

Precursores del cáncer gástrico

Factores de riesgo, condiciones y lesiones premalignas de la mucosa gástrica

JAVIER ORTEGO Y CARMELO CEBRIÁN

Departamento de Anatomía Patológica.
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Valencia.

El cáncer gástrico tiene todavía una alta incidencia, por lo que debemos abundar en las medidas preventivas que disminuyan los casos nuevos y su morbilidad, mejorando, por anticipación, el momento de su diagnóstico: detección de una mayor proporción de casos en fase de carcinoma *in situ* o, mejor aún, de lesiones premalignas. Es imprescindible conocer y actuar sobre los factores de riesgo, controlar a las personas con alguna condición preneoplásica, diagnosticar las lesiones premalignas y manejarlas adecuadamente. Además de recomendar la adopción de ciertos hábitos, principalmente dietéticos, tendremos que saber reconocer al sujeto de alto riesgo para detectar lesiones preneoplásicas y actuar con las adecuadas medidas profilácticas.

En la epidemiología y patogenia del cáncer gástrico hay que considerar los factores de riesgo, las condiciones de predisposición del cáncer gástrico, o condiciones preneoplásicas, y las lesiones precancerosas.

Conceptos clave

 **Displasia epitelial gástrica:** serie de cambios citoarquitecturales y funcionales graduales del epitelio mucoso gástrico, que caracterizan y constituyen el marcador más expresivo de lesión premaligna.

 **Adenoma:** neoplasia epitelial benigna, tubular, tubulovellosa o vellosa, con cambios displásicos, infrecuente pero importante precursor del carcinoma gástrico.

 **Metaplasia intestinal:** transformación de la mucosa gástrica, en principio de carácter protector-adaptativo, que constituye una de las principales lesiones preneoplásicas gástricas.

 ***Helicobacter pylori*:** bacteria responsable de infección gástrica, permanente o reiterativa, que produce una serie de lesiones (gastritis, erosión, ulceración, metaplasia intestinal, hiperplasia linfoide) potencialmente precursoras de carcinoma y linfoma gástricos.

 **Sujeto de alto riesgo de cáncer gástrico:** persona o grupo de personas (familiar, profesional, regional) caracterizado por presentar alguna de las condiciones/lesiones precancerosas y en el que habrá que poner en marcha, o acentuar, las medidas profilácticas oportunas.

Factores de riesgo

En primer lugar, y de forma general, entre los factores de riesgo que determinan una incidencia de cáncer mayor a la esperada en la población general estarían los geográficos, probablemente determinados a su vez por factores ambientales¹, principalmente dietéticos (consumo elevado de sal, salazones, ahumados, tabaco, alcohol y nitratos), aunque la predisposición genética también podría desempeñar un papel importante. Los nitratos se convierten en nitritos en el estómago, donde se unirían a aminas o amidas secundarias, para formar nitrosaminas, potentes carcinógenos. Se puede intentar evitar este proceso mediante administración de antioxidantes, como vitaminas C y E y selenio.

Condiciones predisponentes de cáncer gástrico

Son aquellas situaciones clinicopatológicas que pueden suponer un riesgo de transformación cancerosa mayor que el de su contrapartida normal.

Úlcera gástrica

La malignización de una úlcera gástrica largamente crónica (ulcus-cáncer) es una eventualidad controvertida pero posible (fig. 1). Esta posibilidad, aunque remota, supone un argumento más para tratar adecuadamente la úlcera gástrica, que hoy se consigue eficazmente en la mayoría de los casos mediante la erradicación de *Helicobacter pylori*. Tanto es así, que hay que desconfiar de una úlcera gástrica crónica que no cura tras el oportuno tratamiento médico, correctamente realizado, porque podría ser maligna.

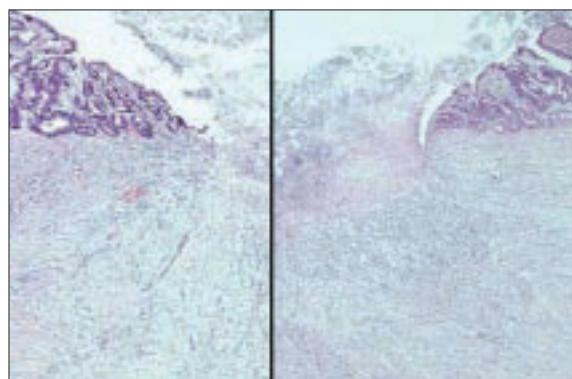


Figura 1. Ulcus-cáncer con adenocarcinoma en ambos márgenes y úlcera péptica crónica en el centro (incompleto en la composición fotográfica).



Figura 2. *Helicobacter pylori* en la superficie de la mucosa gástrica (Giemsa)

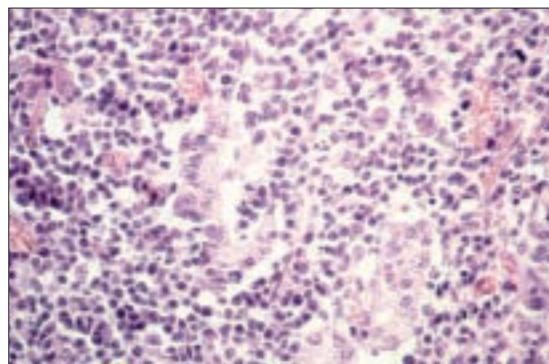


Figura 3. Lesiones linfoepiteliales en linfoma MALT asociado a infección por *Helicobacter pylori*.

Inmunodeficiencias

En alrededor del 2 al 10% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias pueden aparecer linfomas de localización gástrica. La aparición de carcinomas es menos frecuente.

Anemia perniciosa

En pacientes con anemia perniciosa aparecen de 3 a 4 veces más adenomas y carcinomas que en la población general. Los carcinomas suelen ser polipoides, múltiples y localizados en fundus y cardias.

Muñón gástrico

En pacientes gastrectomizados por una lesión benigna aumenta el riesgo de padecer un carcinoma en el estómago remanente a partir de los 5 años de la resección. Por este motivo hay que controlar a los pacientes operados transcurrido ese período de tiempo, aunque el número de gastrectomías por causas distintas al cáncer es muy reducido en la actualidad.

Enfermedad de Menetrier

Aunque tanto la entidad como el controvertido riesgo de aparición de cáncer², muchos años después del diagnóstico de la enfermedad, son excepcionales, se podría recomendar un control endoscópico regular, con toma de biopsias.

Infección por *Helicobacter pylori* (HP)

La infección por HP (fig. 2) induce la llegada de células inflamatorias a la mucosa gástrica a través de la producción local de proteasas que destruyen el moco, y de la síntesis de mediadores inflamatorios ulcerogénicos. HP provoca secuencialmente gastritis aguda, crónica, atrófica con metaplasia intestinal, y finalmente puede originar, o al menos participar, en la génesis del carcinoma gástrico³. Por otra parte, la gastritis asociada a HP puede determinar cambios de inmunorreactividad, hiperplasia folicular linfoide de células B y linfoma gástrico de tipo MALT (linfoma de células B de bajo grado, por lo general) (fig. 3).

Lesiones premalignas

Son alteraciones estructurales que pueden suponer un riesgo de transformación cancerosa mayor que el de su contrapartida normal. Las principales son:

Pólips

Los pólipos a tener en cuenta son de tipo neoplásico (adenomas y endocrinos), hiperplásico, hamartomatoso (Peutz-Jeghers y juvenil) e inflamatorio.

Adenomas. Los adenomas son más infrecuentes en el estómago que en el colon, pero tienen características similares y el mismo potencial de malignización, a través de la displasia, que es no sólo un requisito para su diagnóstico, sino también el elemento definitorio del propio adenoma.

Son lesiones blandas, aterciopeladas, sesiles, similares a los grandes adenomas vellosos de recto⁴, únicos y antrales. Pueden ser pequeños, planos y tubulares, pero habitualmente son grandes, de 4 cm de diámetro medio, con proyecciones papilares en superficie, separadas por depresiones profundas, y de tipo predominante veloso o tubuloveloso (fig. 4).

Los adenomas se dan con más frecuencia en el estómago si éste contiene además un carcinoma. Hay carcinomas incipientes en tumores que son todavía claramente adenomas y, más a menudo, se puede encontrar adenoma residual en carcinoma avanzado. Johansen⁵ encontró un 5,5% de carcinomas gástricos originados en adenomas.

Neoplasias endocrinas. Según la hipótesis de la microcarcinoidosis de Solcia⁶, algunas neoplasias endocrinas se originarían en pacientes con anemia megaloblástica, en los que hay gastritis atrófica con metaplasia intestinal. En estos pacientes puede originarse una hiperplasia de células endocrinas, que daría lugar a neoplasias pequeñas y múltiples, de las que se formarían carcinoides. Desde el punto de vista pronóstico, conviene tener en cuenta la posibilidad de esta secuencia carcinogénica con la idea de intervenir en ella. Pueden también aparecer hiperplasias endocrinas fuera de este contexto⁷.

Pólipo hiperplásico. El pólipos hiperplásico es el más frecuente en estómago, liso o ligeramente lobulado, ovalado o hemisférico, rara vez mayor de 1,5 cm de diámetro. La mayoría son sesiles y los mayores pediculados, únicos o múltiples, localizados en cualquier parte del estómago, pero más frecuentemente en antró (fig. 5). Microscópicamente están constituidos por foveas elongadas e hiperplásicas, con repliegues intraluminales y dilataciones quísticas.

Aunque su potencial de malignización es insignificante, excepcionalmente pueden presentar cambios de displasia epitelial y, por tanto, tienen alguna capacidad de transformación cancerosa⁸, por lo que deben de ser extirpados.

Pólipo juvenil. El pólipos juvenil que se da en niños y adolescentes suele ser solitario o aparecer en número escaso. Asienta preferentemente en colon y especialmente en recto bajo, y es un hamartoma de lámina propia, formado por glándulas con dilatación quística, revestidas por epitelio foveolar e inmersas en estroma abundante, edematoso e infiltrado por células inflamatorias. Es distinto al de la poliposis.

Cuando aparecen numerosos elementos, hay participación frecuente del tracto gastrointestinal superior, constituyendo un cuadro de poliposis juvenil, familiar o no. Cuando se hallan en el estómago, son redondeados, lisos y más numerosos, o restringidos al antró, resultando indistinguibles de los de naturaleza hiperplásica (fig. 6). Prácticamente sólo tiene carácter premaligno apreciable cuando forman poliposis^{9,10}, con posibilidad además de afectar a varios familiares.

Pólipo de Peutz-Jeghers. El pólipos de Peutz-Jeghers es un hamartoma de la *muscularis mucosae*, tiene un riesgo bajo, pero definitivo, de malignizarse¹¹. En aproximadamente la mitad de los pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers aparecen pólipos en el estómago, lobulados, rara vez pediculados, y en número inferior a diez.

Pueden darse de forma aislada o constituyendo una poliposis que afecta de forma difusa al tracto gastrointestinal, a veces asociados sindrómicamente a pigmentación melánica periorificial, alrededor de la boca, cuya aparición puede preceder a la de los pólipos (fig. 7).

Pólipo inflamatorio. Entre los pólipos inflamatorios se podría considerar a la hiperplasia linfocítica polipoide (antiguo seudo-



Figura 4. Adenoma tubulovilloso, malignizado por infiltración de submucosa y muscular propia.



Figura 5. Pólips hiperplásicos de aspecto lobulado.



Figura 6. Pólips de una poliposis juvenil.



Figura 7. Pólipo de Peutz-Jeghers.

linfoma), que se asocia a infección por *Helicobacter pylori* o a gastritis autoinmune (anemia perniciosa), y puede preceder al linfoma MALT, con o sin infección concomitante por *Helicobacter pylori*.

Gastritis atrófica y metaplasia intestinal (MI)

La gastritis atrófica consiste no tanto en un proceso inflamatorio (gastritis), sino en una serie de cambios de pérdida epitelial (atrofia), a los que se asocia, prácticamente siempre la MI, cambio en principio adaptativo-protector, que sustituye al epitelio gástrico perdido.

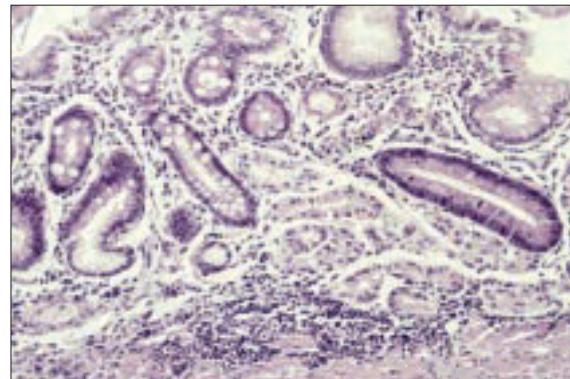


Figura 8. Gastritis atrófica con metaplasia intestinal de tipo completo y displasía de bajo grado.

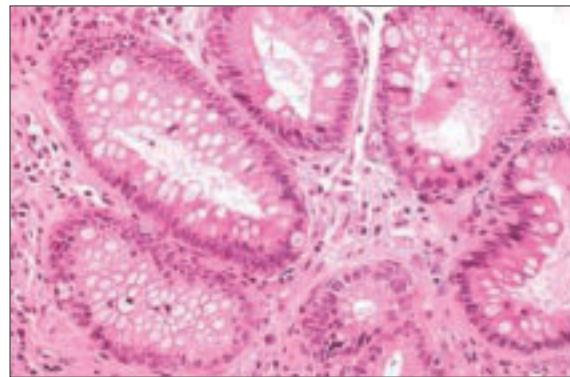


Figura 9. Metaplasia intestinal de tipo incompleto o colónico con displasía leve.

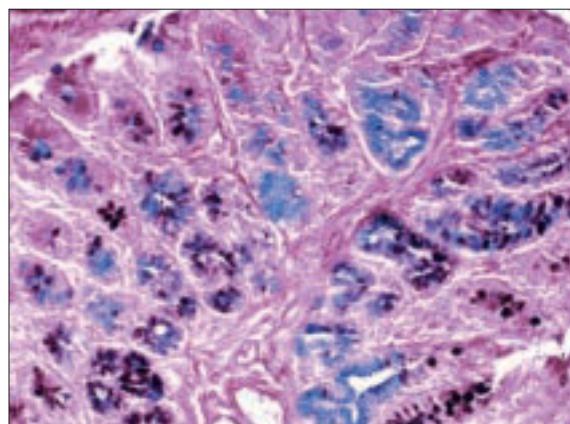


Figura 10. Secreción de sulfomucinas (en negro) en metaplasia intestinal de tipo colónico.

Su trascendencia reside en que sobre la MI se pueden dar cambios displásicos, y en que con mucho es el precursor más frecuente del cáncer gástrico.

La MI se divide en dos tipos principales: MI completa (fig. 8), y MI incompleta (fig. 9). En la MI completa, el nuevo epitelio reúne características propias del intestino delgado, y en la incompleta es similar a la mucosa colónica, con secreción de sulfomucinas (fig. 10), principalmente. Parece ser que sólo la MI de tipo colónico se asocia al carcinoma gástrico, y concretamente al tipo intestinal de Laurén, por lo que su detección nos permitiría seleccionar los pacientes para su control.

Displasia epitelial (DE)

La lesión premaligna definitiva es la displasia epitelial (DE), que caracteriza al final a toda una serie de lesiones precancerosas diversas, de naturaleza epitelial, como adenoma, pólipos hiperplásicos, pólipos juveniles, pólipos de Peutz-Jeghers y MI.

La DE se gradúa en leve, moderada y grave (fig. 11), o en DE de bajo y alto grado (fig. 12), en virtud de la existencia en el epitelio lesional de diversos cambios de activación celular/nuclear, citológicos y estructurales (tabla 1).

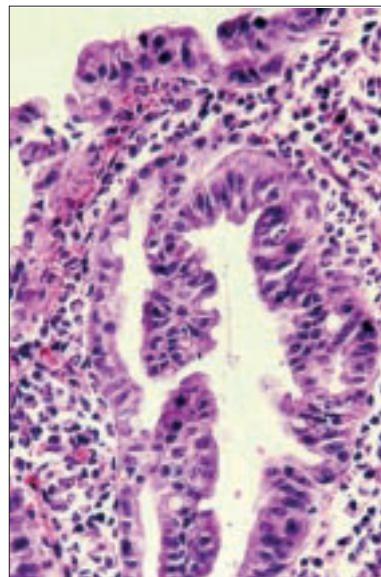


Figura 11. Displasia epitelial de grado grave con yemas y puentes iniciales.

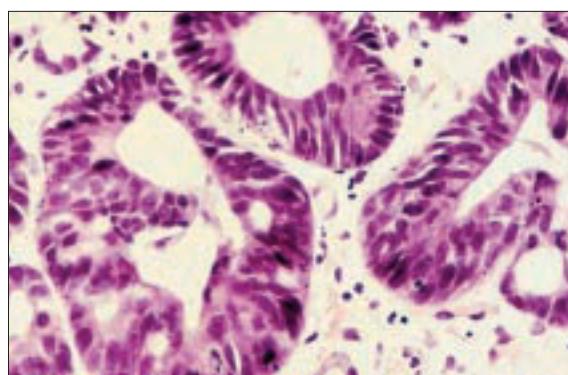


Figura 12. Displasia de alto grado con espesamientos difusos y patrón cribiforme incipiente.

Tabla 1. Cambios displásicos**A. Citológicos:****1. Alteraciones del núcleo:**

Forma: Alargados (núcleos con aspecto de cigarro puro)

Redondeados

Tamaño: Aumentados de tamaño o de dotación cromatínica

Engrosamiento de membrana nuclear

Posición: Pérdida polaridad

Intraepitelial: seudoestratificación, por efecto de apilamiento

Intracelular: no basal, sino media o alta (apical)

Otras: Nucléolo prominente y anfófilo

Nucleololación: multiplicidad de nucléolos

Mitosis: prominentes, altas

2. Alteraciones del citoplasma:

Forma: Pleomorfismo

Función: Disminución/pérdida capacidad mucinógena ⇒ pérdida claridad ⇒ basofilia

B. Arquitecturales:**Aumento espesor del epitelio:**

Difuso: Engrosamiento plaquiforme

Focal: Yemas, puentes, ramificaciones, repliegues, adosamientos glandulares "espalda contra espalda" y patrón cribiforme

Localización: Regiones glandular, ístmica, foveolar y superficial del epitelio

Tabla 2. Clasificación de Viena de la neoplasia epitelial gastrointestinal**1. Negativo para displasia-neoplasia****2. Indefinido para displasia-neoplasia****3. Neoplasia de bajo grado no invasiva:**

Displasia/adenoma de bajo grado

4. Neoplasia de alto grado no invasiva:

Displasia/adenoma de alto grado

Carcinoma no infiltrante (*carcinoma in situ*)

Sospecha de carcinoma infiltrante

5. Neoplasia infiltrante:

Carcinoma intramucoso

Carcinoma submucoso o más extenso

Tabla 3. Clasificación de Pádua de la displasia gástrica y lesiones relacionadas**1. Negativo para displasia**

1.1. Normal

1.2. Hiperplasia foveolar reactiva

1.3. Metaplasia intestinal

1.3.1. Metaplasia intestinal de tipo completo o enteroide

1.3.2. Metaplasia intestinal de tipo incompleto o colónico

2. Indefinido para displasia

2.1. Hiperproliferación foveolar

2.2. Metaplasia intestinal hiperproliferativa

3. Neoplasia no infiltrante (plana o elevada [sinónimo de adenoma])

3.1. Bajo grado

3.2. Alto grado

3.2.1. Incluida la sospecha de carcinoma sin invasión (intraglandular)

3.2.2. Incluido el carcinoma sin invasión (intraglandular)

4. Sospecha de carcinoma infiltrante**5. Adenocarcinoma infiltrante**

La DE grave es de gran trascendencia, especialmente cuando su diagnóstico anatomopatológico se mantiene en dos biopsias consecutivas (separadas por poco tiempo, 2-3 semanas), pues hace recomendable, casi inexcusable, la práctica de una gastrectomía debido a su elevado riesgo de malignización y a que realmente ya se considera como una lesión irreversible. De hecho, en un número importante de piezas de resección por DE grave se hallan cambios propios de adenocarcinoma.

En las zonas con riesgo bajo o moderado de carcinoma gástrico, la DE de alto grado es una circunstancia rara, que debe diferenciarse de otras entidades como la gastritis reactiva a refluo biliar, que puede provocar cambios mimetizadores de displasia epitelial. Sin embargo, en nuestra experiencia en zonas con alta incidencia de cáncer gástrico, como Soria y aledaños aragoneses¹², la DE de alto grado es un hecho no tan infrecuente.

La clasificación de la DE gástrica conlleva una serie de problemas no sólo entre patólogos y gastroenterólogos/cirujanos, sino también entre los propios patólogos¹³, ya que si bien se está generalmente de acuerdo con la identificación de los procesos precancerosos, existen diferencias terminológicas en la clasificación de esta patología.

Con la idea de alcanzar un consenso internacional, se han propuesto, de forma prácticamente simultánea, dos clasificaciones de la DE gástrica: la de Viena¹⁴, que propone cinco categorías, y la Pádua¹⁵, con otras cinco parecidas (tablas 2 y 3).

Ambas clasificaciones son muy similares y tienden a resolver las diferencias existentes principalmente entre los enfoques occidental y japonés. Con ellas, el consenso está más próximo,

pero no es definitivo, como lo prueba el hecho de que casi a la vez se hayan propuesto dos clasificaciones, con participación simultánea, en ambos grupos de trabajo, de varios de los expertos internacionales^{14,15}.

Bibliografía



1. Agudo A, González CA, Marcos G, Ortego J. Cosumption of alcohol, coffee and tobacco, and gastric cancer in Spain. *Cancer Causes & Control* 1992; 3: 137-143.
2. Scharschmidt BF. The natural history of hypertrophic gastropathy (Ménétrier disease): report of a case with 16 years follow-up and review of 120 cases from the literature. *Am J Med* 1977; 63: 644-652.
3. Dixon MF. Histological responses to *Helicobacter pylori* infection: gastritis, atrophy and preneoplasia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 467-486.
4. Ortego J, Moros M, Parra P et al. Adenomas vellosos de intestino grueso: La problemática planteada por los grandes tumores vellosos del recto. *Neoplasia* 1986; 3: 1-6.
5. Johansen. Gastric Polyps: Pathology and malignant potential. En: Sherlock P, Morson BC, Barbara L, Veronesi U, editores. *Precancerous lesions of the gastrointestinal tract*. Nueva York: Radel, 1983; 171-188.
6. Solcia E, Fiocca R, Villanyi L et al. Morphology and pathogenesis of endocrine hyperplasias, precarcinoid lesions and carcinoids arising in chronic atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26 (Supl 180): 146-157.
7. Ortego-Retana J, Soria-Navarro, Sainz-Samitier R. Polyoid endocrine cell hyperplasia of the gastric antrum with hypergastrinemia, acid hypersecretion and duodenal ulcer in a child. *Path Res Pract* 1991; 187: 739 (abstract).
8. Daibo M, Itabashi M, Irota T. Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1016-1025.
9. Sassatelli R, Bertony G, Serra L et al. Generalized juvenile polyposis with mixed pattern and gastric cancer. *Gastroenterology* 1993; 104: 910-915.
10. Lostal M, Fleta J, Sarría A, Ortego J et al. Degeneración adenomatosa en una paciente prepupalera afectada de poliposis juvenil generalizada y angiomas en la mucosa oral. *An Esp Pediatr* 1988; 29: 61-64.
11. Coochet B, Carrel J, Desbajets L, Widgrens. Peutz-Jeghers syndrome associated with gastrointestinal carcinoma. Report of two cases in a family. *Gut* 1979; 20: 169-175.
12. Sanz JM, Agudo A, García G, Ortego J et al. Concordancia en el diagnóstico de la clasificación de Laurén del cáncer gástrico. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 572-575.
13. Casselli M, Freguglia F, Greco F et al. Terminology and gastric epithelial dysplasia. *Lancet* 2000; 356: 1528.
14. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251-255.
15. Ruggio M, Correa P, Dixon MF et al. Gastric dysplasia. The Padova classification. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 167-176.