



## Tumores gástricos malignos en el Hospital San Juan de Dios y la Clínica Carlos Lleras Restrepo de Bogotá

Viviana L Arias, Mauricio A. Paláu, Residentes II de Patología Anatómica y Clínica, Juan José Yunis, Diana Palacios, Orlando Ricaurte, Docentes del Departamento de Patología Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia.

### SUMMARY

We reviewed 9349 specimens from the Pathology department of the Hospital San Juan de Dios and the Clínica Carlos Lleras Restrepo of Bogotá, Colombia, between January 1 1999 and May 31 2000. 8.61% of all surgical pathology specimens corresponded to gastric tumors, of which 2.41 % were benign and 6.2% malignant tumors. Among these, 91.67% were adenocarcinomas, 2.78% lymphomas, 1.85% carcinoid tumors and 1.85% leiomyosarcomas. The adenocarcinomas were subclassified into intestinal or diffuse type. The intestinal type had a higher frequency than the diffuse type and was more frequently found in men among the 6th and 7th decades associated with multifocal atrophic chronic gastritis.

### RESUMEN

Se revisaron 9.349 informes de estudios de especímenes quirúrgicos del archivo del Departamento de Patología del Hospital San Juan de Dios y la Clínica Carlos Lleras Restrepo de Bogotá en el tiempo comprendido entre enero 1 de 1999 y mayo 31 de 2000. Se seleccionaron los especímenes con diagnóstico de tumores gástricos que correspondieron al 8,61% de los casos; 2,41% fueron tumores benignos y 6,2% malignos. De éstos 91,67% fueron adenocarcinomas, 2,78 % linfomas, 1,85% tumores carcinoides y 1,85%

leiomyosarcomas. Hubo predominio de los adenocarcinomas, los cuales se subclasificaron como de tipo intestinal difuso. Los adenocarcinomas se presentaron más frecuentemente en la sexta y séptima décadas, predominando en el género masculino. El adenocarcinoma de tipo intestinal prevaleció sobre el difuso, presentándose más frecuentemente en hombres, en la sexta y séptima década, encontrándose una estrecha relación de éste con la gastritis crónica atrófica multifocal.

### INTRODUCCIÓN

Dentro de los tumores malignos que se presentan en el estómago, los carcinomas son los más comunes, seguidos en orden de frecuencia por los linfomas, los tumores carcinoides y los sarcomas. El carcinoma gástrico tiene una alta incidencia en nuestro medio y constituye un problema de salud pública. Aunque se han efectuado grandes avances en su conocimiento, la patogénesis de esta entidad aún no ha sido esclarecida suficientemente como para permitir disminuir las altas cifras de morbimortalidad.

Existen regiones con alta tasa de cáncer gástrico como Japón, Chile, Colombia, Costa Rica, Yugoslavia, Finlandia y Rusia y otras áreas catalogadas de bajo riesgo como los E.U, Canadá, Australia y México (1,2).

En muchos países ha ocurrido una disminución en la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico, ésta disminución se observa principalmente en hombres. Su incidencia y mortalidad aumenta con la edad; en hombres y mujeres menores de 40 años la relación es 1:1, aumentando hasta 2.5:1 a la edad de 60 años y posteriormente regresa a la relación de 1:1 (3 6). En Colombia, el carcinoma gástrico constituye la primera causa de mortalidad por cáncer. Dentro de las regiones con mayor prevalencia se destacan Nariño, el altiplano Cundiboyacense, el oriente Antioqueño y el Viejo Caldas, donde alcanza tasas superiores a 100 por cada 100.000 habitantes en algunos municipios de Nariño (7).

### Clasificación macroscópica del cáncer gástrico

El adenocarcinoma gástrico se ha subdividido de acuerdo con sus características macroscópicas en incipiente y avanzado, de acuerdo con su evolución clínica y pronóstico.

#### Carcinoma gástrico incipiente

Se define como el cáncer que está limitado a la mucosa y submucosa independientemente de la presencia de metástasis ganglionares (3,8). Es im-

portante anotar que en el Japón el diagnóstico de los adenocarcinomas se realiza en fases incipientes en cerca de la mitad de los casos, gracias a campañas de detección temprana (3,9). En Colombia, este tipo de iniciativas sólo recientemente han empezado a desarrollarse.

La clasificación macroscópica aceptada internacionalmente para el carcinoma gástrico incipiente fue establecida en 1962 por la Sociedad Japonesa de Investigación en Carcinoma gástrico (10). Este sistema contempla tres grupos principales:

Protruido o polipoide (tipo I): Son lesiones polipoides, abarcan el 10% de todos los carcinomas gástricos tempranos.

El tipo II corresponde a lesiones superficiales, se subdivide en tres subtipos: IIa o elevado, IIb o plano y IIc o deprimido. Estas lesiones corresponden el 80% de los carcinomas incipientes.

El excavado o tipo III, se caracteriza por lesiones ulceradas en las cuales el tejido neoplásico se localiza en su margen, pueden semejar una úlcera gástrica crónica y corresponden al 10% de todos los carcinomas tempranos (3,8,10,11).

El carcinoma gástrico incipiente puede ocurrir en cualquier parte del estómago, pero la mayoría de los tumores se localizan en la curvatura menor y alrededor de la *incisura angularis*. Entre el 3,5 y el 8,6% son multifocales, y hay evidencia de que alguno de los carcinomas gástricos incipientes gigantes puede resultar de la "colisión" de varios pequeños. La multifocalidad del carcinoma gástrico es dos veces más común en pacientes mayores de 65 años (8,12)

#### *Carcinoma gástrico avanzado*

El carcinoma gástrico avanzado infiltra la túnica muscular o capas más profundas de la pared, y puede localizarse en cualquier parte del estómago. La mayoría ocurre en el antro a nivel de la curva

menor (50%). En cerca del 6% ocupa varias regiones, comprometiendo en algunos casos casi la totalidad del estómago (3,8,13).

Los adenocarcinomas que se presentan a nivel cardinal se encuentran relacionados con los adenocarcinomas esofágicos originados en esófago de Barrett y por ello, tienen aspectos epidemiológicos y patogénicos diferentes a los tumores de localización distal, que se asocian a gastritis crónica e infección por *H. pylori*; la incidencia de los tumores cardiales ha aumentado mientras que los de la región antral tienen a disminuir (3,13).

La apariencia macroscópica de las formas de cáncer gástrico se basa en el sistema de clasificación de Borrmann que los divide en cuatro tipos:

Polipoide (tipo 1): Lesión circunscrita sin ulceraciones aparentes.

Fungoso (Tipo 2): Lesiones polipoides ulceradas, de forma irregular, borde bien definido y exofítico.

Ulcerado (tipo 3): Lesiones ulceradas irregulares, bordes elevados imprecisos y apariencia firme. La base de la úlcera es irregular, con áreas de necrosis y los pliegues mucosos adyacentes irregulares.

Infiltrativo (Tipo 4): Caracterizado por engrosamiento difuso, con pliegues, con o sin ulceraciones superficiales, rigidez de la pared (14,16). Habitualmente las células infiltrantes comprometen toda la pared gástrica. Cuando la infiltración es extensa se produce un cuadro de "linitis plástica" que a menudo compromete el píloro (9, 12, 13, 14). En una gran serie de cáncer gástrico el porcentaje para cada subtipo macroscópico fue: tipo 1: 7%, 3: 25%, 4: 26 % y 2: 36 % (8). Recientemente se propuso un quinto tipo denominado inclasificable.

La importancia de la clasificación macroscópica radica en su alta correlación con los hallazgos histológicos (14, 16).

#### *Clasificaciones histológicas del adenocarcinoma gástrico*

Han sido propuestas numerosas clasificaciones histológicas, las utilizadas más frecuentemente son las de Lauren, de la OMS y la de Ming (Tabla 1). No ha sido posible obtener un acuerdo unánime debido a la heterogeneidad morfológica de algunos tumores, particularmente en sus etapas avanzadas, en las que puede presentarse sobreposición de diversos patrones histológicos (17).

**Tabla 1.** Clasificaciones histológicas de adenocarcinoma gástrico

LAUREN	OMS	MING
Intestinal	Tubular Papilar Mucinoso	Expansivo
Difuso	Anillo de sello	Infiltrativo
Indeterminado		

Estas clasificaciones se basan predominantemente en aspectos histológicos pero algunas toman en consideración su relación con aspectos clínicos, epidemiológicos e histogenéticos. Las células tumorales del estómago se desarrollan a partir de las células de la zona de renovación del epitelio, las cuales se encuentran en los cuellos glandulares de las glándulas pilóricas y fúndicas y en el fondo de las glándulas con metaplasia intestinal (17).

#### *Clasificación de Lauren*

En 1.965 Lauren propuso una clasificación para categorizar los carcinomas gástricos, tuvo acogida por epidemiólogos y fue aceptada por el Comité de la Unión Americana de Cáncer. En este esquema los cánceres gástricos se clasifican en dos tipos principales: Intestinal y Difuso; los tumores que no pueden clasificarse en estos tipos se ubican en una tercera categoría denominada indeterminados o no clasificables. Esta clasificación permite diferenciar dos tipos predominantes de neoplasia, diferentes tanto

desde los puntos de vista histológicos, epidemiológicos y clínicos.

### Carcinoma de tipo Intestinal

El cáncer de tipo Intestinal ocurre más frecuentemente en hombres mayores, está asociado con mayor sobrevida y predomina en poblaciones de alto riesgo. Dentro del proceso de carcinogénesis de múltiples pasos, la gastritis crónica atrófica multifocal, la metaplasia intestinal y la displasia juegan un papel de gran importancia como condiciones y lesiones premalignas (figura 1) (18, 20). Desde el punto de vista histogenético se ha postulado su origen en la mucosa gástrica intestinalizada la cual predomina en la mitad inferior del estómago (16). Histológicamente, esta constituido por estructuras glandulares bien definidas, formadas por células caliciformes y columnares que contienen mucinas ácidas y células absortivas con borde en cepillo. De acuerdo con su diferenciación se gradúan en bien, moderada o pobremente diferenciados. Macroscópicamente los tumores bien diferenciados tienen un patrón de crecimiento expansivo (Borrmann 1 y 2) y los menos diferenciados son infiltrativos (Borrmann 3) (3,8,13).

### Carcinoma de tipo Difuso

El cáncer difuso es más frecuente en individuos menores de 50 años, tiene una incidencia similar en hombres y mujeres, generalmente tiene pronóstico menos favorable y no está precedido por una lesión precursora identificable histológicamente (3, 8,14,21). Se origina de células mucosas gástricas de las glándulas pilóricas y fúndicas sin metaplasia intestinal (17).

Histológicamente, no conforman glándulas. Y las células tumorales son redondas, pequeñas, no cohesivas y algunas tienen aspecto de "anillo de sello" por la acumulación citoplasmática de mucinas neutras o ácidas con desplazamiento del núcleo a la periferia. Característicamente estas no causan gran distorsión de la arquitectura glandular, debido a que se disponen infiltrando

la lámina propia interglandular ensanchándola y aumentando la distancia entre las criptas y las glándulas. La ausencia de cohesividad celular se debe a la mínima expresión de moléculas de adhesión dependientes de calcio (caderinas); los núcleos a menudo se localizan contra la membrana celular y no son claramente visibles, y la tasa mitótica puede ser más baja que en los carcinomas de tipo intestinal. También pueden encontrarse células de Paneth y argentafines; su estroma es fibroso (desmoplásico), en contraste con el carcinoma de tipo intestinal, que frecuentemente presenta infiltración estromal por células inflamatorias mononucleares. Macroscópicamente su apariencia es ulcerada o infiltrante con un patrón de crecimiento infiltrativo difuso correspondiente a en su forma avanzada a los tipos Borrmann 3 y 4 y en su forma incipiente a los tipos IIb, IIc o III (3,8,13).

Los adenocarcinomas que no pueden ser clasificados como intestinales o difusos por ser muy indiferenciado o por compartir rasgos morfológicos, se incluyen en una tercera categoría denominada *indeterminada* (3, 8,13)

### Clasificación de Ming

Se basa en el patrón de crecimiento de los márgenes del tumor y contempla dos categorías: tumores *expansivos e infiltrativos*, los cuales corresponden respectivamente a los carcinomas intestinal y difuso descritos por Lauren (3,8,13)

### Clasificación de la Organización Mundial de la Salud

Esta clasificación se basa exclusivamente en criterios morfológicos y divide los adenocarcinomas gástricos en cuatro tipos histológicos principales: *Papilar y Tubular*, si están constituido por estructuras papilares o tubulares predominantemente, *Mucinoso* si posee gran cantidad de moco extracelular (más del 50%), en el cual están inmersas las células o glándulas neoplásicas y *Carcinoma de Células en Anillo de Sello*, si está conformado por células no cohesivas con

abundante moco en su citoplasma que desplaza el núcleo a la periferia-. Estos patrones pueden coexistir y se clasifican de acuerdo al subtipo predominante. Según el grado de diferenciación se dividen en bien diferenciados, moderadamente y pobremente diferenciados (7,13,14).

Los adenocarcinomas papilar, tubular y mucinoso corresponden al tipo intestinal Lauren; mientras que el de células en anillo de sello corresponde al tipo difuso (14).

### Otros tumores malignos

Los linfomas corresponden al segundo tumor maligno en frecuencia que se presenta en el estómago constituyendo la localización extranodal más frecuente de los linfomas. La gran mayoría se originan en los linfocitos B del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) y con base en su comportamiento biológico se clasifican como de bajo y alto grado de malignidad de acuerdo con su agresividad, la cual se correlaciona con su aspecto morfológico (22). Con base en estudios histopatológicos y serológicos se ha demostrado una alta tasa de prevalencia de infección por *H. Pylori* en pacientes con estos tumores (3, 22).

Los tumores carcinoides ocupan el tercer lugar en frecuencia, estos pueden ser divididos en dos categorías clínico-patológicas dependiendo si se originan en presencia o ausencia de gastritis crónica atrófica autoinmune. Los que se originan en presencia de ésta, se asocian a hipoclorhidria o aclorhidria, por lo general se localizan en el fondo gástrico, son múltiples, pequeños, limitados a la mucosa y submucosa y se asocian en el antro a hiperplasia de células productoras de gastrina, y sólo ocasionalmente se comportan agresivamente. Mientras que los tumores carcinoides que no se asocian a gastritis crónica atrófica autoinmune por lo general son únicos, no asociados hipergastrinemia ni a hiperplasia de células endocrinas, su comportamiento es más agresivo y su pronóstico suele ser menos favorable (3,8,13,23,24).

Los leiomiomas son tumores originados en el músculo liso de muy baja frecuencia de presentación en el estómago. No tienen predilección por edad ni sexo. Macroscópicamente son masas intramurales voluminosas, ulceradas, pueden presentar hemorragia, necrosis o degeneración quística y dar metástasis en aproximadamente un tercio de los casos (3,13,23,24)

## OBJETIVOS

Establecer la incidencia de los tumores gástricos en dos centros de referencia de Bogotá, Hospital San Juan de Dios y Clínica Carlos Lleras Restrepo, centros de atención de cuarto y tercer nivel que atiende población adulta casi exclusivamente. Determinar la incidencia de adenocarcinomas gástricos de tipo intestinal y difuso, definir su asociación con la gastritis crónica atrófica multifocal y contribuir a definir su distribución en nuestra población.

Se revisaron 9.349 quirúrgicos del archivo del Departamento de Patología del Hospital San Juan de Dios y Clínica Carlos Lleras Restrepo de Bogotá, entre enero 1 de 1999 y mayo 31 de 2000, de los cuales 1742 (18,63%), correspondían a patología gástrica. Se tomaron como criterios de inclusión del estudio todos los especímenes de biopsias con diagnóstico de lesiones tumorales malignas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De la totalidad de los casos revisados, el 90% (1,585/1,742) correspondieron a patología inflamatoria. Las lesiones tumorales benignas (adenomas, leiomiomas, etc) correspondieron al 2,41% (42/1,742) mientras que, las lesiones tumorales malignas alcanzaron el 6,2% (108/1,742).

El grupo de edad en que se presentaron más frecuentemente los tumores malignos fue entre los 51 y 80 años.

Los adenocarcinomas correspondieron a las lesiones tumorales malignas más frecuentes con un 91,67% (99/108). Los linfomas fueron los segundos más frecuentes con

un 2,78 % (3/108). Se observó una mayor frecuencia en hombres con un 64,81% (70/108), y en mujeres 35,18% (38/108)

El adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal correspondió al 72, 22% (78/108) de todos los adenocarcinomas, presentando mayor proporción en el género masculino con un 65, 38% (51/78) y 34,62 % (27/78) en mujeres, el de tipo difuso por su parte correspondió al 19, 44% (21/108) siendo también más frecuente en hombres con el 61,9% (13/21) y 38.10 % en mujeres.

Los adenocarcinomas de tipo intestinal se presentaron más frecuentemente entre los 71 y 80 años con 30, 76% (24/78). En el género masculino el pico de presentación fue entre los 61 y 70 años con un 19, 23% (15/78); en las mujeres, fue entre los 71 y 80 años (10/78), mientras que el pico de presentación de los carcinomas difusos en los dos géneros fue entre los 51 y 60 años con un 47.61% (10/21).

En 33 de los casos de adenocarcinomas de tipo intestinal se habían tomado también muestras representativas de mucosa no neoplásica. En 90,09% (30/33) de ellas se identificó gastritis crónica atrófica multifocal. Por contraste, en los casos de adenocarcinoma de tipo difuso había representación adecuada de mucosa no neoplásica en 12 casos. En 8 (66,66%) de ellos se observó gastritis crónica atrófica multifocal y en 4 (33,33%) gastritis crónica no atrófica. Debido a efectos de muestreo no fue posible establecer objetivamente la frecuencia de infección por *H pylori*.

Además de los adenocarcinomas, se encontraron otros nueve tumores malignos discriminados así: tres linfomas (2,78%) dos de bajo grado y uno de alto grado, dos tumores carcinoides (1,85%), dos leiomiomas (1,85%), un carcinoma adenoescamoso (0,93%) y un carcinoma indiferenciado (0,93%).

## CONCLUSIONES

En este estudio como era previsible, se encontró que la mayor proporción de la patología gástrica corresponde a los procesos

inflamatorios. Dentro de las lesiones tumorales predominaron los tumores malignos siendo el adenocarcinoma, el más frecuente (91,67%) seguido por los linfomas (2,78%), los tumores carcinoides (1,85%) y los leiocarcinomas (1,8%).

Los tumores malignos predominaron significativamente en el género masculino, presentándose con mayor frecuencia entre la quinta y la séptima década de la vida (69, 43%) con un pico de 24, 07% en la séptima década. El adenocarcinoma de tipo intestinal fue más común, siendo 3,7 veces más frecuente que el de tipo difuso, con predominio del género masculino en ambos tipos y presentándose en personas de mayor edad el de tipo intestinal (sexta y séptima década), y el difuso en personas un poco más jóvenes (quinta década). Además, en los casos en que fue posible establecer el tipo de patología asociada presente en la mucosa no neoplásica, se encontró una mayor asociación con gastritis crónica atrófica multifocal en los casos de adenocarcinomas de tipo intestinal (90,09%) que en los de tipo difuso (66,66%) corroborándose que la gastritis crónica atrófica multifocal es una condición patológica precursora para el desarrollo del carcinoma de tipo intestinal como lo propone la teoría secuencial del proceso de carcinogénesis gástrica; mientras que la presencia de gastritis crónica atrófica multifocal en los casos de adenocarcinoma difuso (66,66%) es atribuible a que dichas entidades se presentan en el mismo grupo etario y su asociación es coincidente considerando las observaciones sobre microcarcinomas gástricos (menores de 2 mm) donde ha sido posible definir que el carcinoma difuso se deriva de células fúndicas o pilóricas sin metaplasia intestinal (17). Por efecto de muestreo no fue posible establecer la frecuencia de infección por *H pylori* considerando la baja proporción de casos que tenían una adecuada representación de mucosa no neoplásica sin cambios de metaplasia intestinal, en la cual se presenta predominantemente la colonización por la bacteria, que permitiera efectuar una búsqueda apropiada del microorganismo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Lauren P, Nevalainen TJ.** Epidemiology of intestinal and diffuse type of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high and low-risk areas. *Cancer* 1993; 71: 2926-33.
2. **Silverberg E, Boring CC, Squires TS.** Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1990; 40: 9-26
3. **Fenoglio CM.** The Neoplastic Stomach. *Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text. Second Edition.* Lippincott-Raven. Philadelphia 1999; 237-273.
4. **Sierra F, Torres D.** Helicobacter Pylori: un dogma que nace. *Med y Lab.* 1997. 7 (8): 425-439.
5. **Csendes A; Strauszer F.** *Cancer Gástrico. Segunda Edición.* Editorial Andrés Bello 1984; 13-21, 25-46, 55-59, 111-123.
6. **Correa P, Chen VW.** Gastric Cancer *Surg* 1994; 19-20: 55-76.
7. *Vigilancia Epidemiológica.* Ministerio de Salud, Republica de Colombia. Bogotá 1994.
8. **Lewin KJ; Appelman HD.** Adenoma and Carcinoma of the stomach. *Tumors of the Esophagus and Stomach. Atlas of Tumors Pathology. Third series. Fascicle 18.* Armed Forces Institute of Patology 1996; 233-242, 245-321.
9. **Sue Ling HM, Martin I, Griffith J, et al.** Early gastric cancer 46 cases treated in one surgical department. *Gut* 1992; 33: 1318.
10. **Japanese Research Society for Gastric Cancer.** Classification of Gastric Carcinoma. First English Edition. Kanehara 1995; 38-65, 74-88.
11. **Antonioli D.** Precursors of Gastric Carcinoma: A Critical Review Whit a Brief Description of Early (Curable) Gastritis *Cancer. Hum Pathol* 1994; 25 (10): 994-1005.
12. **Tsukuma H, Mishima T, Oshima A.** Prospective study of early gastric cancer. *Int J Cancer* 1983; 31: 421-426.
13. **Ming S-Ch, Hirota T.** Malignant epithelial tumors of stomach in: **Ming S, Goldman H.** Pathology of the gastrointestinal tract. Second edition. Williams-Wilkins, Baltimore 1998: 607-650 p.
14. *Patología gástrica y sus clasificaciones* Boletín de la Unidad de Gastroenterología Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Hospital San Juan de Dios, Bogotá 1999; Gastroenterología al día 5 (1).
15. **Rosai J.** *Gastrointestinal tract. Ackerman's Surgical Pathology, Eighth Edition.* Mosby St Louis, Missouri 1996; 616-653.
16. **Scott N, Quirke P, Dixon MF.** ACP Broadsheet 130: November 1992. Gross examination of the stomach 1992. *J Clin Pathol* 1992; 45: 952-955.
17. **Nakamura K.** Histogénesis del Cancer Gástrico. Las Etapas Iniciales de su Desarrollo. *Gastr Latinoam* 1990;1 (1): 71-90.
18. **Correa P.** A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1998; 48: 3554-3560.
19. **Correa P, Shiao YH.** Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis *Cancer RES* 1994; 1; 54 (7 suppl): 1941s-1943s.
20. **Sipponen P, Kekki M, Surala M.** Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasian in gastric carcinoma: Comparison with a representative population sample *Cancer* 1983; 52: 1062-1068.
21. **Santoro E. et al.** Gastric Cancer Clinic biological updating and analysis of 400 operated cases. *J Exp Clin cancer Res* 1998; jun; 17 (2): 175-85.
22. **Mazzucchelli L, Blaser A, Kappeler A, et al.** BCA-1 is highly expressed in Helicobacter pylori- induced mucosa associated lymphoid tissue and gastric lymphoma. *J Clin Invest* 1999; 104; (10): R49-54.
23. **Silverberg S.** *The Stomach. Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. Third Edition.* Churchill Livingstone New York 1997; 50-51, 1669-1727.
24. **Owen D.** *Stomach in: Sternberg S. Tract gastrointestinal. Diagnostic Surgical Pathology. Second Editon.* Lippincott Raven, Sacramento, California 1996.