de diferenciación, propia de la localización de estos tumores, sería la línea gástrica, con tendencia precoz, por parte de estas neoplasias, a destruir la mucosa en la que asienta, y, cuyas células van a mostrar en dife-

rente grado y proporción los distintos fenotipos de las diversas poblaciones celulares de la mucosa gástrica, principalmente en su comportamiento histoquímico e histoenzimático.

La existencia de formas intermedias no extraña, si analizamos detenidamente nuestros resultados a la luz de las experiencias de Masui (MASUI, 1982). Cuando este autor cultiva endodermo del área vitelina en presencia de mesénquimas digestivos, procedentes de diferentes órganos de otra especie animal, observa la existencia de una secuencia prácticamente constante que atañe a los fenómenos histoenzimáticos y ultraestructurales de diferenciación de estos elementos celulares endodérmicos.

En una primera fase, la mayoría de las células del endodermo del área vitelina adquieren actividad cisteíniliasa, indicativa de una diferenciación hacia parénquima del saco vitelino, hecho que ocurre al cultivar aisladamente estos elementos vitelinos, sin presencia de mesénquima.

Esta actividad, transitoria, decrece rápidamente y, en una segunda fase, se desarrolla una diferenciación temporal, mesénquima-específica, que lleva a estas células a presentar características enzimáticas y morfológicas simi-

lares a las que presentaría el órgano definitivo específico.

Por último, tras estas dos fases y, cuando los cultivos sobrepasan las tres semanas, aparece en los elementos celulares endodérmicos del área vitelina, actividades enzimáticas del tipo Fosfatasa Alcalina y alfa-glicerofosfato deshidrogenasa, que no pueden detectarse histoquímicamente en el endodermo del saco vitelino durante el desarrollo o cuando se cultiva el endodermo del área vitelina aisladamente. No obstante, cuando este autor cultiva dicho endodermo con mesénquimas de diferentes zonas del tracto digestivo, aunque sean de otra especie animal, no solo se objetivan estas actividades enzimáticas, propias del ribete en cepillo de las células intestinales, sino que se observan así mismo, la existencia de un ribete en cepillo, con microvellosidades y la existencia de células caliciformes, y no mostraba tendencia a variar cuando se recombinaban varios mesénquimas, lo que sugiere que el endodermo del área vitelina tiene una tendencia innata a diferenciarse hacia epitelio del tipo del intestino delgado, bajo el adecuado estímulo mesenquimal del tracto digestivo, aunque este estímulo es órgano independiente.

Aparentemente, esta tendencia innata de los precursores del epitelio endodérmico a la transformación hacia epitelio intestinal podría explicar la existencia de

imágenes morfo-funcionales, semejantes o "caricaturizantes" del epitelio intestinal en los carcinomas de diferentes órganos de la esfera digestiva (HICKEY y SEILER, 1981), y que no representarían sino diferentes estadios de diferenciación de un mismo proceso de "intestinalización".

Desde un punto de vista dinámico y con esta hipótesis, será fácil imaginar la existencia de formas de diferenciación mixta y de formas de diferenciación incompleta, que presentarían pues, distintas expresiones fenotípicas (RAPP y cols., 1979; BARA y cols., 1980; BARA y BURTIN, 1980, NARDELLI y cols., 1983; MING y cols., 1968, JASS, 1980; MA y cols., 1982; WANG y cols., 1983, BARA, 1981) sea cual sea la técnica de estudio empleada.

De modo análogo, la diferenciación órgano-específica se va a caracterizar por una expresión fenotípica múltiple y variada, existiendo así mismo, formas de diferenciación mixta y formas que, siguiendo la línea que aparentemente es común al epitelio endodermo-digestivo (MASUI, 1982), sea cual sea el órgano en que asienten, expresarán ambas líneas en una proporción inconstante, lo que explicaría la variabilidad existente, no solo entre diferentes tumores, sino en el seno de una misma neoformación (TATEMATSU y cols., 1980; HENSON, 1980).

CARCINOMA GASTRICO. HIPOTESIS

DIFERENCIACION	TIPO	
	INTESTINAL	GASTRICO
COMPLETA	METAPLASIA INTESTINAL COMPLETA	¿METAPLASIA ANTRAL?
INCOMPLETA	METAPLASIA INTESTINAL INCOMPLETA	¿?
ANOMALA	CARCINOMA ENDODERMICO COMUN O DE DIFERENCIACION INTESTINAL	ADENOCARCINOMA DE CELULAS MUCOSAS?
ATIPICA	CARCINOMA INTESTINAL POBREMENTE DIFERENCIADO	CARCINOMA GASTRICO DE CELULAS MUCOSAS?

DIFERENCIACION MIXTA

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El carcinoma gástrico continúa constituyendo en nuestro entorno un auténtico problema y reto al diagnóstico y terapéutica, alcanzando el diagnóstico en nuestra serie en un estadio de inoperabilidad en un 45.8% de todos los casos que poseen confirmación diagnóstica anatomopatológica.
2. Los datos epidemiológicos de incidencia y distribución por sexo y edad muestran:
 - 2.1. Predominio de presentación en varones (65.1%) sobre todo en aquellos casos intervenidos quirúrgicamente (68.5%), proporción que desciende en aquellos otros que alcanzan el diagnóstico en un estadio inoperable (61.1%).
 - 2.2. El pico máximo de incidencia aparece alrededor de la 6ª década de la vida (Edad media global: 60.73 ± 12.34) desplazándose hacia edades algo más avanzadas en los casos inoperables (62.71 ± 12.98).
 - 2.3. A medida que avanzamos en la edad de presentación, la frecuencia de aparición en varones y hembras tiende a igualarse e incluso llega a invertirse con un predominio en hembras por encima de los 75 años.
 - 2.4. En nuestra serie, el límite de edad de 65 años ha demostrado asociarse a un nivel significativo con los criterios de clasificación de Mulligan-Rember y Lauren ($p = 0.001$).
3. De los parámetros evaluados por nosotros y enfrentados con los criterios propuestos para clasificar el carcinoma gástrico por Lauren y Mulligan-Rember con vistas a establecer su relación con los diferentes tipos de carcinomas e indirectamente con la significación pronóstica, se ha comprobado que:

- 3.1. La diferencia histológica adeno-papilar con cohesividad evidente, el patrón de crecimiento expansivo, la existencia de infiltración inflamatoria como respuesta del huésped a la neoplasia, la necrosis tumoral, los estadios iniciales del sistema TNM modificado empleado por nosotros, y el transporte intracitoplásmico de IgA se asocian con aquellos grupos tumorales de ambas clasificaciones a los que se atribuye un mejor pronóstico y, por ende, una mayor supervivencia.
 - 3.2. Por el contrario, la diferenciación histológica hacia carcinomas sólidos o de baja cohesividad, el patrón de crecimiento infiltrante, la ausencia o escasez de respuesta inflamatoria o necrosis, la presencia de secreción intracitoplásmica de mucosustancias, la ausencia de transporte intracitoplásmico de IgA aún en presencia de translocación intercelular de esta inmunoglobulina, así como un estadio TNM modificado avanzado se asociaron significativamente con aquellas variantes tumorales a las que se atribuye un peor pronóstico.
4. En relación con el estudio y valoración histoquímica, se ha podido comprobar:
- 4.1. El fenómeno de secreción de mucosustancias a nivel intracitoplasmático, por parte de las células tumorales y no la clase específica de mucosustancia producida, es el que se asocia significativamente con los criterios exigidos en las diferentes clasificaciones del carcinoma gástrico, lo cual, nos lleva a postular que, el valor de la expresión de dicho carácter es intrínseco al proceso de transformación neoplásica, mientras que, el tipo de secreción, no sería sino la resultante del grado de diferenciación de un grupo celular concreto en un momento determinado de su biología.

- 4.2. La existencia de sialomucinas O-aciladas positivas con la secuencia PB/KOH/PAS en el material extracelular se ha acompañado en todo momento de la existencia de células tumorales positivas para dicha secuencia, lo que nos lleva a considerar que el fenómeno de acilación ocurre a nivel intracitoplásmico necesariamente.
- 4.3. La presencia de metaplasia intestinal con positividad para la secuencia del PB/KOH/PAS se ha mostrado totalmente independiente.
 - a) de la existencia o no de positividad para dicha secuencia en el tumor acompañante
 - b) del tipo de metaplasia intestinal
5. No hemos podido constatar, en nuestra serie, una asociación significativa entre el tipo de metaplasia intestinal y el carcinoma gástrico de células intestinales, considerando por nuestra parte, a la metaplasia intestinal en conjunto y a su variante incompleta, como un proceso dinámico que, bien puede llegar a ser el estadio final de un acontecimiento o ser la expresión de un fenómeno de inestabilidad celular que dará lugar a un cáncer ante la persistencia de un estímulo promotor dado.
6. Desde el punto de vista inmunohistoquímico hemos comprobado los hechos siguientes:
 - 6.1. El antígeno carcinoembrionario ha mostrado dos localizaciones básicas de tinción:
 - a) en la superficie del glicocalix de células tumorales, predominantemente en la variante de carcinoma de células intestinales
 - b) intracitoplásmica, en aquellos tumores de hábito mucosecre-

tor, aunque, no se ha evidenciado tinción en el contenido mucoso de las vacuolas intracelulares ni en el material mucoide extracelular.

- 6.2. El hecho de observar la positividad en el glicocalix celular y en los espacios intervacuolares intracitoplásmicos nos hace inclinarnos por la tesis que sostiene que el Antígeno Carcinoembrionario es una glicoproteína de superficie y no una sustancia mucoproteica destinada a la secreción.
- 6.3. Se ha evidenciado positividad para la Alfa-Fetoproteína en un 12% y para la subunidad Beta de la gonadotropina coriónica humana en un 15.5% de los casos de nuestra serie sin que en ambos antígenos se haya observado ninguna relación con la diferenciación ni el tipo tumoral, lo que nos lleva a considerar su producción por parte de las células neoplásicas como un mecanismo de desrepresión genética y de síntesis ectópica.
- 6.4. La Alfa-1-Antitripsina, aunque no guarda relación significativa con los criterios de Mulligan-Rember, que reconocen un tumor de células piloro-cardiales, lugar donde en condiciones normales se puede observar la presencia de la enzima, si hemos podido comprobar que, la mayor parte de los tumores (53,4%) que se presumen fenotípicamente pilorocardiales muestran positividad.
- 6.5. De modo similar, la positividad para la Muramidasa se objetivó en un 28% de los casos de nuestra serie, el 60% de los cuales mostró carácter mucosecretor de modo semejante al que presentan las células de los fondos glandulares que, en condiciones normales son positivas para la Lisozima.
- 6.6. El transporte intracitoplásmico de la Inmunoglobulina A es el único parámetro inmunohistoquímico de los empleados por nosotros que aparece asociado con los diferentes criterios

de clasificación y que se relaciona con el patron de diferenciación tumoral.

6.7. Hemos podido constatar que puede existir una translocación de la inmunoglobulina A por difusión pasiva entre los intersticios celulares hacia las superficies laminares cuando coexiste una infiltración por elementos inflamatorios plasmocitarios productores de IgA.

6.8. La capacidad de transporte intracitoplásmico de la IgA por parte de algunas células tumorales es una propiedad individual celular expresión de la madurez de una función presente en condiciones normales en otras zonas del tracto digestivo.

7. Del estudio ultraestructural de los carcinomas gástricos de la presente serie se derivan las siguientes conclusiones:

7.1. Los caracteres celulares y de agrupamiento a nivel ultraestructural nos hablan a favor de dos líneas básicas de diferenciación en estos tumores con la existencia de formas de diferenciación mixta, coincidente o concordante que parece indicar el origen a partir de un precursor común multipotencial.

7.2. La expresión por parte de algunos de estos tumores de caracteres comunes al epitelio intestinal maduro, a cierto tipo de metaplasia intestinal y a determinados tumores del tracto endodérmico, nos lleva a considerar la existencia de una línea de diferenciación común endodermo-digestiva con diferentes expresiones en su maduración y en la detención de su diferenciación.

7.3. La sobresimplificación de las imágenes ultraestructurales no hace sino resaltar la marcada heterogeneidad en la diferenciación celular de estos tumores.

8. Los fenómenos de diferenciación histológica, secreción variable de mucosubstancias, diferenciación argirófila, comportamiento inmunohistoquímico y caracteres celulares ultraestructurales de diferenciación, nos llevan a considerar que las células que dan origen al carcinoma gástrico presentan un evidente carácter multipotencial con una expresión fenotípica final altamente heterogénea.
9. La aproximación a la realidad biológica del carcinoma gástrico, en virtud de las restricciones impuestas al sistema actual de clasificaciones, por la prueba irrefutable de la heterogeneidad tumoral, pensamos que ha de hacerse mediante la valoración analítica de aquellos parámetros asociados significativamente con el proceso de transformación neoplásica y la elaboración del correspondiente modelo que adjudique a cada parámetro su valor real en virtud de su influencia en la supervivencia.
10. Los estudios enfocados hacia las expresiones fenomenológicas en el carcinoma gástrico y, en la biología neoplásica en general, si bien constituyen una ayuda para la valoración diagnóstica, pensamos que no han de sobrepasar el límite de la mera expresión de un carácter fenotípico, fruto de unas circunstancias especiales, la mayoría de las cuales nos son desconocidas en el momento actual, que inciden sobre una población celular en un determinado instante de su biología.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

ABELEV, G.I., PEROVA, S.D., KHRAMKOVA, N.I., POSTNIKOVA, K. Z.A., e IRLIN, I.S. (1963): Production of embryonal alfa-globulin by transplantable mouse hepatomas. Transplantation., 1:174.

ABT, A.B. y CARTER, S.L. (1976): Globet cell carcinoid of the appendix: An ultrastructural and histochemical study. Arch. Pathol. Lab. Med., 100: 301.

ARSLAN-PAGNINI, C. y BOZZOLA, L. (1981): Precancerous significance of colonic type intestinal metaplasia. Tumori, 67: 113.

ARSLAN-PAGNINI, C. y RUGGE, M. (1982): Gastric cancer: problems in histological diagnosis. Histopathology, 6: 391

ARSLAN-PAGNINI, C. y RUGGE, M. (1983): Gastric cancer: problems in histogenesis. Histopathology, 7: 699.

ATTARDI, B. y RUOSLAHTI, E. (1976): Foetoneonatal oestradiol-binding protein in mouse brain cytosol is alfa-foetoprotein. Nature, 263: 685.

AZZOPARDI, I.G. y POLLOCK, D.J. (1963): Argentaffin and argyrophil cells in gastric carcinoma.

J. Pathol. Bacteriol., 86: 443.

BAKER, B.L. (1964): Cell replacement in the stomach.

Gastroenterology, 46: 202.

BARA, J. y BURTIN, P. (1980): Mucus-associated gastrointestinal Antigens in transitional mucosa adjacent to human colonic adenocarcinomas: their "Fetal-type" association.

Europ. J. Cancer, 16: 1303.

BARA, J., HAMELIN, L., MARTIN, E. y BURTIN, P. (1981): Intestinal M3 Antigen, a marker for the intestinal-type differentiation of gastric carcinomas.

Int. J. Cancer., 28: 711.

BARA, J., LOISILLIER, F. y BURTIN, P. (1980): Antigens of gastric and intestinal mucous cells in human colonic tumours.

Br. J. Cancer, 41: 209.

BATTIFORA, H. (1975): Intracytoplasmic lumina in breast carcinoma. A helpful histopathologic feature.

Arch. Pathol., 99: 614.

BENITEZ BRIBIESCA, L., FREYRER, R., y DE LA VEGA, G. (1973): Alpha-1-antitrypsin in human mast cells: immunofluorescent localization.

Life Science, 13: 631.

BERG, J.W. (1958): Histological aspects of the relation between gastric adenomatous polyps and gastric cancer. Cancer, 11: 1149.

BERNARDES, P., SMADJA, M., RUEFF, B. y cols. (1971): - Presence de l'alpha-1-foetoprotéine sérique dans quatre cas de cancers digestifs primitifs autres que l'hépatome. Press. Méd., 79: 1585.

BERTALANFFY, F.D. (1963): Cell renewal in the gastrointestinal tract of man. Gastroenterology, 43: 472.

BIENENSTOCK, J. y BEFUS, A.D. (1983): Some thoughts on the biologic role of immunoglobulin A. Gastroenterology, 84: 178.

BLACK, M.M., FREEMAN, C., MORK, T., HARVEI, S., y CUTLER, S.J. (1971): Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinomas and their regional Lymph-nodes. Cancer, 27: 703-711.

BLACK, W.C. y HAFFNER; H.E. (1968): Diffuse hyperplasia of gastric argyrophil cells and multiple carcinoid tumors. A historical and ultrastructural study. Cancer, 21: 1080-1099.

BLOOM, W. y FAWCETT, D.W. (1978): Tratado de Histología, 7a edición, Edit. Labor, S.A., Barcelona, pp. 644.

BORRMANN, R. (1926): Citado por Lauren, 1965.

BOURREILLE, J., METAYER, P., SAUGER, F., MATRAY, F. y FONDIMARE (1970): Existence d'alpha foetoproteine au cours d'un cancer secondaire du foi d'origine gastrique. Presse Med., 78: 1277.

BRANDTZAEG, P. (1974): Mucosa and glandular distribution of immunoglobulin components. Immunohistochemistry with a cold ethanol-fixation technique. Inmunol., 26: 1101.

BRAUNSTEIN, G.D., VAITUKAITIS, J.L., CARBONE, P.P., y ROSS, G.T. (1973): Ectopic production of human chorionic gonadotrophin by neoplasms. Ann. Intern. Med., 78: 39

BROWN, W.R. (1980): Neoplastic human colon cells in - studies on the translocation of dimeric Ig A. Cancer, 45: 1234

BUCKLEY, C.H., FOX, H. (1979): An immunohistochemical study of the significance of H.C.G. secretion by large bowel adenocarcinomata. J. Clin. Pathol., 32: 368,

BURNS, J. (1975): Background staining and sensitivity of the unlabelled antibody-enzyme (PAP) method. Comparison with the peroxidase labelled antibody sandwich method - using formalin fixed paraffin embedded material. Histochemistry, 43: 291.

CAPELLA, C., EUSEBI, V., MANN, B. y AZZOPARDI, J.G. (1980): Endocrine differentiation in mucoid carcinoma of the breast. Histopathology, 4: 613.

CARRASCO DE LA PEÑA, J.L. (1982): El método estadístico en la investigación médica. Edit. Karpos, S.A., Madrid, pp. 167.

CHIO, L-F., y OON, C.J. (1979): Changes in serum alpha-1-Antitrypsin, alpha-1-acid glycoprotein and Beta-2-glycoprotein I in patients with malignant hepatocellular carcinoma. Cancer, 43: 596

CLARK, R.H. y BAKER, B.L. (1962): Effect of adrenalectomy on mitotic proliferation of gastric epithelium. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111: 311.

CLARK, R.H. y BAKER, B.L. (1963): Effect of hypophysectomy on mitotic proliferation in gastric epithelium. Amer. J. Physiol., 204: 1018.

CLARK, W.H., FROM, L., BERNARDINO, E.A. y MIHM, M.C. (1969):

The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin.

Cancer Res., 29: 705.

CLARKSON, B., OTA, K., OHKITA, T. y O'CONNOR, A. (1965): Kinetics of proliferation of cancer cells in neoplastic effusions in man.

Cancer, 18: 1189.

COOK, H.C. (1982): Neutral mucin content of gastric carcinomas as a diagnostic aid in the identification of secondary deposits.

Histopathology, 6: 591.

COOPER, P.H. y WARKEL, R.L. (1978): Ultrastructure of the goblet cell type of adenocarcinoid of the appendix.

Cancer, 42: 2687.

COOPER, M. y LIPKIN, M. (1973): Growth and development of normal and diseased gastrointestinal cells.

Digestion, 8: 191.

CORNET, A., BESCOT-LIVERSAC, J., GUILLAM, C., BOUSER, J. y TERRIS, G. (1964): Les mucopolysacarides de la muqueuse humaine. Etude histochimique et histoautoradiographique, réalisée avec le ^{35}S sulfate sur des fragments prélevés par biopsie. II. La muqueuse gastrique dans diverses conditions pathologiques.

Arch. Mal. Appar. Digest., 53: 385.

CORREA, P. (1982): Precursors of gastric and esophageal cancer.

Cancer, 50: 2554.

CORREA, P., CUELLO, C., OLIQUE, E. y cols. (1976): Gastric cancer in Colombia. Natural history of precursor lesions.

J. Natl. Cancer Inst., 57: 1027.

CUELLO, C., CORREA, P., ZARAMA, G., LOPEZ, J., MURRAY, D. y GORDILLO, G. (1979): Histopathology of gastric dysplasias. Correlations with gastric juice chemistry.

Am. J. Surg. Pathol., 3: 491

CULLING, C.F.A., REID, P.E., CLAY, M.G. y DUNN, W.L. (1974): The histochemical demonstration of o-acetylated sialic acid in gastrointestinal mucins. Their association with the potassium hydroxide-periodic acid-schiff effect.

J. Histochem. Cytochem., 22: 826.

CULLING, C.F.A., REID, P.E., BURTON, J.D. y DUNN, W.L., (1975): A histochemical method of differentiating lower gastrointestinal tract mucin from other mucins in primary or metastatic tumors.

J. Clin. Pathol., 28: 656.

CULLING, C.F.A., REID, P.E. y WOTH, A.W. (1981): Carbohydrate markers in the lower gastro-intestinal tract.

Meth. Achiev. Exp. Pathol., 10: 73.

DAWSON, P.A. y FILIPE, M.J. (1976): An ultrastructural and histochemical study of the mucous membrane adjacent to and remote from carcinoma of the colon. Cancer 37: 2388.

DENK, H., TAPPEINER, G., DAVIDOVITS, A., y HOLZNER, J.H. (1973): The carcinoembryonic antigen (CEA) in carcinomata of the stomach. Virchows Arch. Pathol. Anat. Histol., 360: 339.

DESHNER, E.E., WINAWER, S.J. y LIPKIN, N. (1972): Patterns of nucleic acid and protein synthesis in normal human gastric mucosa and atrophic gastritis. J.Natl. Cancer Inst., 48: 1567.

EJECKAM, G.C., HUANG, S.N., Mc CAUGHEY, W.T.E. y GOLD, P. (1979): Immunohistopathologic study on carcinoembryonic antigen (CEA)- Like material and immunoglobulin A in gastric malignancies. Cancer 44: 1606

EKER, R. y EFSKIND, J. (1952): Investigations on the intramural spread of gastric carcinoma. Acta path. et microbiol. scandinav. 30: 371.

EKER, R. y EFSKIND, J. (1960): The pathology and prognosis of gastric carcinoma. Based on 1314 partially and totally resected cases. Acta Chir. Scandinav. Suppl. 264: 1.

ELLIS, D.J., SPEIRS, C., KINGSTON, R.D. BROOK, V.C., -

LEONARD, J. y DYKES, P.W. (1978): Carcinoembryonic antigen levels in advanced gastric carcinoma.

Cancer, 42: 623

EUSEBI, V. y AZZOPARDI, J.C. (1980): Lobular endocrine neoplasia in fibroadenoma of the breast.

Histopathology, 4: 413.

FARINI, R., GIOACCHINO, L., FARINATI, F., DIMARIO, F., SCALABRIN, F., MAZZUCATO, B., CECCHETTO, A. y NACCARATO, F. (1981): Epithelial dysplasia in endoscopic gastric mucosal biopsies.

Tumori, 67: 589.

FEINSTEIN, A.R. (1963): Boolean algebra and clinical taxonomy. Analytic synthesis of the general spectrum of a human disease.

New Eng. J. Med., 269: 929.

FILIPE, M.I. y BRANFOOT, A.C. (1974): Abnormal patterns of mucus secretion in apparently normal mucosa of large intestine with carcinoma.

Cancer, 34: 282.

FORSSMANN, W.G., ORCI, L., PICTET, R., RENOLD, A.E. y ROUILLER, C. (1969): The endocrine cells in the epithelium of the gastrointestinal mucosa of the rat. An electron microscope study.

J. Cell. Biol., 40: 692.

FUJITA, S. (1978): Biology of early gastric carcinoma. Path. Res. Pract., 163: 297.

GAD, A. (1969): A histochemical study of human alimentary tract mucosubstances in health and disease I. Normal and tumours.

Br. J. Cancer, 23: 52.

GAILANI, S., MING CHU, T., NUSSBAUM, A., OSTRANDER, M. y CHRISTOFF, N. (1976): Human chorionic gonadotrophins (HCG) in non-trophoblastic neoplasms. Assessment of abnormalities of HCG and CEA in bronchogenic and digestive neoplasms.

Cancer, 38: 1684.

GEBOES, K., RAY, M.B., RUTGEERTS, P., CALLEA, F., DESMET, V.J., y VANTAPPEN, G. (1982): Morphological identification of alpha-1-antitrypsin in the human small intestine. Histopathology, 6: 55.

GIMENEZ-MAS, J.A., VERA, J.J., RUIZ, J.M. y NAVARRO, C., (1980a): Carcinoma gástrico: Revisión anatomopatológica de 182 casos, según la clasificación de Mulligan y Rember. Rev. Esp. Enf. Ap. Diges., 17: 269.

GIMENEZ-MAS, J.A., FERRER, A., TRUEBA, G. y BALLESTIN, C. (1980b): Carcinoma gástrico: Patrones morfológicos de valor pronóstico.

Rev. Esp. Enf. Ap. Diges., 58: 379.

GLASS, G.B.J. y PITCHUMONI, C.S. (1975): Atrophic gastritis. Structural and ultrastructural alterations, extroli-

tive cytology and enzyme cytochemistry and histochemistry, proliferation kinetics, immunological derangements and other causes, and clinical associations and sequelae.

Human Pathol., 6: 219.

GO, V.L.W. (1976): Carcinoembryonic antigen. Clinical - application.

Cancer, 37: 562.

GOLD, P. (1967): Circulating antibodies against carcinoembryonic antigens of the human digestive system.

Cancer, 20: 1663.

GOLD, P., COLD, M. y FREEMAN, S.O. (1968): Cellular location of carcinoembryonic antigens of the human digestive system.

Cancer Res., 28: 1331.

GOLD, P. y FREEDMAN, S.O. (1965): Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system.

J. Exp. Med., 122: 467

GOLDBERG, S.L., y TOKER, C. (1976): Composite tumor of small intestine.

Mt. Sinai, J. Med., 43: 153.

GOLDMAN, H. y MING, S.C. (1968a): Mucins in normal and neoplastic gastrointestinal epithelium.

Arch. Pathol., 85: 580.

GOLDMAN, H. y MING, S.C. (1968b): Fine structure of intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the human stomach. Lab. Invest., 18: 203.

GOLDSTEIN, D.P. (1976): Corionic gonadotropin. Cancer, 38: 453.

GOLDSTEIN, D.P., KOSAKA, T.S. y SKARIMA, A.T. (1974): The clinical application of a specific radioimmunoassay for human chorionic gonadotrophin in trophoblastic and non trophoblastic tumors. Surg. Gynecol. Obstet., 138: 747.

GOSSET, A. y MASSON, P. (1912): Cancer intestinal de l'estomac. Presse Med., 20: 225.

GRAF, N., FISCHER, A.B., HASTRUP, N. y PCULSEN, C.O. (1981): Mucosal changes of the Billroth II resected stomach. A follow-up study of patients resected for duodenal ulcer, with special reference to gastritis, atypia and cancer. Acta Path. Microbiol. Scand. A., 89: 227.

GRAHAM, R.C., Jr. y KARNOVSKY, M.J. (1966): The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney: ultrastructural cytochemistry by a new technique. J. Histochem. Cytochem., 14: 291.

GRIMELIUS, L. (1968): A silver nitrate stain for alpha-2-cells in human pancreatic islets.

Acta Soc. Med. Upsal., 73: 243.

GRUNDMANN, E. (1983): Classification and clinical consequences of precancerous lesions in the digestive and respiratory tracts.

Acta Pathol. Jpn., 33: 195.

GRUNDMANN, E. y SCHLAKE, W. (1982): Histological classification of gastric cancer from initial to advanced stages.

Path. Res. Pract. 173: 260.

GUPTA, P., FROST, J.K., GEDDES, S., ARACIL, B. y DAVIDOVSKI, F. (1979): Morphological identification of alpha-1-antitrypsin in pulmonary macrophages.

Hum. Pathol. 10: 345.

GYORKEY, F., MIN, K.W., KRISKO, I. y GYORKEY, P (1975): The usefulness of electron microscopy in the diagnosis of human tumors.

Human Pathol. 6: 421.

HAKKINEN, I., JARVI, O. y GRONROOS, J. (1968): Sulphoglycoprotein antigens in the human alimentary canal and gastric cancer. An immunohistological study.

Intern. J. Cancer, 3: 572.

HARRIS, C., PRIMACK, A., y COHEN, M.H. (1974): Elevated antitrypsin serum levels in lung cancer patients. Cancer, 34: 280.

HARRIS, M., VASUDEV, K.S., ANFIELD, C., WELLS, S. (1978a): Mucin-producing carcinomas of the breast: ultrastructural observations. Histopathology, 2: 177.

HARRIS, M., WELLS, S., VASUDEN, K.S. (1978b): Primary signet ring cells carcinomas of the breast: ultrastructural observations. Histopathology, 2: 177.

HATTORI, T. y FUJITA, S. (1979): Tr³H-thymidine autoradiographic study on histogenesis and spreading of intestinal metaplasia in human stomach. Pathol. Res. Pract., 164: 224.

HATTORI, T., HELPAP, B. y GEDIGK, P. (1982): Regeneration of endocrine cells in the stomach. Virchows Arch. (Cell. Pathol.), 38: 283.

HEILMAN, K.L. y HOPKER, W.W. (1979): Loss of differentiation in intestinal metaplasia in cancerous stomachs. A comparative morphologic study. Pathol. Res. Pract., 164: 249.

HEITZ, P.U. y WEGMANN, W. (1980): Identification of neoplastic Paneth cells in an adenocarcinoma of the stomach using Lysozyme as a marker, and Electron microscopy. Virchows Arch. A (Path. Anat. and Histol.), 386: 107.

HENSON, D.R. (1982): Heterogeneity in tumors. Arch. Pathol. Lab. Med., 106: 597-598.

HESS, R. (1956): Early cancer of the stomach. Gastroenterologia, 86: 365.

HEYDERMAN, E. (1979): Immunoperoxidase techniques in histopathology: applications, methods and controls. J. Clin. Pathol., 32: 971.

HICKEY, W.F. y SEILER, M.W. (1981): Ultrastructural markers of colonic Adenocarcinoma. Cancer, 47: 140-145.

HOLMES, E.J. (1966): Morphogenesis of gastric adenomatous polyps. Transformation to invasive carcinoma of intestinal type. Cancer, 19: 794.

HOLYOKE, E.D., CHU, T.M. y MURPHY, G.P. (1975): CEA as a monitor of gastrointestinal malignancy. Cancer, 35: 830

HUNT, T.E. (1958): Regeneration of the gastric mucosa in the rat.

Anat. Rec., 131: 193.

HUNT, T.E. y HUNT, E.A. (1962): Radioautographic study of proliferation in the stomach of the rat using Thymidine- H^3 and compound 48/80.

Anat. Rec. 142: 505.

ICHIKI, A.T., KRAUSS, S., ISRAELSEN, K.L., SONODA, T. y COLLMANN, I.R. (1981): Sequential carcinoembryonic antigen levels: a predictor of response and relapse in combination chemotherapy of advanced gastrointestinal cancer.

Oncology, 38: 27

IIDA, F. y KUSAMA, J. (1982): Gastric carcinoma and intestinal metaplasia. Significance of types of Intestinal Metaplasia upon development of gastric carcinoma. Cancer, 50: 2854.

IIDA, F., MURATA, F. y NAGATA, T. (1978): Histochemical studies of mucosubstances in metaplastic epithelium of the stomach with special reference to the development of intestinal metaplasia. Histochemistry, 56: 229.

IMAI, T., KUBO, T., MATANABE, H. (1971): Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma.

J. Natl. Cancer Inst., 47: 179

INOKUCHI, K., INUTSUKA, S., FURUSAWA, M., SOEJIMA, K. y IKEDA, T. (1967): Stromal reaction around tumor and metastasis and prognosis after curative gastrectomy for carcinoma of the stomach.

Cancer, 20: 1924

ISAACSON, P. (1982a): Immunoperoxidase study of the secretory immunoglobulin system and Lysozyme in normal and diseased gastric mucosa.

Gut, 23: 578

ISAACSON, P. (1982b): Immunoperoxidase study of the secretory immunoglobulin system in colonic neoplasia.

J. Clin. Pathol., 34: 14.

ISAACSON, P. y LE VANN, H.P. (1976): The demonstration of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma and colonic polyps using an immunoperoxidase technique.

Cancer, 38: 1348

ITO, H, y TAHARA, E. (1983): Human chorionic gonadotrophin in human gastric carcinoma. A retrospective immunohistochemical study.

Acta Pathol. Jpn., 33: 287.

JARVI, O. y LAUREN, P. (1951): On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer.

Acta Pathol. Microbiol. Scand., 29: 26.

JASS, J.R. (1980): Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma.

J. Clin. Pathol. 33: 801.

JASS, J.R. (1983): A classification of gastric dysplasia.

Histopathology, 7: 181.

JASS, J.R. y FILIPE, M.I. (1979): A variant of intestinal metaplasia associated with gastric carcinoma: a histochemical study.

Histopathology, 3: 191

JASS, J.R. y FILIPE, M.I. (1980): Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach.

Histopathology, 4: 271.

JINDRAK, K., BOCHETTO, J.F. y ALPERT, L.J. (1976): Primary gastric choriocarcinoma: case report with review of world literature.

Hum. Pathol., 7: 595

KAPUR, S.P. (1982): An ultrastructural and cytochemical study of enteroendocrine cells of the pyloric antrum in the Gerbil, *Meriones unguiculatus*.

Acta Anat., 112: 220

KENNEDY, B.J. (1970): TNM classification for stomach cancer.

Cancer, 26: 971

KIRKPATROCH, A.M. y NAKAMURA, R.M. (1981): Alpha-fetoprotein. Laboratory procedures and clinical applications.

Masson Publishing, Inc., U.S.A., pp. 1-3.

KITTAS, C., ARONI, K., KOTSIS, L. y PAPANIMITRIOU, S. (1982): Distribution of Lysozyme, A1-Antychymotrypsin and A1-Antitrypsin in adenocarcinomas of the stomach and large intestine. A immunohistochemical study.

Virchows Arch. (Pathol. Anat.), 398: 139.

KLARFELD, J. y RESNICK, G. (1979): Gastric remnant - carcinoma.

Cancer, 44: 1129.

KLEIN, H.Z. (1974): Mucinous carcinoid of the appendix.

Cancer, 33: 770.

KLOCKARS, M. y REITAMO, S. (1975): Tissue demonstration of Lysozyme in man.

J. Histochem. Cytochem., 23: 932.

KODAMA, T., KAMEYA, T., HIROTA, T., SHIMOSATO, Y., OHKURA, H., MUKOJIMA, T. y KITAOKA, H. (1981): Production of Alpha-Fetoprotein, normal serum proteins, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: histologic and immunohistochemical analyses of 35 cases.

Cancer, 48: 1647.

KODAMA, Y., INOKUCHI, K., SOEJIMA, K., MATSUSAKA, T. y OKAMURA (1983): Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. Superficially spreading and penetrating growth types.
Cancer, 51: 320.

KOJ, A., REGOECZI, E., TOWER, C.J., LEVILLE, R. y GAULDIE, J. (1978): Synthesis of anti-trombin III and alpha-1-antitrypsin by perfused rat liver.
Bioch. Bioph. Acta., 539: 496.

KONDO, K., TAMURA, H. y TANIGUCHI, H. (1970): Intracellular microcyst in gastric cancer cells.
J. Electron. Microsc., 19: 41.

KUBO, T. y WATANABE, H. (1971): Neoplastic argentaffin cells in gastric and intestinal carcinomas.
Cancer, 27: 447.

LAITIO, M. y TERHO, T. (1980): Glycoconjugates of normal and metaplastic mucosa and carcinoma of the stomach.
Path. Res. Pract., 170: 357.

LAMMERTON, L.F. (1973): Tumor cell kinetics.
Brit. Med. Bull., 29: 23.

LAUREN, P. (1965): The two histologic main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type - carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification.
Acta Pathol. Microbiol. Scand., 64: 31.

LILLIBRIDGE, C.B. (1964): The fine structure of normal human gastric mucosa.

Gastroenterology, 47: 269.

LINDGREN, J. (1980): Carcinoembryonic antigen in fetal tissues and in maternal serum.

Acta path. microbiol. Scand. Sect. A., 88: 49.

LIPKIN, M. (1974): Phase 1 and phase 2 proliferative lesions of colonic epithelial cells in diseases leading to colonic cancer.

Cancer, 34: 878.

LIPKIN, M., SHERLOCK, P., y BELL, B. (1962): Cell proliferation kinetics in human gastrointestinal mucosa.

J. Clin. Invest. 41, 1380.

LIPKIN, M., SHERLOCK, P. y BELL, B. (1963): Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man.

II, cell renewal in stomach, ileum, colon and rectum.

Gastroenterology, 45: 721.

LITINSKY, C.M., y RIDDELL, R.H. (1981): Patterns of mucin secretion in neoplastic and non-neoplastic diseases of the colon.

Hum. Pathol., 12: 923.

MA, J., DE BOER, W. GR. M., y NAYMAN, J. (1982): Intestinal mucinous substances in gastric intestinal metaplasia

and carcinoma studied by immunofluorescence.
Cancer, 49: 1664.

Mc INTIRE, K.R., WALDEMANN, T.A., MOERTEL, C.G., GO,
V.L. (1975): Serum alpha fetoprotein in patients with
neoplasm of the gastrointestinal tract.
Cancer Res., 35: 991.

Mc KECHNIE, J.C. y FECHNER, R.E. (1971): Choriocarci-
noma and adenocarcinoma of the esophagus with gonado-
trophin secretion.
Cancer, 27: 694.

Mc MANUS, L.M., NAUGHTON, M.A., y MARTINEZ-HERNANDEZ,
A. (1978): Human chorionic gonadotrophin in human neo-
plastic cells.
Cancer Res., 36: 3476.

MARCHE, C. y GANTER, P. (1972): Caracteres histochemi-
ques des mucines épitheliales dans la metaplasie intes-
tinale de l'estomac.
Ann. Anat. Pathol., 17: 379.

MARCUS, P.B., MARTIN, J.H., GREEN, R.H. y KROUSE, M.A.
(1979): Glycocalyceal bodies and microvillous core roo-
tlets.
Arch. Pathol. Lab. Med., 103: 89.

MARGNI, R.A. (1982): Inmunología e inmuoquímica. Fundamentos. Edit. Panamericana, 3ª Edición, Buenos Aires, pp. 87.

MARTIN Jr., E.W., KIBBEY, W.E., DI VECCHIA, L., ANDERSON, G., CATALANO, P. y MINTON, J.P. (1976): Carcinoembryonic antigen. Clinical and historical aspects. Cancer, 37: 62.

MARTIN Jr., E.W., JAMES, K.K., HURTUBISE, P.E., CATALANO, P. y MINTON, J.P. (1977): The use of CEA as an early indicator for gastrointestinal tumor recurrence and second-look procedures. Cancer, 39: 440.

MASON, D.Y. y TAILOR, C.R. (1975): The distribution of muramidase (Lysozyme) in human tissues. J. Clin. Pathol., 28: 124.

MASSON, P. (1923): Citado por Mulligan (1972).

MASUI, T. (1982): Intestinalization of the area-vitellina endoderm cultured in association with digestive tract mesenchymes. J. Embryol. Exp. Morphol., 77: 117.

MASUZAWA, M., LEE, P.K., KAMADA, T., AKEYAMA, T., ABE, H., SHIMANO, T., MORI, T., MORINO, H. y ISHIGURO, S. (1977): Carcinoembryonic antigen, alpha-foetoprotein and carcino-placental alkaline phosphatase in gastric carcinoma metastat. to the liver. Cancer, 39: 1175.

MATSUKURA, N., SUZUKI, K., KAWACHI, T., AOYAGI, M., SUGIMURA, T., KITAOKA, H., NUMAJIRI, H., SHIROTA, A., ITABASHI M., HIROTA, T. (1980): Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomach and relation of complete and incomplete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinomas.
J. Natl. Cancer Inst., 65: 231.

MATSUYAMA, M. y SUZUKY, H. (1970): Diferentiation of immature mucous cells into parietal, argyrophil and chief cells in stomach grafts.
Science, 169: 385.

MEHLMAN, D.J., BULKLEY, B.H., WIERNIK, P.H., (1971): Serum alpha-1-fetoglobulin with gastric and prostatic carcinomas.
N. Engl. J. Med., 285: 1060.

MESSIER, B. (1960): Radioautographic evidence for the renewal of the mucous cells in the gastric mucosa of the rat.
Anat. Rec., 136: 242.

MESSIER, B. y LEBLOND, C.P. (1960): Cell proliferation and migration as revealed bu radioautography after injection of thymidine- H^3 into mate rats and mice.
Am. J. Anat., 106: 247.

MING, S.G. (1977): Gastric carcinoma. A pathobiological classification.
Cancer, 39: 2475.

MING, S.C. y GOI MAN, H. (1965): Gastric polyps. A histogenetic classification and its relation to carcinoma. Cancer, 18: 721.

MING, S.G., GOLDMAN, H. y FREIMAN, D.G. (1967): Intestinal metaplasia and histogenesis of carcinoma in human stomach. Light and Electron Microscopic Study. Cancer, 20: 1418.

MOERTEL, C.G., MITTELMAN, J.A., BAKEMEIER, R.F., ENGSTROM, P. y HANLEY, J. (1976): Sequential and combination chemotherapy of advanced gastric cancer. Cancer, 38: 678.

MONTERO, C. y ERLANDSEN, S.L. (1978): Immunocytochemical and histochemical studies on intestinal epithelial cells producing both Lysozyme and mucosubstance. Anat. Rec. 190: 127.

MONTERO, C., y SEGURA, D.I. (1980): Retrospective histochemical study of mucosubstances in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. Histopathology, 4: 281.

MONTPLAISIR, S., RABIN, B., PELLETIER, M., ROSE, N.R. y ALPERT, E. (1973): Alpha-1-fetoprotein content of gastric carcinoma and hepatic metastases. Am. J. Dig. Dis., 18: 416.

MONROE, L.S., BOUGHTON, G.A. y SOMMERS, S.C. (1964):
The asociation of gastric epithelial hyperplasia and
cancer.

Gastroenterology, 46: 267.

MORI, H., SOEDA, O., KAMANO, T., TSUNEKAWA, K., UEDA,
N., YOSHIDA, A. y FUKUNISHI, R. (1982): Choriocarcino-
matous change with Immunocytochemically HCG-Positive
cells in the gastric carcinoma of the males.

Virchows Arch. (Pathol. Anat) 396: 141.

MORSON, B.C. (1955): Carcinoma arising from areas of
intestinal metaplasia in the gastric mucosa.

Brit. H. Cancer, 9: 377.

MORSON, B.C., SOBIN, L.H., GRUNDMANN, E., JOHANSEN, A.,
NAGAYO, T. y SERCK-HANSEN, A. (1980): Precancerous con-
ditions and epithelial dysplasia in the stomach.

J.Clin. Pathol. 33: 711.

MOSHAKIS, V., ORMEROD, M.G., WESTWOOD, J.H., IMRIE, S., y
NEVILLE, M.M. (1982): The site of binding of anti-CEA anti-
bodies to tumour CEA in vivo: an immunocytochemical and
autoradiographic approach.

Br. J. Cancer: 46, 18.

MOUTINHO-RIBEIRO, M., SARMENTO, J.A., SOBRINHO SIMOES,
M.A. y BASTOS, J. (1981): Prognostic significance of
Lauren and Ming classifications and other Pathologic pa-
rameters in gastric carcinomas.

Cancer, 47: 780.

MUGGIA, F.M., ROSEN, S.W., WEINTRAUB, B.D., y HANSEN, H.H. (1975): Ectopic placental proteins in non trophoblastic tumors. Serial measurements following chemotherapy.

Cancer, 36: 1327.

MUKAY, K., y ROSAI, J. (1981): Application of immunoperoxidase techniques in surgical Pathology. En: Progress in surgical Pathology. vol. 1. Edit. por Fenoglio C.M. y Wolff., M., Masson, S.A., Nueva York, pp. 15.

MULLIGAN, R.M. (1972): Histogenesis and biologic behavior of gastric carcinoma.

Pathology Annual, 7: 349.

MULLIGAN, R.M., y REMBER, R.R. (1954): Histogenesis and biologic behavior of gastric carcinoma.

A.M.A. Arch. Path., 58: 1.

MURAKAMI, T. (1971): Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. Citado por Fujita, S. (1978).

MURAKAMI, T., CHIN, Y., WATANABE, H., HIRAFUKU, I., TASHIRO, K., SAGAWA, F., TANAKA, T., SUGIMURA, T., y KUBOTA, K.A. (1959): Citado por Lauren, 1965.

MURAYAMA, H., IMAI, T., y KICHUCKI, M. (1983): Solid carcinomas of the stomach. A combined histochemical, light and electron microscopic study.

Cancer, 51: 1673.

MURAYAMA, H., KAMIO, A., IMAI, T., y KIKUCHI, M. (1982): Gastric carcinoma with psammomatous calcification: Report of a case, with reference to calculogen s. Cancer, 49: 788.

NAGAYO, T. (1974): Histology and histogenesis of early gastric carcinomas with flat mucosal elevations. Acta Path. jap., 24: 249.

NARDELLI, J., BARA, J., ROSA, B., y BURTIN, P. (1983): Intestinal metaplasia and carcinomas of the human stomach. An immunohistological study. J. Histochem. Cytochem., 31: 366.

NEVALAINEN, T.J., y JARVI, O.H. (1977): Ultrastructure of intestinal and diffuse type gastric carcinoma. J. Pathol., 122: 129.

NORGAARD-PEDERSEN (1976): Human alpha-fetoprotein. A review of recent methodological and clinical studies. Scand. J. Immunol., 5, Supp. 4: 1.

O'BRIEN, M., ZAMCHECK, N., BURKE, B., KIRKHAM, S.E., SARAVIS, C., GOTTLIEB, L.S. (1981): Immunocytochemical localization of carcinoembryonic antigen in benign and malignant colorectal tissues. Assessment of diagnostic value. Am. J. Clin. Pathol., 75: 283.

OKADA, M., KOJIMA, S., MURAKAMI, M., FUCHIGAMI, T., YAO, T., OMAE, T., e IWASHITA, A. (1983): Human gastric carcinoma: Prognosis in relation to macroscopic and microscopic features of the primary tumor.
J. Natl. Cancer Inst., 71: 275.

PAPAPETROU, P.D., SAKARELOU, N.P., BRAOUZI, H. y FESSAS, P. (1980): Ectopic production of human Chorionic Gonadotrophin (hCG) by neoplasm: The value of measurements of immunoreactive hCG in the urine as a screening procedure.
Cancer, 45: 2583.

PARK, C.H. y REID, J.D. (1980): Adenocarcinoma of the colon with Choriocarcinoma in its metastases.
Cancer, 46: 570.

PARKS, T.G. (1970): Malignant carcinoid and adenocarcinoma of the stomach.
Brit. J. Surg., 57: 377.

RAPP, W., WINDISCH, M., PESCHKE, P. y WURSTER, K. (1979): Purification of Human Intestinal Globet Cell Antigen (GOA), its immunohistological demonstration in the Intestine and in mucus producing gastrointestinal adenocarcinomas.
Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol., 382: 163.

RAVRY, M., MOERTEL, C.G., SCHUTT, A.J., y GO, V.L.W. (1974): Usefulness of serial serum carcinoembryonic antigen (CEA) determinations during anticancer therapy on -

long-term follow up of gastrointestinal carcinoma.
Cancer, 34: 1230.

RAY, M.B., DESMET, V.J., y GEPTS, W. (1977): Alpha-1-antitrypsin immunoreactivity in islet cells of adult human pancreas.
Cell. Tissue Res. 185: 63.

RAY, M.B., GEBOES, K., CALLEA, G., y DESMET, V.J. (1982): Alpha-1-antitrypsin immunoreactivity in gastric carcinoid.
Histopathology, 6, 289.

REITAMO, S., REITAMO, J.J., SIPPONEN, P., y KLOCKARS, M. (1979): The distribution of Lysozyme in human gastric mucosain inflammatory and neoplastic disorders.
Acta Path. Microbiol. Scand. Sect., A, 87: 451.

REYNOLDS, E.S. (1963): The use of lead citrate at high pH as electron opaque stain in electron microscopy.
J. Cell. Biol. 17: 208.

RICH, S., PRESANT, C.A., MEYER, J., STEVENS, S.C., y CARR, D. (1979): Human chorionic gonadotropin and malignant mesothelioma.
Cancer, 43: 1457.

ROGNUM, T.O., BRANDTZAEG, P., ØRJASAETER, H., ELGJO, K. y HOGNESTAD, J. (1980): Immunohistochemical study of secretory component, secretory Ig A and Carcinoembryonic Antigen in large bowel carcinomas.
Path. Res. Pract. 170 :126.

ROGNUM, T.O., THORUD, E., ELGJO, K., BRANDTZAEG, P., ØRJASAETER, H., y NYGAARD, K. (1982): Large-bowel carcinomas with different ploidy, related to secretory component, Ig, A, and CEA in epithelium and plasma. Br. J. Cancer, 45: 921.

ROSENTHAL, K.L., TOMPKINS, W. A.F., y RAWLS, W.E. (1980): Factor affecting the expression of carcinoembryonic antigens on the surface of cultured human colon carcinoma cells. Cancer Res., 40: 4744.

RUBIN, W. (1973): A fine structural characterization, of the proliferated endocrine cells in atrophic gastric mucosa. Am. J. Pathol., 70: 109.

RUOSLAHTI, E. y SEPPALA, M. (1971): Studies of carcino-fetal proteins. Physical and chemical properties of human alfa-fetoprotein. Int. J. Cancer, 7: 218.

SAEGESSER, F. y JAMES, D. (1972): Cancer of the gastric stump after partial gastrectomy (Billroth II principle) for ulcer. Cancer, 29: 1150.

SAIGO, P.E., BRIGATI, D.J., STERNBERG, S.S., ROSEN, P.P. y TURNBULL, A.D. (1981): Primary gastric choriocarcinoma. An immunohistological study. Am. J. Surg. Pathol. 5: 333.

SALENIUS, P. (1962): On the ontogenesis of the human gastric epithelial cells. A histologic and histochemical study.

Acta. Anat, 50; Supl. 46: 1.

SCHREINER, W.E. (1977): La Placenta. En Fisiopatología Clínica. W. SIEGENTALER. Edic. Toray, S.A., Barcelona.

SEGURA, D.I. y MONTERO, C. (1983): Histochemical characterization of different types of intestinal metaplasia in gastric mucosa.

Cancer, 52: 498.

SELL, S. (1979): Alphafetoprotein: Developmental, diagnostic and carcinogenic implications. En: Tumor associated markers . Edit. por P.L. WOLF, Masson Publishing, Inc, U.S.A., pp. 26-38.

SHEAHAN, D.G. y JERVIS, H.R. (1976): Comparative histochemistry of gastrointestinal mucosubstances.

Am. J. Anat. 146: 103.

SHOUSA, S. (1979): Paneth cell-rich papillary adenocarcinoma and a mucoid adenocarcinoma occurring synchronously in colon: a light and electron microscopic study.

Histopathology, 3: 489.

SHOUSA, S. (1982): Signet-ring cell adenocarcinoma of rectum: a histological, histochemical and electron microscopic study.

Histopathology, 6: 341.

SHINDE, S.R., ADIL, M.A., SHETH, A.R., KOPPIKAR, M.G. y SHETH, N.A. (1981): Ectopic human Placental Lactogen and Beta-Human Chorionic Gonadotropin in Gastric Fluid of Patients with malignant and Non-Malignant conditions of the stomach.
Oncology, 38: 277.

SIDHU, G.S. (1979): The endodermal origin of digestive and respiratory tract APUD cells: Histopathologic evidence and a review of the literature.
Am. J. Pathol., 96: 5.

SIPPONEN, P., SEPPALA, K., VARIS, K., HJELT, L., IHAMAKI, I., KEKKI, M. y SIURALA, M. (1980): Intestinal metaplasia with colonic-type sulphomucins in the gastric mucosa; its association with gastric carcinoma.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. (Sect A), 88: 217.

SIURALA, M., VARIS, K., WILJACMO, M. (1966): Studies of patients with atrophic gastritis: A 10-15 year follow-up.
Scand. J. Gastroenterol., 1: 40.

SKINNER, J.M. y WHITEHEAD, R. (1981a): Pregnancy-specific Beta-Glycoprotein (SP1) in tumours of the human gastrointestinal tract.
Br. J. Cancer, 44: 476.

SKINNER, J.M. y WHITEHEAD, R. (1981 b): Carcinoplacental alkaline phosphatase in malignant and premalignant conditions of the human digestive tract.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) ., 394: 109.

SKINNER, J.M. y WHITEHEAD, R. (1982): Tumor markers in carcinoma and premalignant states of the stomach in humans.

Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 18: 227.

SOBEL, H.J. y MARQUET, E. (1980): Usefulness of electron microscopy in the diagnosis of tumors.

Path. Res. Pract., 167: 22.

SOGA, J., TAZAWA, K., AIZAWA, O., WADA, K. y TUTO, T. (1971): Argentaffin cell adenocarcinoma of the stomach: an atypical carcinoid?.

Cancer, 28: 993.

SØREIDE, O., LILLESTØL, J., VISTE, A. y BJERKESET, T. (1982): Factors influencing survival in patients with cancer of the stomach. A Multivariate Analysis.

Acta Chir. Scand., 148: 367.

SPICER, S.S. y HENSON, J.G. (1967): Methods for localizing mucosubstances in epithelial and connective tissues. En Meth. Ach. Exp. Path., 2, pp. 78.

SPURR, A.R. (1969): A low-viscosity Epoxi-Resin embedding medium for electron microscopy.

J. Ultrastruct. Res., 26: 31.

STAAB, H.J., ANDERER, F.A., BRÜMMENDORF, T., HORNUNG, A. y FISCHER, R. (1982): Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging: II. Stomach cancer.

Br.J. Cancer, 45: 718.

STALSBERG, H. (1972): Histological typing of gastric carcinoma. A comparison of surgical and autopsy materials, and of primary tumours and metastases.

Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A., 80: 509.

STEMMERMANN, G.N. y BROWN, C.A. (1974): A survival study of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma.

Cancer, 33: 1190.

STERNBERGER, L.A. (1979): Immunocytochemistry. 2nd. Edit.

Edit. by John Wiley and sons, Inc., New York, pp. 122.

STEVENS, C.E. y LEBLOND, C.P. (1953): Renewal of the mucous cells in the gastric mucosa of the rat.

Anat. Rec., 115: 231.

STODDARD, L.D. (1980): Toward a new human pathology.

Human Pathology, 11: 228.

STONEHILL, E.H. y BENDICH, A. (1970): Retrogenetic expression. The appearance of embryonal antigens in cancer cells.

Nature, 228: 370.

SUBBUSWAMY, S.G., GIBBS, N.M., ROSS, C.F. y MORSON, B.C. (1974): Globet cell carcinoid of the appendix.

Cancer, 34: 338.

SUSSMAN, H.H., WEINTRAUB, B.D. y ROSEN, S.W. (1974): Relationship of ectopic placental alkaline phosphatase to ectopic chorionic gonadotropin and placental Lactogen. Discordance of three "markers" for cancer. Cancer, 33: 820.

SWEENEY, E.C., y Mc DONNELL, L. (1980): Atypical gastric carcinoids. Histopathology, 4: 215.

TAHARA, E., HAIZUKA, S., KODAMA, T., y YAMADA, A. (1975): The relationship of gastrointestinal endocrine cell to gastric epithelial changes with special reference to gastric cancer. Acta Pathol. Jpn., 25: 161.

TAHARA, E., ITO, H., SHIMAMOTO, F., IWAMOTO, T., NAKAGAMI, K., y NIIMOTO, H. (1982a): Lysozyme in human gastric carcinoma: a retrospective immunohistochemical study. Histopathology, 6: 409.

TAHARA, E., ITO, H., NAKAGAMI, K., SHIMAMOTO, F., YAMAMOTO, M. y SUMI, K. (1982b): Scirrhous argyrophil cell carcinoma of the stomach with multiple production of polypeptide hormones, amine, CEA, Lysozyme and H.C.G. Cancer, 49: 1904.

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

TAKSDAL, S. y STALSBERG, H. (1973): Histology of gastric carcinoma occurring after gastric surgery for benign conditions.

Cancer, 32: 162.

TARPIŃAS, S., TECKKA, A., SIURALA, M. (1969): Ultrastructure of various metaplasias of the stomach.

Acta Path. Microbiol. Scand., 77: 187.

TATARINOV, Y.S. (1964): Detection of embryospecific alpha-globulin in the blood sera of patients with primary liver tumour.

Vopr. Med. Khim., 10: 90.

TATEMATSU, M., KATSUYAMA, T., FUKUSHIMA, S., TAKAHASHI, M., SHIRAI, T., ITO, N. y NASU, T. (1980): Mucin histochemistry by paradoxical concanavalin A staining in experimental gastric cancers induced in Wistar rats by N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-Nitroquinoline-1 Oxide.

J. Natl. Cancer Inst., 64: 835.

TATSUTA, M., ITOH, T., OKUDA, S., YAMAMURA, H., BABA, M., y TAMURA, H. (1980): Carcinoembryonic Antigen in gastric Juice as an Aid in diagnosis of early gastric cancer.

Cancer, 46: 2686.

TAYLOR, C.R. (1978): Immunoperoxidase techniques.

Arch. Pathol. Lab. Med., 102: 113.

TEGLBJAERG, P.S. (1978): Highly differentiated gastric adenocarcinoma originating from the normal, non-metaplastic gastric epithelium.

Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A., 86:87.

TEGLBJAERG, P.S. y NIELSEN, A.O. (1978): "Small intestinal type" and "colonic type" intestinal metaplasia of the human stomach, and their relationship to the histogenetic types of gastric adenocarcinoma.

Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A., 86: 351.

TEGLBJAERG, P.S. y VETNER, M. (1977a): Gastric carcinoma I. The reproductibility of a histogenetic classification proposed by Masson, Rember and Mulligan.

Acta Path. Microbiol. Scand. A., 85: 519.

TEGLBJAERG, P.S. y VETNER, M. (1977b): Gastric carcinoma. 2. An Analysis of morphological and prognostic parameters correlated to the classification proposed by Masson, Rember and Mulligan.

Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A., 85: 528.

TEIR, H., y RÄSÄNEN, T.A. (1961): A study of mitotic rate in renewal zones of nondiseased portions of gastric mucosa in cases of peptic ulcer and gastric cancer, with observations on differentiation and so-called "intestinalization" of gastric mucosa.

J. Nat. Cancer Inst., 27: 949.

TERRY, W.D., HENKART, P.A., COLIGAN, J.E., y TOOD, C.W. (1974): Carcinoembryonic antigen. Characterization and

clinical application.

Transplant. Rev., 20: 100.

TOKER, C. (1969): Observation on the composition of certain colonic tumors.

Cancer, 24: 256.

TOKUMITSU, S., TOKUMITSU, K., NOMURA, H. y TAKEUCHI, T. (1978): Deviated formation of intestinal glycocalyx in human stomach cancer cells; another type of signet ring cell.

Virchows Archiv.(Cell Pathol.), 27: 217.

TOMASI, T.B. Jr., (1979): Alpha-fetoprotein and the immune response. En Tumor Associated Markers. Edit. by P.L. Wolf. Masson Publishing, Inc., U.S.A., pp. 39.

TOMASULO, J. (1971): Gastric polyps. Histologic types and their relationship to gastric carcinoma.

Cancer, 27: 1346.

TOWNSEND, S.F. (1961): Regeneration of gastric mucosa in rats.

Am. J. Anat., 109: 133.

TSUTSUMI, Y., NAGURA, H., WATANABE, K., y YANAIHARA, M. (1983): A novel subtyping of intestinal metaplasia of the stomach, with special reference to the histochemical characterizations of endocrine cells.

Virchows Arch. (Pathol. Anat.), 401: 73.

TYRKKÖ, J., HAKKINEN, I., y RIMPELA, U. (1968): On the histochemical demonstration of sulphomucins in human and canine gastric epithelium.

Brit. J. Exp. Pathol., 49: 371.

UCHIDA, T., SHIKATA, T., SHIMIZU, S.I., TAKIMOTO, Y., II-NO, S., SUZUKI, H., ODA, T., HIRANO, K. y SUGIURA, M. (1981): Gonadotropin and Alkaline phosphatase producing occult gastric carcinoma with widespread metastasis of generalized bone.

Cancer, 48: 140.

URBAN, C.H., y MC NEER, G. (1959): The relation of the morphology of gastric carcinoma to long and short term survival.

Cancer, 12: 1158.

VALNES, K., BRANDTZAEG, P., ELGJO, K. y STAVE, R. (1984): Specific and nonspecific humoral defense factors in the epithelium of normal and Inflamed Gastric mucosa. Immunohistochemical localization of immunoglobulins, secretory component, lysozyme and lactoferrin.

Gastroenterology, 86: 402.

VON KLEIST, S., y BURTIN, P. (1969): Localisation cellulaire d'un antigène embryonnaire de tumeurs coliques humaines.

Int. J. Cancer, 8: 874.

VUENTO, M., ENGVALL, E., SEPPALA, M. y RUOSLAHTI, E. (1976): Isolation from human gastric juice of an antigen closely related to the carcinoembryonic antigen. Int. J. Cancer, 18: 156.

WAGENER, C., MULLER-WALLRAF, R., NISSON, S., GRÖNER, J. y BREUER, H. (1981): Localization and concentration of carcinoembryonic antigen (CEA) in Gastrointestinal tumors: Correlation with CEA levels in plasma. J. Natl. Cancer. Inst., 67: 539.

WALDMANN, T.A. y Mc INTIRE, K.R. (1974): The use of a radioimmunoassay for alpha-feto protein in the diagnosis of malignancy. Cancer, 34: 1510.

WANG, S.M., HUANG, T.W., y HAKOMORI, S. (1983): Immunohistochemistry of two glycolipid tissue antigens in human gastric carcinoma. Cancer, 52: 2072.

WARKEL, R.L., COOPER, P.H. y HELWIG, E.B. (1976): Adenocarcinoid. A mucin-producing carcinoid tumor of the appendix. A study of 39 cases. Cancer, 42: 2781.

WARNER, T.F., C.S. y SEO, I.S. (1979): Globet cell carcinoid of appendix: Ultrastructural features and histogenetic aspects. Cancer, 44: 1700.

WATANABE, H., FUJII, I. y TERADA, Y. (1980): Induction of intestinal metaplasia in the rat gastric mucosa by local X-irradiation.

Path. Res. Pract. 170: 104.

WINAWER, S.J. y LIPKIN, M. (1969): Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man-IV. Cell renewal in intestinalized gastric mucosa.

J.Natl. Cancer Inst., 42: 9.

WEINHOUSE, S. (1980): New dimensions in the biology of cancer.

Cancer, 45: 2975.

WEIR, E.E., PRETLOW, T.G., PITTS, A. y WILLIAMS, E.R. (1974): Destruction of endogenous peroxidase activity in order to locate cellular antigens by peroxidase-labeled antibodies.

J. Histochem, Cytochem., 22: 51.

WEISZ-CARRINGTON, P., POGER, M.E. y LAMM, M.E. (1976): Secretory immunoglobulins in colonic neoplasms.

Am. J. Pathol., 85: 303.

WURSTER, K. y RAPP., W. (1979): Histological and immunohistological studies on gastric mucosa: I. The presence of CEA in dysplastic surface epithelium.

Pathol. Res. Pract. 164: 270.

WURZEL, J. y BROOKS, J.J. (1981): Primary gastric choriocarcinoma: Immunohistochemistry, postmortem documentation, and hormonal effects in a postmenopausal female. Cancer, 48: 2756.

YAMASHIRO, K., SUZUKI, H. y NAGAYO, T. (1977): Electron microscopic study of signet-ring cells in diffuse carcinoma of the human stomach. Virchows Archiv. A. Pathol. Anat. and Histol., 374:275.

ZORNOZA, G., HERNANDEZ, J.L., VICENTE, F. y LERA, J.M. (1980): Estudio sobre el valor del antígeno carcinoembriionario (CEA) en el cáncer gástrico. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 58: 393.

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 ULTRAESTRUCTURAL 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

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

Fig. 7: ALGUNOS ASPECTOS MACROSCOPICOS DEL CARCINOMA GASTRICO

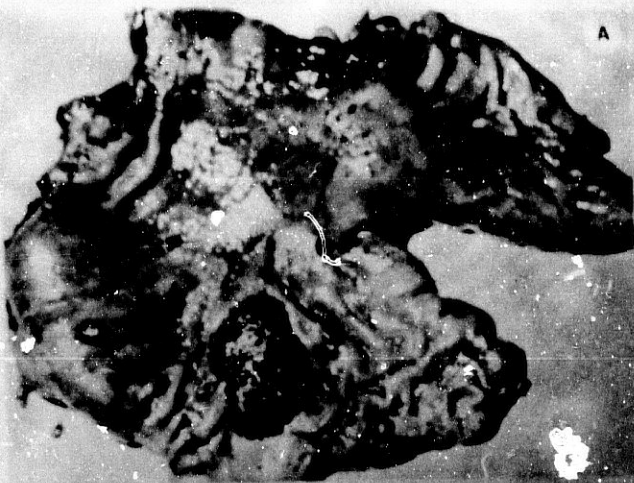
A. Carcinoma gástrico ulcerado; pólipo acompañante en la zona inferior izquierda de la imagen

B. Carcinoma úlcero-vegetante

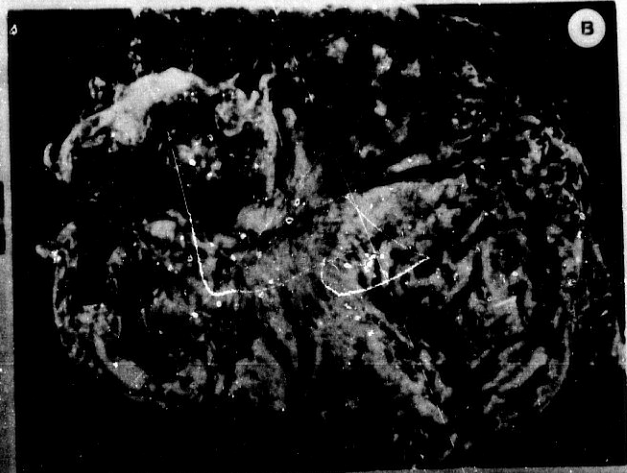
C. Carcinoma ulcerado gigante

D. Carcinoma vegetante

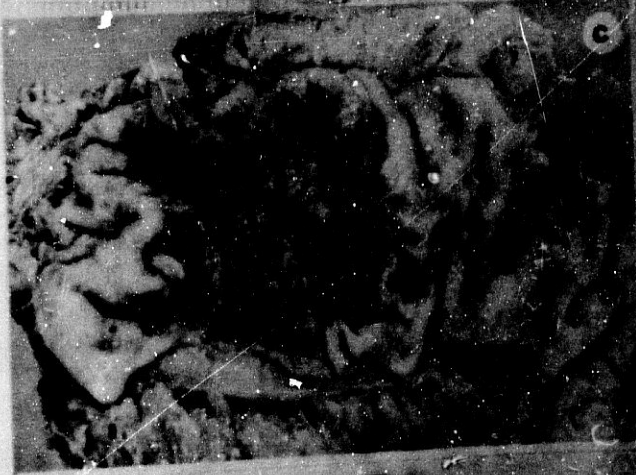
E y F. Carcinoma primitivamente infiltrante (linitis plástica)



A



B



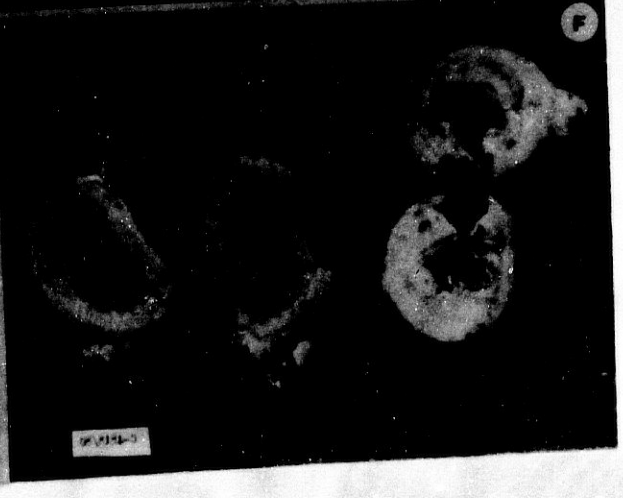
C



D



E



F

100x

FIG. 8: DIFERENCIACION HISTOLOGICA DEL CARCINOMA GASTRICO.
PATRON RETICULINICO.

A. Patrón reticulínico de tipo glándulo-papilar

B. Patrón reticulínico de tipo glandular

C. Patrón reticulínico estromal o vascular

D y E. Patrón reticulínico de predominio estromal
con formación de nidos sólidos. Apréciase en D
la formación de estructuras reticulínicas secun-
darias que delimitan acúmulos dentro de los ni-
dos tumorales

F. Desorganización y ausencia de un patrón definido
en un carcinoma indiferenciado

