

Neoplasias

Dra. Paula Segura Hidalgo
Departamento de Anatomía Patológica
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

psegura@med.uchile.cl

Índice general

1. Conceptos Generales	9
1.1. Características Generales de las Neoplasias	9
1.2. Clasificación de las Neoplasias	10
1.2.1. Clasificación Según Comportamiento Biológico	10
1.2.2. Clasificación Histológica	14
1.2.3. Concepto de Tumor Indiferenciado	22
1.3. Evolución Histológica de las Neoplasias	22
2. Morfología de las Neoplasias Malignas	27
3. Biología de las Neoplasias Malignas	31
3.1. Progresión Tumoral en Múltiples Pasos	31
3.1.1. Concepto de Progresión Tumoral	31
3.1.2. Evidencias Histológicas de la Progresión Tumoral en Múltiples Pasos	31
3.1.3. La Evolución Histológica Refleja Acumulación de Fallas Genéticas .	32
3.2. Mecanismos de Invasión y Metástasis	33
4. Estudio de las Neoplasias Malignas	39
4.1. Etapificación	39
4.1.1. Propósito y Principios de la Etapificación de las Neoplasias	39
4.1.2. Reglas Generales de la Etapificación TNM	39
4.1.3. Grupos TNM	40
4.2. Grado de las Neoplasias	40
4.3. Márgenes Quirúrgicos	41

Índice de figuras

1.1. <i>Desmoplasia</i>	11
1.2. <i>Leiomioma</i>	13
1.3. <i>Leiomioma</i>	14
1.4. <i>Papiloma</i>	15
1.5. <i>Teratoma</i>	16
1.6. <i>Hamartoma</i>	17
1.7. <i>Carcinoma Escamoso</i>	18
1.8. <i>Adenocarcinoma</i>	19
1.9. <i>Adenocarcinoma</i>	20
1.10. <i>Sarcoma</i>	21
1.11. <i>Neoplasia Pobremente Diferenciada</i>	23
1.12. <i>Displasia</i>	24
1.13. <i>Carcinoma in situ</i>	25
1.14. <i>Carcinoma in situ</i>	26
2.1. <i>Célula Bizarra</i>	28
2.2. <i>Figuras Mitóticas</i>	29
2.3. <i>Alteraciones Nucleares de la Célula Neoplásica Maligna</i>	30
3.1. <i>Resumen Progresión Tumoral</i>	33
3.2. <i>Permeación Vascular Sanguínea</i>	35
3.3. <i>Metástasis Ganglionar</i>	37
3.4. <i>Metástasis Osea</i>	38
4.1. <i>Margen Quirúrgico</i>	42

Índice de cuadros

1.1. Características Generales de las Neoplasias	12
4.1. Clasificación TNM	40

Capítulo 1

Conceptos Generales

1.1. Características Generales de las Neoplasias

Neoplasia:

“Corresponde a una masa anormal de tejido cuyo crecimiento es excesivo e incoordinado en comparación al tejido normal y persiste de la misma forma luego del cese del estímulo que la provocó.”

Sir Rupert Willis

Las células pueden presentar alteraciones del crecimiento como respuesta adaptativa a estímulos definidos. Esta respuesta revierte al terminar el evento que la generó. Sin embargo, algunos de éstos producen cambios en el material genético, ocasionando alteraciones permanentes del patrón de crecimiento celular normal. Al resultado de estos cambios se le denomina **Neoplasia**. Una célula neoplásica por definición no responderá a las señales que regulan el crecimiento celular, proliferando sin control y en forma excesiva, generando un aumento de volumen en el órgano afectado.

En resumen, corresponden a lesiones irreversibles cuyo crecimiento es autónomo y persistente. Al respecto es importante señalar que:

- Se originan en poblaciones celulares que en condiciones normales mantienen su **capacidad proliferativa**. Por esta razón no existen tumores derivados de músculo cardíaco o neuronales.
- Expresan diferentes grados de **diferenciación**, cuyo espectro varía desde lesiones muy semejantes a tejidos normales hasta neoplasias indiferenciadas.
- El estímulo responsable de su aparición puede ser **desconocido**.

Las neoplasias benignas y malignas crecen a diversas velocidades, que dependen de:

- Proporción de células que se encuentran en **fases proliferativas** del ciclo celular en relación a las que se diferenciaron e ingresaron en la fase G0.
- Tasa de mortalidad de las células neoplásicas, que son especialmente susceptibles a la **apoptosis**.
- Disponibilidad de **nutrientes**, que depende de la inducción del estroma por parte de las células neoplásicas.

La neoplasia requiere un aporte adecuado de nutrientes para poder desarrollarse. Por esta razón es fundamental la presencia de tejido conectivo, especialmente **estructuras vasculares**, que son generadas por las mismas células neoplásicas a través de mecanismos de inducción del estroma adyacente, mediante secreción de factores de angiogénesis. Por lo tanto, una masa tumoral está compuesta por:

- **Células neoplásicas.**
- **Tejido conectivo** que compone el estroma adyacente.

En neoplasias de alto índice proliferativo, esta inducción puede ser insuficiente, siendo superada por la proliferación celular, lo que puede limitar la velocidad de crecimiento tumoral y ocasionar la muerte de las células localizadas en el centro de la lesión (Ver figura 1.9). En contraste, algunas neoplasias ¹ inducen una respuesta estromal desproporcionada para el número de células tumorales propiamente tales. A este fenómeno se le denomina **Desmoplasia**, e histológicamente se observa como grupos de células neoplásicas inmersas en abundante tejido fibroconectivo hipocelular (Ver página 11).

1.2. Clasificación de las Neoplasias

1.2.1. Clasificación Según Comportamiento Biológico

A través del estudio histopatológico es factible establecer la relación entre la morfología de un tumor y su comportamiento. Esta clasificación las separa de acuerdo a la agresividad de su crecimiento en dos grandes grupos (Ver cuadro 1.1):

- **Tumores Benignos:** Corresponden a todos aquellos tumores que crecen localmente sin invadir el tejido adyacente.
- **Tumores Malignos:** Neoplasias que invaden el tejido adyacente y producen metástasis.

¹Este fenómeno se evidencia en neoplasias malignas de estirpe epitelial.

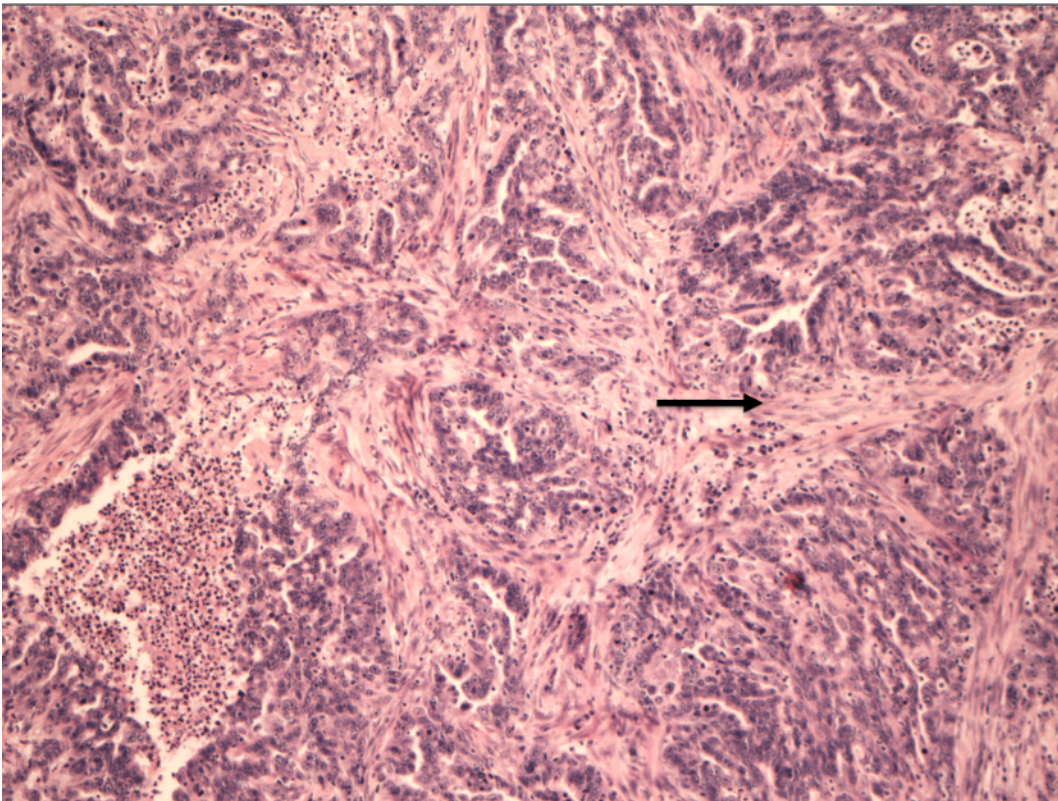


Figura 1.1: *Desmoplasia*

Presencia de tejido fibroso (Flecha horizontal) separando estructuras tubulares y cribiformes revestidas por células con criterios claros de malignidad.

Existen algunas neoplasias difíciles de clasificar, debido a que no cumplen todos los criterios para precisar su comportamiento biológico. Un ejemplo de estas lesiones corresponde al carcinoma basaloide de la piel, que histológicamente es maligno e invade localmente, pero rara vez produce metástasis a distancia.

Neoplasias Benignas

La gran mayoría de los tumores primarios de los seres humanos corresponden a neoplasias benignas, que están compuestas por células similares a las de su tejido de origen, tienden a crecer localmente y a una velocidad muy baja. Si bien en general son inocuas para los pacientes, existen casos excepcionales de lesiones benignas que pueden ocasionar sintomatología importante e incluso la muerte. Estos efectos generalmente son resultado de dos características:

Cuadro 1.1: Características Generales de las Neoplasias

Benignas	Malignas
Crecimiento lento	Crecimiento rápido
No infiltrativa	Infiltrativa
Similar al tejido de origen	Diferente al tejido de origen
Fenotipo celular normal	Células anómalas
No genera metástasis	Produce metástasis
Generalmente no interfiere con la vida el paciente	Puede causar la muerte

- **Efecto de Masa:** Al crecer, la neoplasia comprime órganos adyacentes o produce obstrucción luminal de vísceras huecas (Ej.: Meningiomas).
- **Función:** Las neoplasias benignas que presentan función endocrina pueden ocasionar síntomas por secreción descontrolada de hormonas (Ej.: Adenomas tiroideos).

Por definición, las neoplasias benignas crecen con márgenes expansivos (Ver figura 1.2), es decir, no invaden los tejidos adyacentes, se mantienen contenidas en el sitio donde se originaron y nunca dan metástasis a distancia. Histológicamente son mejor diferenciadas que su contraparte maligna, pero lo que realmente las caracteriza es su **conducta biológica**. El criterio principal para clasificarlas es su origen histológico. De esta forma, las neoplasias benignas mesenquimáticas se denominan por el tejido de origen más el sufijo “oma”. Por ejemplo:

<i>Neoplasias Benignas</i>	{	<i>Fibroma</i>	Derivado de fibroblastos
		<i>Lipoma</i>	Derivado de tejido adiposo
		<i>Osteoma</i>	Derivado de tejido óseo
		<i>Condroma</i>	Derivado de cartílago
		<i>Leiomioma</i>	Derivado de músculo liso (Ver figura 1.3)

Para las lesiones epiteliales se utiliza una variedad de nombres basados en características estructurales que los identifiquen. Por ejemplo:

- **Papiloma:** Lesión exofítica² compuesta por papilas, es decir, estructuras ramificadas constituídas por ejes fibroconectivos revestidas por epitelio (Ver figura 1.4).
- **Adenoma:** Neoplasia benigna compuesta por estructuras glandulares.

Existen algunos tipos especiales de neoplasias benignas. Dentro de este grupo se encuentran:

- **Teratomas:** Tumores compuestos por tejidos originados en las tres capas embrionarias. Pueden contener una gran variedad de tejidos maduros, como piel, tiroides, cartílago, hueso. Estas lesiones se generan en células germinales y se localizan preferentemente en las gónadas. (Ver figura 1.5)

²Lesión que protruye hacia una superficie.

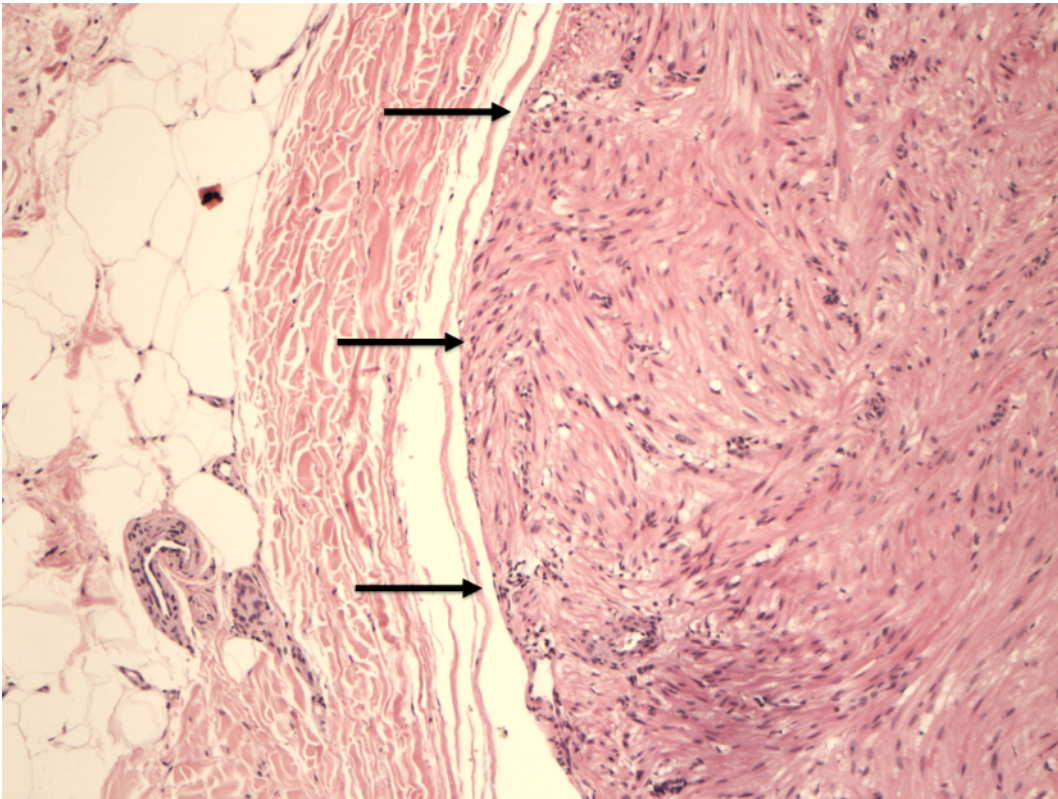


Figura 1.2: *Leiomioma*

Estructura nodular bien delimitada, de margen expansivo (Flechas horizontales) compuesta por células fusadas homogéneas.

- **Hamartomas:** Son lesiones constituidas por proporciones variables de tejidos maduros de un mismo órgano. En rigor no son neoplasias propiamente tales, sino malformaciones resultantes de diferenciación desordenada de un órgano específico durante el desarrollo embrionario. (Ver figura 1.6)
- **Coristomas:** Corresponden a fragmentos de tejido maduro normal localizados en forma ectópica. Tampoco corresponderían estrictamente a neoplasias.

Neoplasias Malignas

Las neoplasias malignas infiltran tejidos adyacentes en un proceso denominado invasión, generando daño y destrucción de éstos. Esta característica es fundamental para discriminarlas de las benignas, que presentan crecimiento de tipo expansivo.

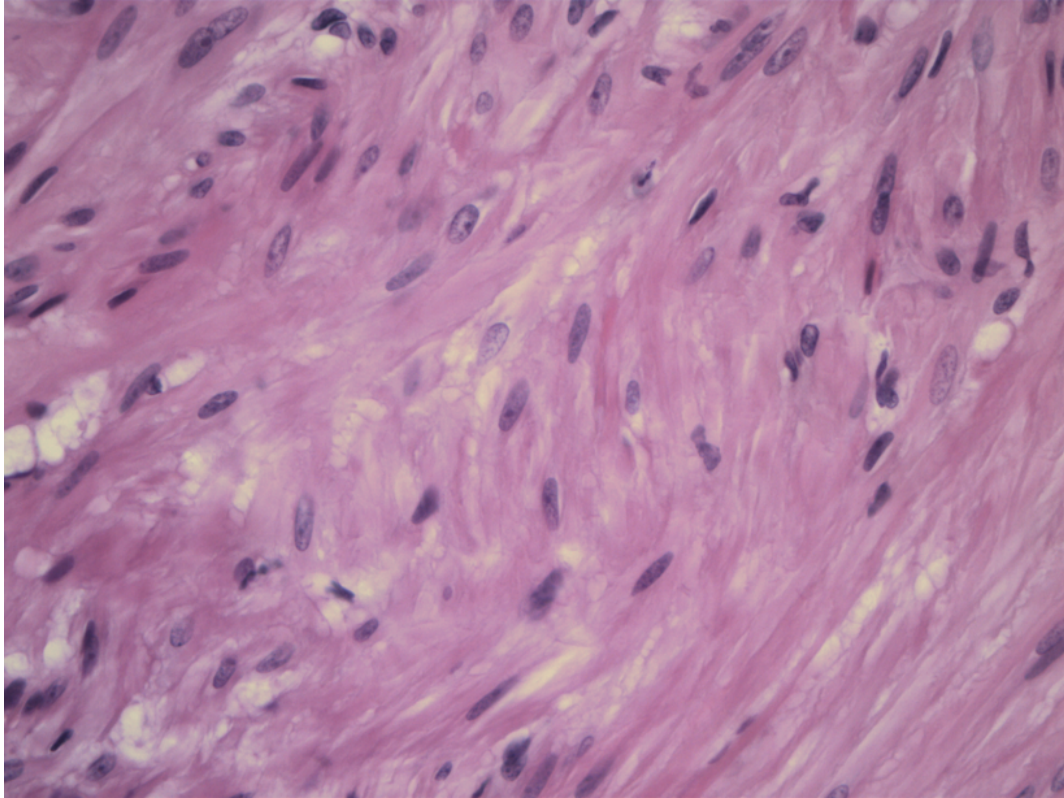


Figura 1.3: *Leiomioma*

Lesión mesenquimática benigna hipocelular dispuesta en haces ordenados de células fusadas sin atipia citológica ni actividad mitótica evidente.

La propiedad más importante de las neoplasias malignas es su capacidad de desprender células, que se desplazan a distancia y proliferan en otros tejidos, generando una nueva masa tumoral denominada **metástasis** (Ver figuras 3.2, 3.3 y 3.4).

1.2.2. Clasificación Histológica

Del mismo modo que los tejidos normales, las neoplasias pueden ser clasificadas según su tejido de origen. Algunas veces, especialmente en las neoplasias malignas, puede ser difícil establecer comparaciones entre la lesión y el tejido que la originó, debido a pérdida de la diferenciación de la lesión.

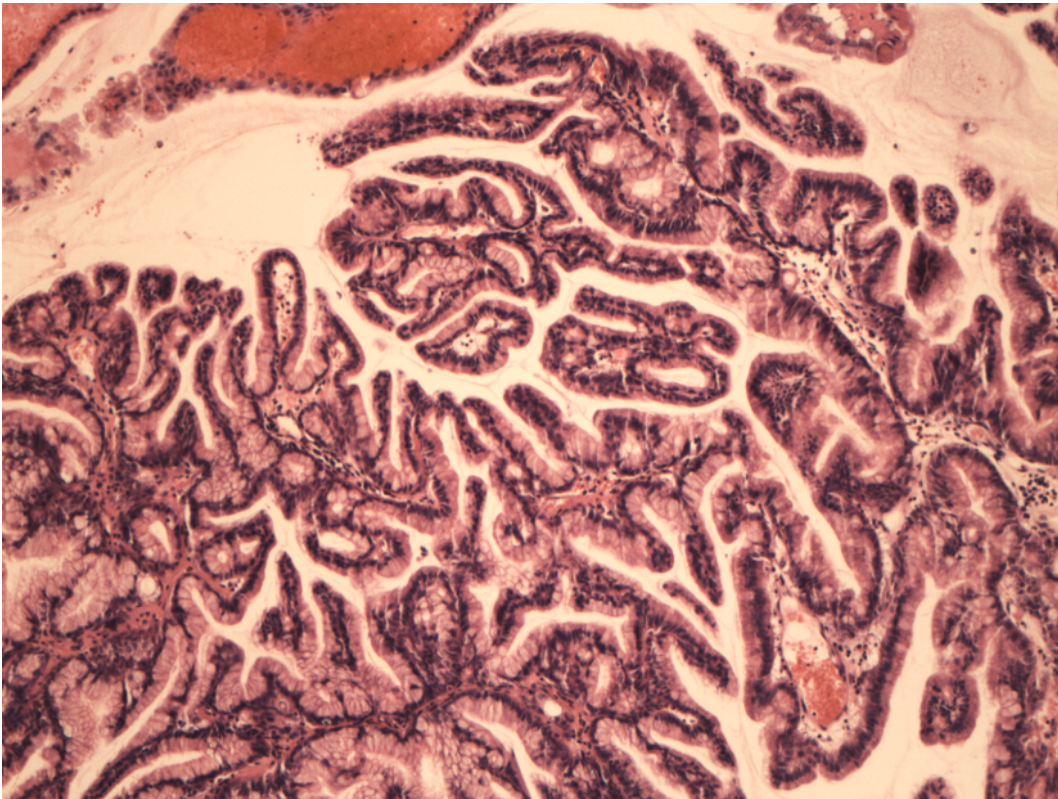


Figura 1.4: *Papiloma*

Lesión compuesta por estructuras ramificadas de ejes fibroconectivos revestidos por células epiteliales de núcleos basales y citoplasmas claros con evidencias de secreción de mucina. No se observa atipia citológica ni criterios de invasión de la membrana basal.

Neoplasias Epiteliales

La mayoría de las neoplasias se genera de tejidos epiteliales. El epitelio está compuesto por capas de células que revisten las paredes de cavidades o, en el caso de la piel, recubren la superficie externa del cuerpo. Las células epiteliales se encuentran en estrecha relación morfológica y fisiológica con dos estructuras que son imprescindibles para mantener la estructura y función de diversos tejidos:

- **Membrana Basal:** Tipo especializado de matriz extracelular constituido por una red proteinácea³ que separa el epitelio del estroma subyacente

³Es sintetizada tanto por las células epiteliales como por las estromales.

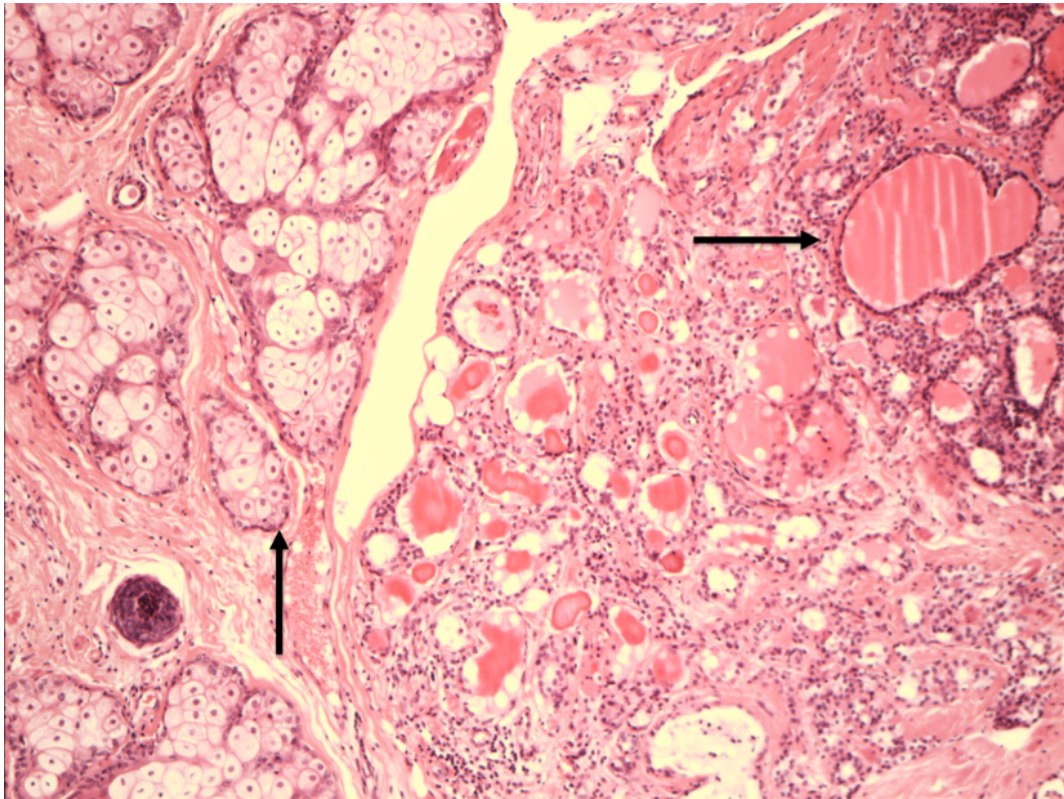


Figura 1.5: *Teratoma*

Lesión compuesta por tejido tiroideo (Flecha horizontal), conectivo y anexos cutáneos maduros (Flecha vertical).

- **Estroma:** Tejido conectivo subyacente que aporta sustratos tróficos a las células epiteliales.

El tejido epitelial es de gran interés, ya que la gran mayoría de las neoplasias malignas (Aproximadamente un 80%) corresponde a lesiones de estirpe epitelial, denominados **Carcinomas**. Estas lesiones se clasifican en dos categorías que reflejan las dos funciones más importantes del epitelio:

1. **Carcinomas Escamosos:** Corresponden a las lesiones derivadas de los epitelios de tipo escamoso, es decir, todos aquellos destinados a proteger las poblaciones celulares subyacentes. Histológicamente se caracterizan por presentar evidencias de queratinización, como perlas córneas o disqueratocitos (Ver figuras 1.7 y 1.14). Ejemplo:
 - Epidermis.

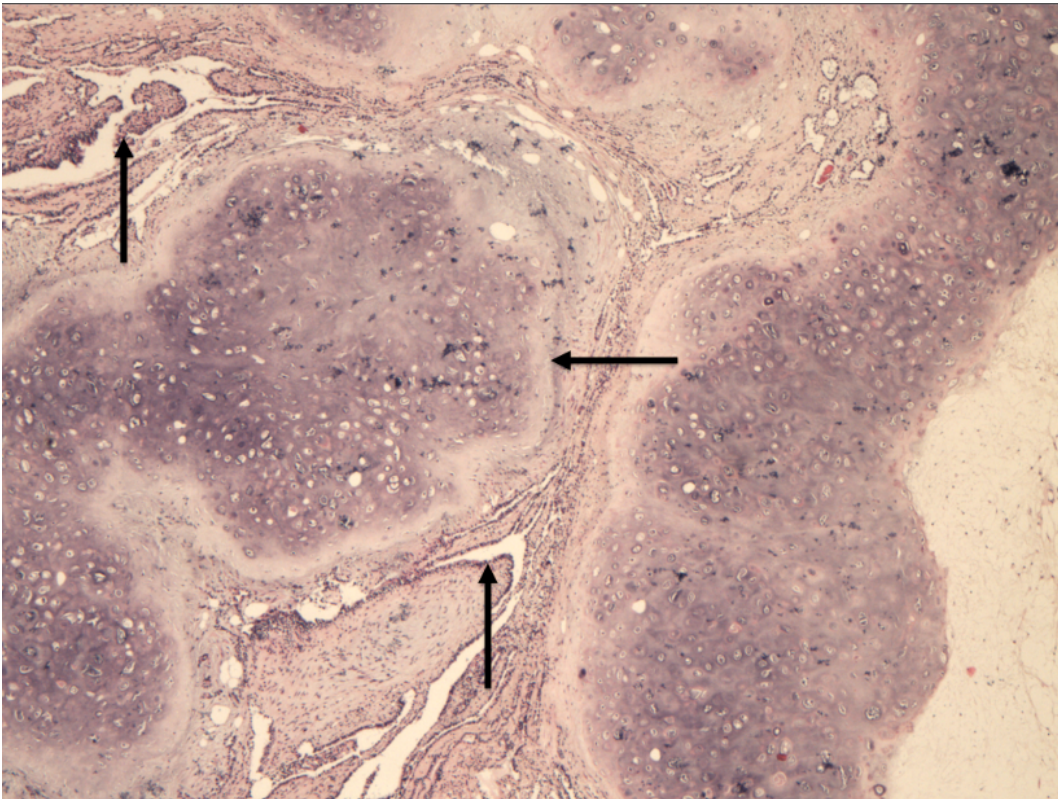


Figura 1.6: *Hamartoma*

Neoplasia constituida por nódulos de cartilago maduro (Flecha horizontal) y cavidades revestidas por epitelio bronquial normotípico (Flechas verticales).

- Mucosa esofágica.
- Revestimiento exocervical del cuello uterino.

2. **Adenocarcinomas:** Tumores malignos originados en epitelios especializados en secretar sustancias a las cavidades o conductos que revisten. Su morfología es variable, pero en general tienden a formar túbulos que simulen disposición glandular (Figura 1.8) o estructuras papilares (Figura 1.9). Por ejemplo:

- Mucosa Gástrica.
- Conductos biliares.
- Revestimiento endocervical del cuello uterino.

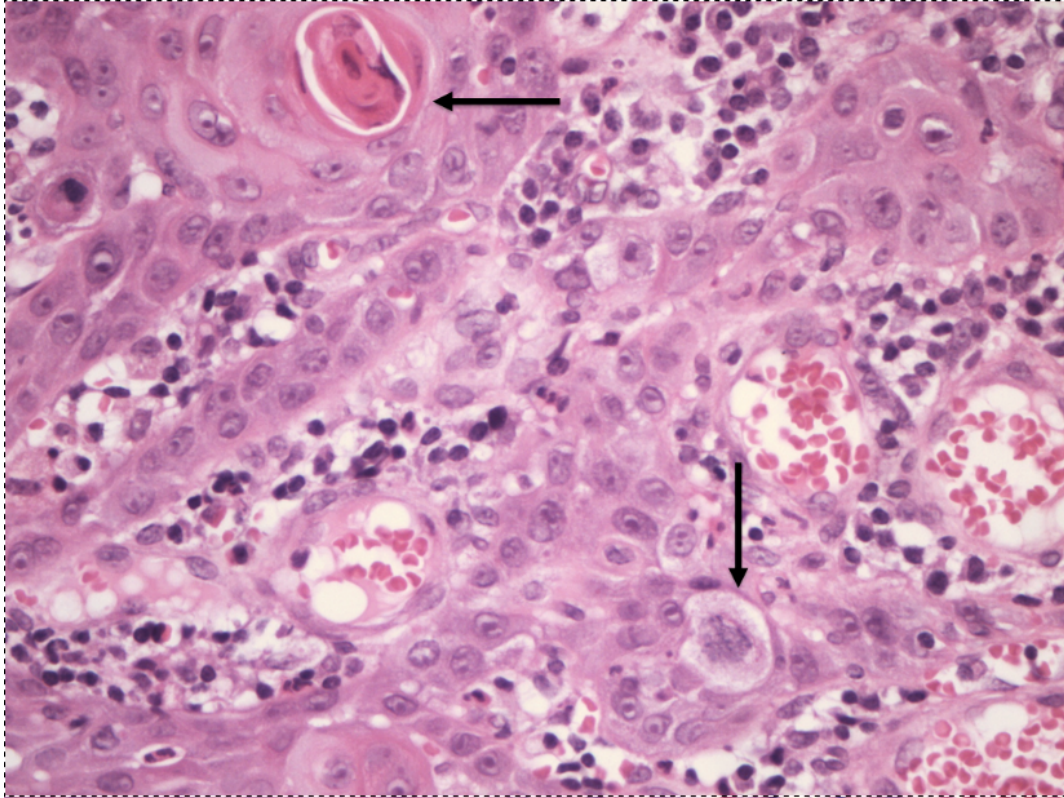


Figura 1.7: *Carcinoma Escamoso*

Neoplasia maligna dispuesta en patrón sólido, constituida por células epiteliales grandes, con pérdida de la polaridad, límites celulares definidos, citoplasma eosinófilo amplio, atipia nuclear (Flecha vertical) y evidencias de queratinización en forma de perlas córneas (Flecha horizontal). Además se observan disqueratocitos. (Ver figura 3.1)

Neoplasias Mesenquimáticas

El resto de las neoplasias se origina de tejidos no epiteliales. De éstos, la mayoría corresponde a aquellos que derivan de diversos tipos de tejido conectivo. A estos tumores se les denomina **Sarcomas** y constituyen un 1% del total de neoplasias. Los sarcomas pueden derivarse de una amplia variedad de células mesenquimáticas:

Sarcomas	{	<i>Fibrosarcoma</i>	Derivados de fibroblastos
		<i>Liposarcoma</i>	Derivados de tejido adiposo
		<i>Osteosarcoma</i>	Derivados de tejido óseo
		<i>Rabdomiosarcoma</i>	Derivados de músculo estriado
		<i>Leiomiomasarcoma</i>	Derivados de músculo liso

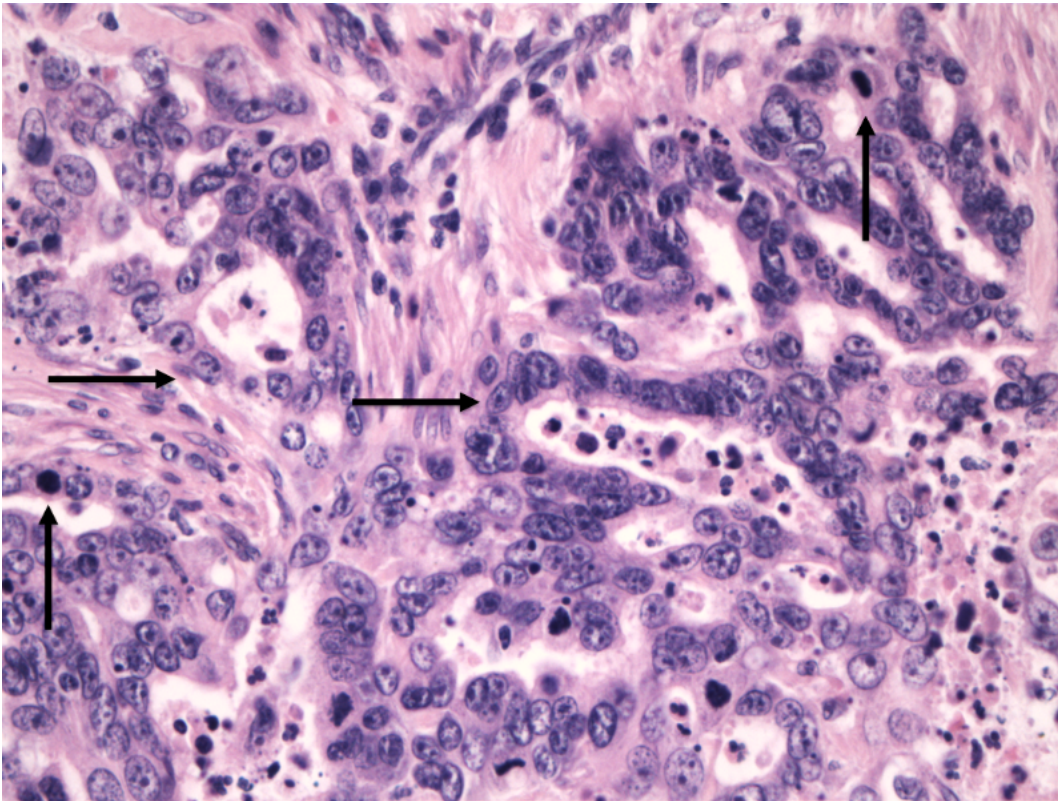


Figura 1.8: *Adenocarcinoma*

Lesión compuesta por estructuras tubulares revestidas por células pleomórficas de núcleos hiper cromáticos de cromatina gruesa, con presencia de nucléolo (Flechas horizontales). Se observan numerosas figuras mitóticas (Flechas verticales), ocasionalmente atípicas. Los túbulos exhiben abundantes células necróticas en el lumen y están inmersos en estroma desmoplásico (Ver figura 1.1).

Si bien su aspecto dependerá del origen, en general están compuestos por células fusadas (Ver figura 1.10).

Neoplasias Hematopoyéticas

Un segundo grupo de neoplasias no epiteliales se genera a partir de precursores hematopoyéticos. Corresponden a lesiones compuestas por células poco cohesivas de tamaño variable, dispuestas en acúmulos, sin originar estructuras definidas:

- **Leucemias:** Recibe esta denominación el conjunto de patologías caracterizado por

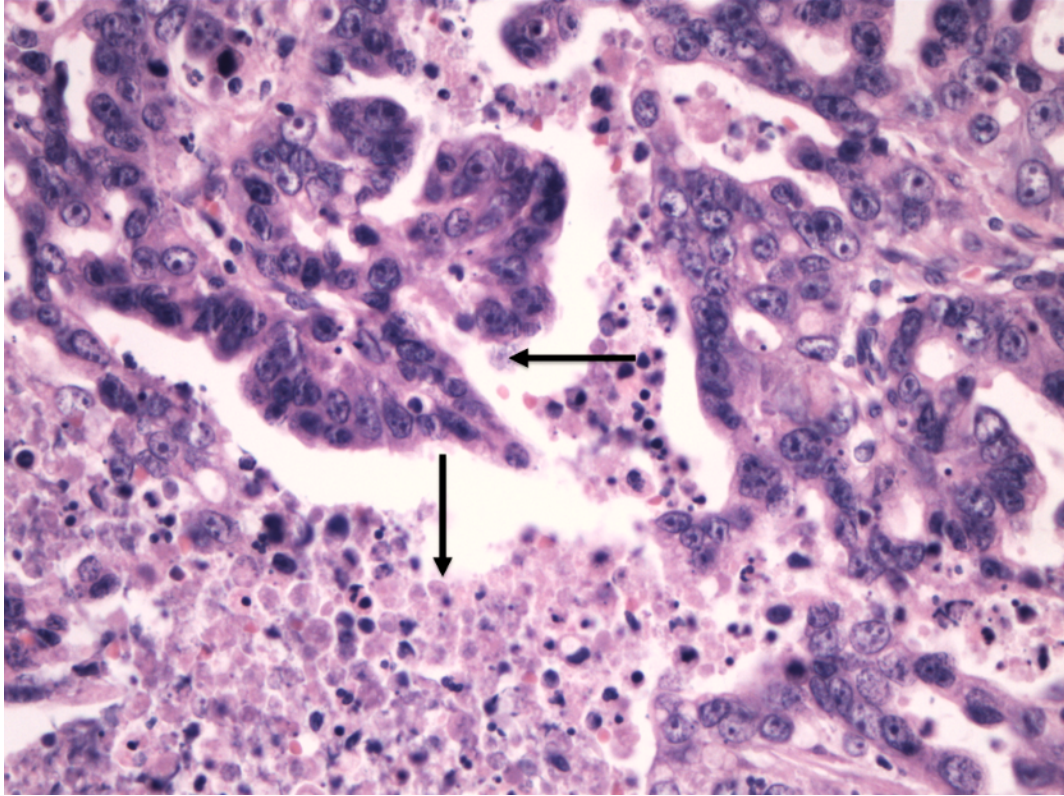


Figura 1.9: *Adenocarcinoma*

Se observa estructura papilar de eje fibroconectivo grueso revestida por células pleomórficas de núcleos hiper cromáticos, (Ver flecha horizontal) con presencia de actividad mitótica. La lesión presenta necrosis y abundantes cuerpos apoptóticos (Ver flecha vertical).

la presencia de derivados malignos de dichos precursores en la circulación.

- **Linfomas:** Tumores compuestos por precursores hematopoyéticos malignos que forman masas sólidas generalmente en linfonodos.

Neoplasias Neuroectodérmicas

El tercer grupo corresponde a las neoplasias derivadas de múltiples componentes del sistema nervioso central y periférico, los cuales son frecuentemente denominados como **Neuroectodérmicos**, reflejando su origen embrionario. Este grupo incluye:

- **Neuroblastomas**

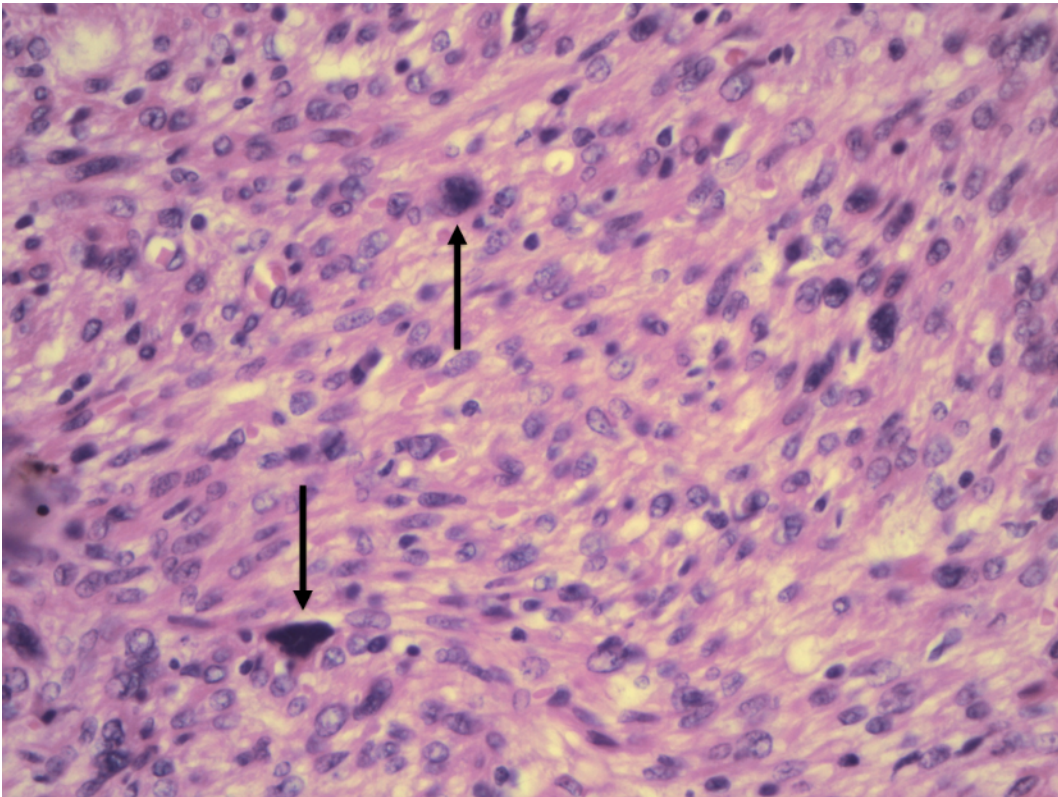


Figura 1.10: *Sarcoma*

Neoplasia mesenquimática de alta celularidad compuesta por células fusadas pleomórficas, ocasionalmente bizarras (Flechas verticales).

- **Glioblastomas**
- **Schwannomas**

Otras Neoplasias

Existen además otras neoplasias que no pertenecen a ninguno de éstos grupos:

- **Melanomas:** Corresponden a lesiones derivadas de melanocitos, que son células pigmentadas presentes en la piel y la retina. Si bien derivan de la cresta neural y comparten su origen con las células neuroectodérmicas, no poseen conexiones directas con el sistema nervioso.
- **Carcinomas Pulmonares de Células Pequeñas:** Están compuestos por células

que presentan muchos atributos neurosecretorios y se originan en la cresta neural, cerca de las glándulas suprarrenales, y a igual que éstas, responden a señales neuronales secretando péptidos biológicamente activos. Es poco claro el mecanismo por el cual estas células aparecen en el parénquima pulmonar.

1.2.3. Concepto de Tumor Indiferenciado

Finalmente, existe un principio biológico que gobierna la gran mayoría de las neoplasias malignas. Si bien las células neoplásicas desvían sustancialmente su conducta de sus precursores normales, prácticamente siempre mantienen algunos atributos de éstos. Estas características aportan pistas importantes sobre el origen de la lesión, lo que permite llegar a un diagnóstico mediante estudio histopatológico. Solo en una pequeña minoría de los casos (1-2%), se produce el fenómeno de **desdiferenciación**, es decir, el tumor posee un grado de anaplasia tan alto, que es imposible determinar su origen solo con criterios morfológicos, requiriendo estudios adicionales (Ver figura 1.11).

1.3. Evolución Histológica de las Neoplasias

Entre los dos extremos del tejido normal y las neoplasias malignas existe un amplio espectro de tejidos de aspecto intermedio. Los distintos grados de anormalidad reflejan poblaciones celulares en evolución progresiva desde la normalidad hasta conductas claramente agresivas e invasoras. Esta arquitectura puede estar dando cuenta de un proceso secuencial (Ver página 33), que se lleva a cabo en múltiples pasos sucesivos, y es fácilmente evidente en tejidos epiteliales.

En algunos casos, se observan células que se desvían mínimamente de sus precursores originales en forma cuantitativa, es decir, contienen un número más alto de células de aspecto normal. A este fenómeno se le denomina **Hiperplasia** y es el resultado de fallas en los mecanismos regulatorios de la proliferación de estas células, que forman acúmulos manteniendo una disposición relativamente normal.

Otra leve alteración del tejido normal se ve en la **Metaplasia**, donde un tipo de tejido normal es reemplazado por otro tejido normal que no debería ser encontrado en condiciones normales en ese órgano. Este fenómeno es muy frecuente en las zonas de transición entre dos epitelios distintos, por ejemplo, la unión esófago-gástrica y la unión exo-endocervical uterina. En ambos casos se produce una transición abrupta entre epitelio escamoso y epitelio cilíndrico mucosecretor. En esta zona se suelen encontrar tipos celulares que corresponden a esa localización. Ejemplo:

- **Esófago de Barrett:** Corresponde a la presencia de epitelio intestinal en la zona de transición esófago gástrica.

Cabe destacar que las metaplasias corresponden a un fenómeno reversible que se produce en respuesta a una injuria externa. Si se elimina la agresión, la metaplasia revierte. Sin

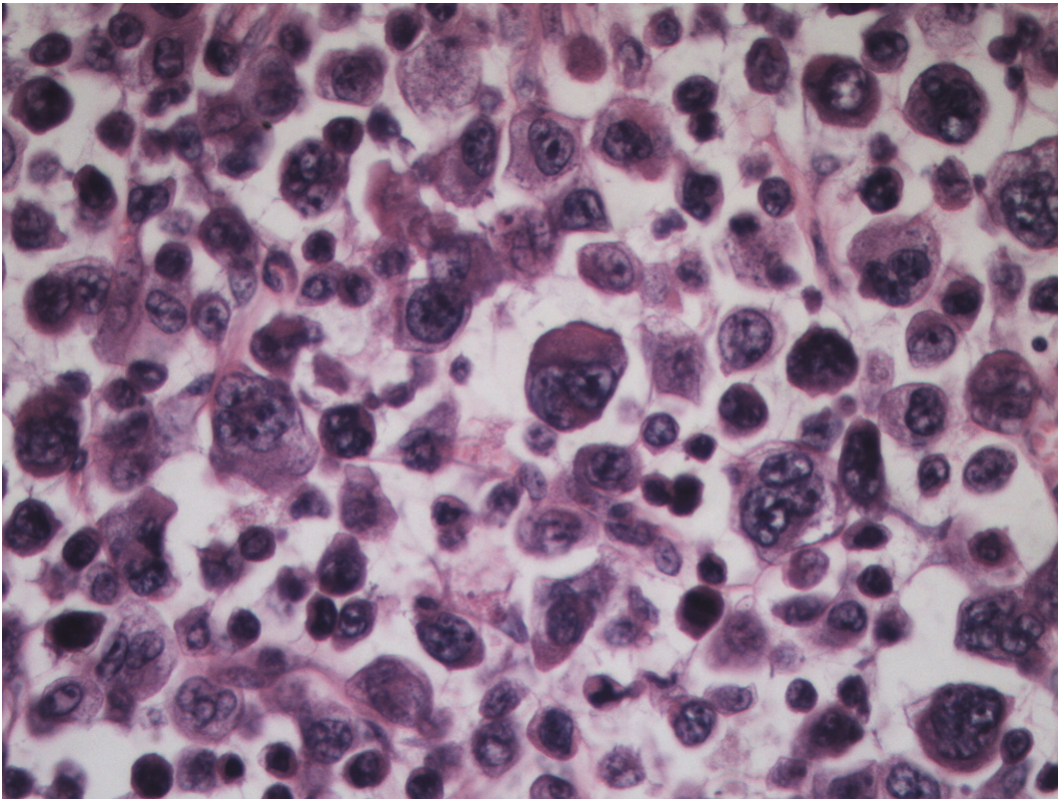


Figura 1.11: *Neoplasia Pobrementemente Diferenciada*

Lesión compuesta por células discohesivas, anaplásicas, de alta relación núcleo/citoplasma, núcleos hiper cromáticos ocasionalmente múltiples de cromatina gruesa con nucleólos prominentes.

embargo, corresponden a una condición pre neoplásica, por lo que su tratamiento es fundamental para prevenir el desarrollo de una lesión maligna.

Otro fenotipo es la **Displasia**. Una célula displásica exhibe una citología atípica, es decir, su morfología individual está alterada, generando un tejido de aspecto desordenado. Estos cambios incluyen alteraciones de la polaridad, tamaño y forma nuclear, alteraciones en la afinidad tintorial del núcleo, aumento de la relación núcleo-citoplasma, incremento de la actividad mitótica y pérdida de las características citoplasmáticas correspondientes a una célula normalmente diferenciada para ese tejido. Además se asocia a aumento de la cantidad de células. La displasia es considerada el paso previo a un carcinoma invasor, ya que las células si bien presentan morfología claramente maligna, no transgreden la membrana basal, es decir, solo se diferencian de un carcinoma invasor por este último hallazgo. Es

importante destacar que no necesariamente todas las displasias evolucionan a carcinomas invasores.

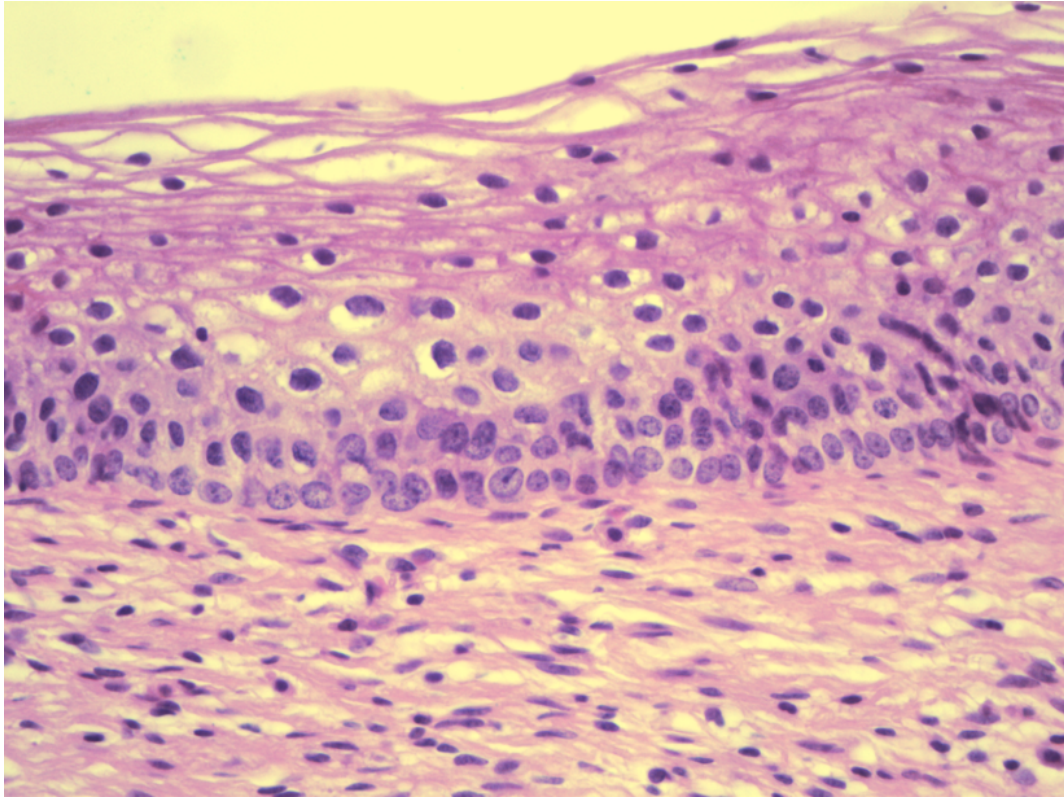


Figura 1.12: *Displasia*

Mucosa revestida por epitelio escamoso con atipia citológica y leve desorganización, que está restringida exclusivamente al tercio basal de su espesor.

En los tejidos epiteliales existen otras lesiones proliferativas que pueden ser evidentes macroscópicamente. Corresponden a **Adenomas, Pólipos y Pólipos Adenomatosos**. Estas contienen tipos celulares que se encuentran en el epitelio normal, pero en gran cantidad, generando una lesión macroscópica. Pueden presentar grados variables de displasia. Usualmente alcanzan un tamaño y dejan de crecer, siempre respetando las membranas basales. Por esta razón son considerados benignos.

Si estos cambios displásicos comprometen todo el espesor del epitelio, esta lesión corresponde al denominado **Carcinoma in situ**. (Ver figuras 1.13 y 1.14)

Cuando se produce la invasión del estroma, el tumor adquiere el potencial de generar metástasis a distancia, es decir, se transforma en una **Neoplasia Maligna**.

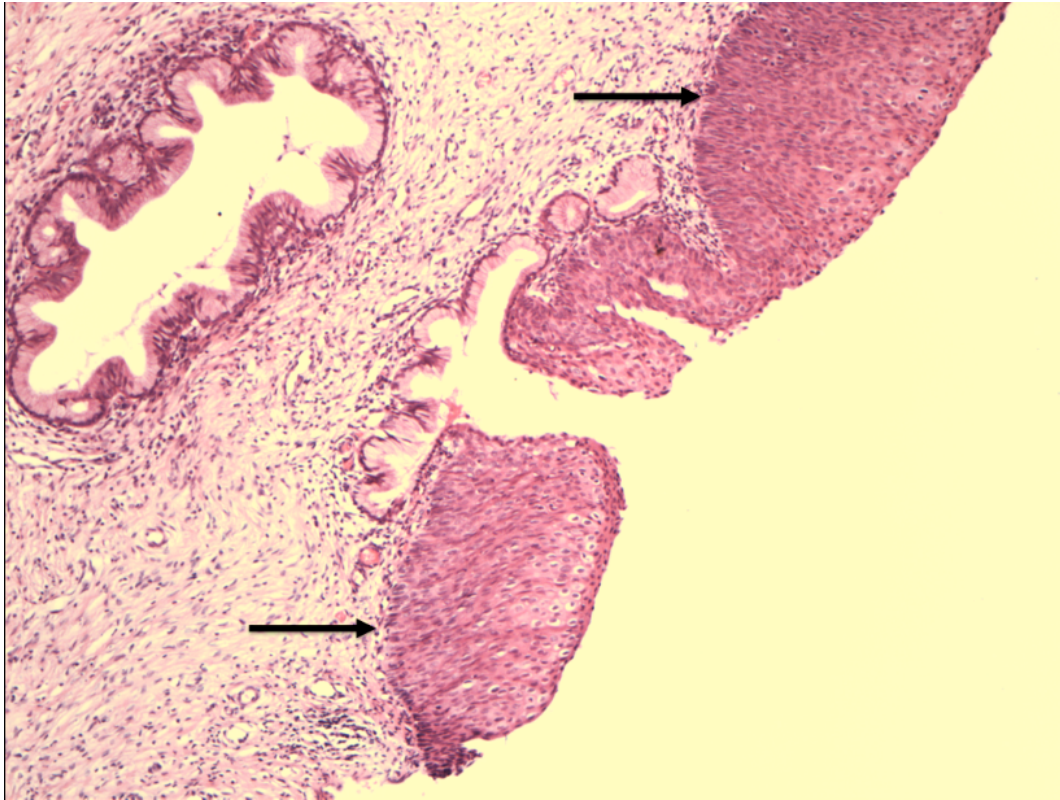


Figura 1.13: *Carcinoma in situ*

Mucosa revestida por epitelio escamoso compuesto por células con pérdida de la polaridad y diferenciación. Los cambios comprometen todo el espesor del revestimiento epitelial, pero no transgreden la membrana basal ni invaden el estroma subyacente (Flechas horizontales).

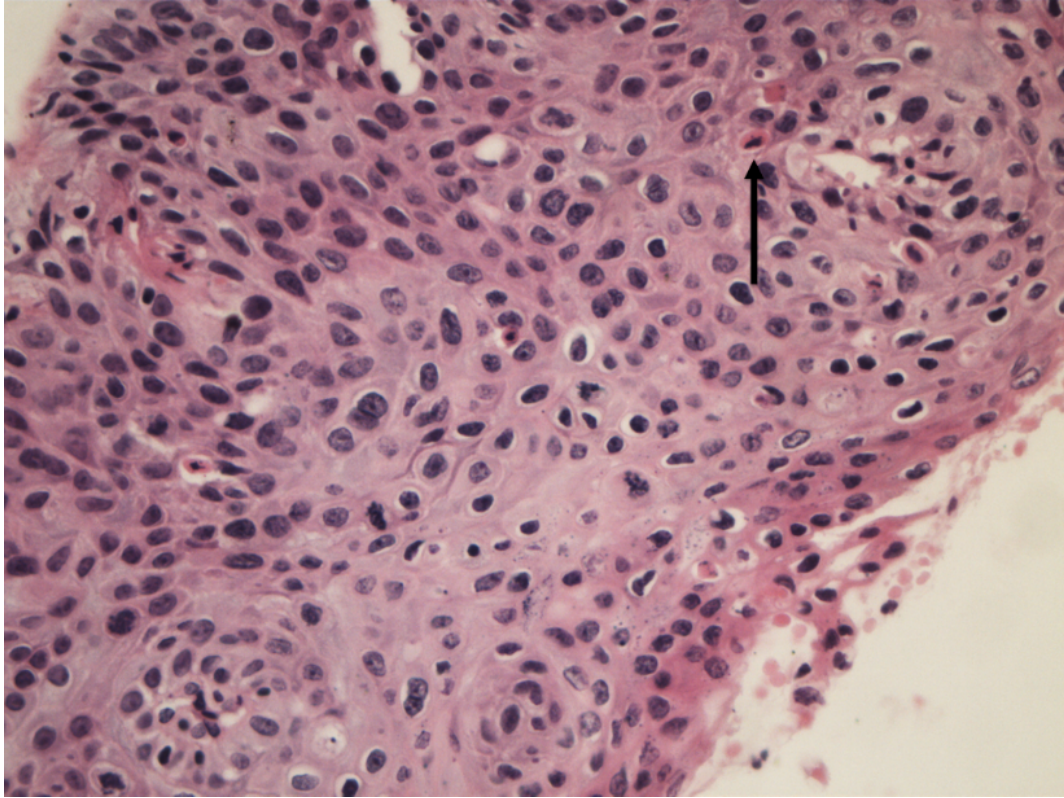


Figura 1.14: *Carcinoma in situ*

Fragmento de epitelio escamoso constituido por células de citoplasmas amplios, límites celulares definidos, atipia nuclear y **Disqueratocitos**, que son células con evidencias de queratinización aberrante (Flecha vertical). Se observan figuras mitóticas alejadas del estrato basal y cuerpos apoptóticos.

Capítulo 2

Morfología de las Neoplasias Malignas

Desde el punto de vista práctico, es muy probable que la parte más importante del examen histológico es discriminar neoplasias benignas de tumores malignos. Existen criterios morfológicos característicos de estos últimos.

- **Atipia citológica:** Se refiere a la diferenciación, es decir, a la capacidad de la célula neoplásica de parecerse a la que la originó. El término **Anaplasia** se refiere a la pérdida total de la diferenciación. En general, se relaciona con la agresividad del tumor. Las evidencias de anaplasia incluyen:
 1. **Pleomorfismo:** Variabilidad de tamaño y forma de células y núcleos. Ver figuras 1.11 y 2.3
 2. **Características nucleares:** Aumento de tamaño e hiper cromatismo,¹ con presencia de cromatina gruesa, distribuida en grumos, con presencia de nucléolos. Además se observa aumento de la relación núcleo/citoplasma, que se puede acercar a 1:1². (Ver página 23)
 3. **Figuras mitóticas atípicas:** Con más de dos polos o sin ninguna orientación definida. (Ver figura 2.2)
 4. **Presencia de células bizarras.** (Ver figura 2.1)
 5. **Pérdida de polaridad:** Se refiere a cambios en la orientación espacial de las células neoplásicas, que tienden a crecer en patrones desorganizados. Corresponde a un fenómeno más evidente en neoplasias epiteliales. (Ver figura 1.7)

¹Corresponde a un aumento de la afinidad tintorial, es decir, los núcleos se ven más teñidos y oscuros que los de su contrapartes en células normales.

²En condiciones normales es de 1:4 o 1:6.

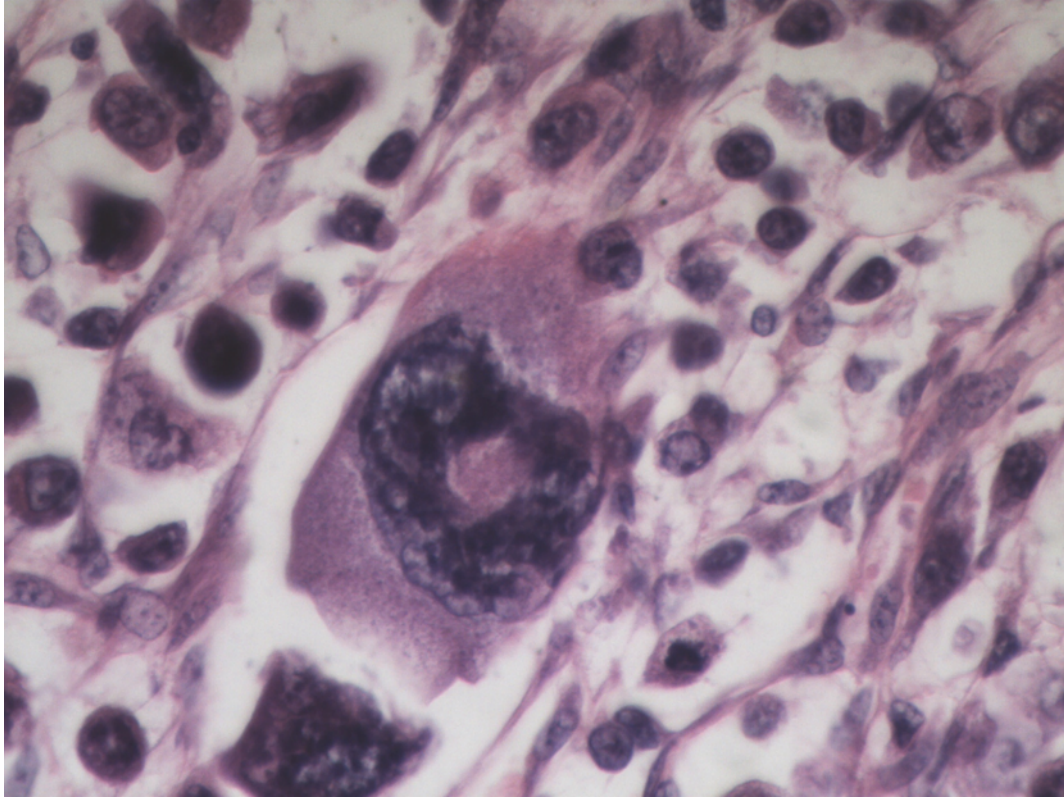


Figura 2.1: *Célula Bizarra*

Célula discohesiva de gran tamaño, de núcleo irregular e hiper cromático de cromatina gruesa.

- **Actividad mitótica:** Las neoplasias malignas tienen un alto índice de proliferación, por lo que presentan numerosas figuras mitóticas, como se aprecia en la figura 2.2, pero éstas no son patognomónicas. Además, puede referirse a la presencia de éstas en lugares atípicos. Esto se aprecia por ejemplo en neoplasias derivadas de epitelio estratificado, donde no debería haber mitosis en estratos superiores en condiciones normales.
- **Invasión:** Es un criterio muy importante para el diagnóstico. Puede evidenciarse en el tejido adyacente o como permeación vascular sanguínea o linfática (Figura 3.2)
- **Metástasis:** Corresponde a un hallazgo que define a las neoplasias malignas (Figuras 3.3 y 3.4). Podría revelar la verdadera naturaleza maligna de neoplasias muy bien diferenciadas consideradas en primera instancia como benignas.

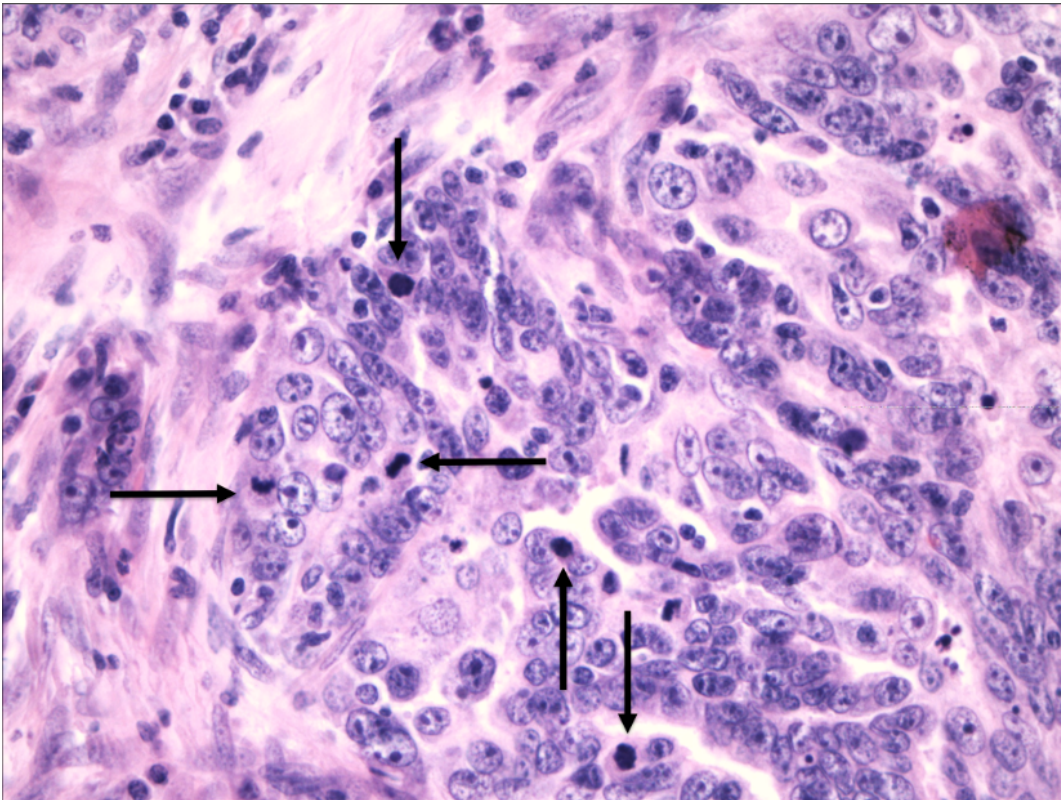


Figura 2.2: *Figuras Mitóticas*

Representan el alto índice proliferativo de las poblaciones celulares malignas (Flechas horizontales). Se observan además mitosis atípicas (Flechas verticales).

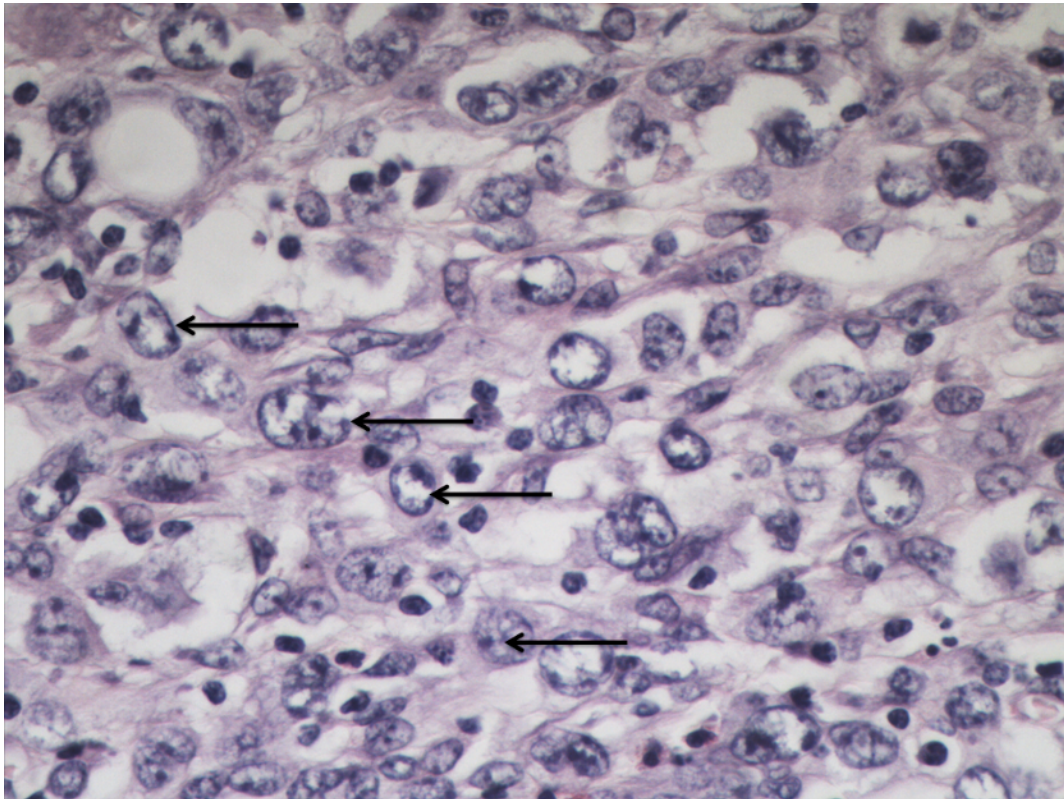


Figura 2.3: *Alteraciones Nucleares de la Célula Neoplásica Maligna*

Las células neoplásicas malignas exhiben pleomorfismo, núcleos de cromatina gruesa dispuesta en grumos y con presencia de nucleólos, que incluso pueden ser múltiples (Flechas horizontales).

Capítulo 3

Biología de las Neoplasias Malignas

3.1. Progresión Tumoral en Múltiples Pasos

3.1.1. Concepto de Progresión Tumoral

La formación de un tumor es un proceso complejo que puede tardar años. Las células normales evolucionan a un fenotipo neoplásico a través de un proceso denominado progresión tumoral, el cual se lleva a cabo en múltiples sitios en los tejidos normales, avanzando a medida que éstos envejecen.

La progresión tumoral es guiada por una secuencia de mutaciones y alteraciones epigenéticas del DNA que afectan los genes que controlan la proliferación, sobrevivencia y otros eventos asociados con el fenotipo celular maligno. La complejidad de este proceso refleja el trabajo de la evolución, que ha generado una serie de barreras entre las células normales y sus derivados neoplásicos. De acuerdo a esto, la finalización de cada paso en la progresión tumoral puede ser considerada como el quiebre de cada una de dichas barreras.

3.1.2. Evidencias Histológicas de la Progresión Tumoral en Múltiples Pasos

El mejor ejemplo para documentar este proceso corresponde al epitelio intestinal, que está compuesto por una monocapa que corresponde a una población celular que se renueva a razón de 20 a 50 millones de células por minuto en zonas como duodeno y colon. Las células epiteliales se anclan a la membrana basal, la cual forma parte de la matriz extracelular y está compuesta por proteínas producidas tanto por las células epiteliales como por las del estroma subyacente. Bajo este estroma se encuentra una capa de células musculares lisas.

El epitelio es el tejido donde se produce la mayor parte de los cambios patológicos en

el desarrollo de los carcinomas de colon. En el material de biopsia se observan alteraciones tisulares de grado variable que va desde la atipia mínima hasta el fenotipo neoplásico evidente. Estos pueden generarse prácticamente en todos los tipos celulares del tejido intestinal normal.

En muchos otros tejidos (Mama, próstata, etc.), existen lesiones similares, algunas de las cuales son consideradas precursores benignos de los carcinomas generados en estos. Los mecanismos han sido mejor estudiados en colon, debido a la accesibilidad que presentan las lesiones para ser visualizadas y biopsiadas mediante colonoscopia.

3.1.3. La Evolución Histológica Refleja Acumulación de Fallas Genéticas

Continuando con el ejemplo anterior, en la mucosa de colon existen lesiones que son clasificadas como hiperplásicas y por lo tanto, exhiben una histología prácticamente normal. Sin embargo, es claro que en dichas áreas la división celular es inusualmente alta, generando un engrosamiento epitelial anómalo. En el caso de las displasias, se observa desorden arquitectural, que al asociarse a un aumento de la proliferación, constituye un adenoma. Es importante destacar que ninguna de éstas lesiones presenta invasión estromal, la cual es evidente en las lesiones malignas, que exhiben diversos grados de diferenciación. Si bien se puede considerar que estas lesiones se desarrollan en forma evolutiva desde el tejido normal hasta el adenocarcinoma, existe evidencia de que muchas lesiones malignas se generarían sin fenotipos intermedios. La relación entre adenomas y carcinomas de colon se basa en al menos tres evidencias:

- La presencia de zonas de invasión estromal en pólipos adenomatosos.
- Estudios que demuestran una reducción de la incidencia de adenocarcinomas colorrectales tras la extirpación de pólipos adenomatosos.
- El alto riesgo de adenocarcinoma presente en pacientes portadores de Poliposis Familiar Adenomatosa.

Muchos de los pasos de este proceso están coordinados por alteraciones genéticas acumuladas en el genoma de las células neoplásicas. Estas mutaciones tienen relación con:

- El oncogen *K-ras*
- Genes supresores de tumores, localizados en las regiones cromosómicas LOH, que sufren pérdida de la heterocigosidad durante la progresión neoplásica.

Este paralelo entre la evolución genética y la progresión fenotípica se ha sustentado sobre la base de las múltiples mutaciones que se han demostrado en diversas lesiones:

- Los adenomas pequeños presentan pérdida de la heterocigosidad de LOH en el brazo largo del cromosoma 5.

- Otros adenomas de mayor tamaño además tienen una mutación en *K-ras*, y medida que crecen, también pueden tener aumento de LOH en el brazo largo del cromosoma 18.
- Al menos la mitad de los adenocarcinomas presenta además LOH en el brazo corto del cromosoma 17.

Actualmente se han determinado las identidades de las mutaciones en los cromosomas 5 y 17¹:

- 5q21: Gen supresor APC
- 17p13: Gen supresor p53

La mejor forma de entender este proceso se observa en el siguiente esquema:

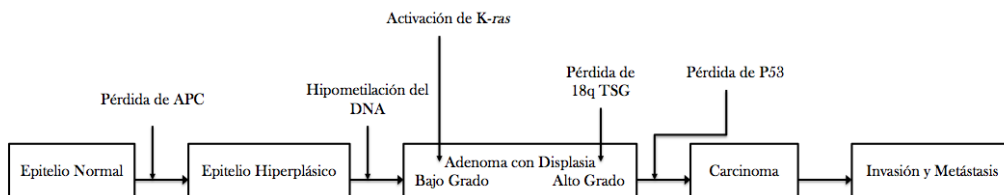


Figura 3.1: *Resumen Progresión Tumoral*

Se observa la correlación entre la evolución morfológica y las mutaciones presentes en el adenocarcinoma de colon.

3.2. Mecanismos de Invasión y Metástasis

En las etapas tempranas de la progresión tumoral, las células se multiplican en su sitio de origen. El resultado de este proceso corresponde al tumor primario. Posteriormente inician el proceso de formación de metástasis, el cual se puede llevar a cabo de cuatro formas principales:

- **Invasión Local:** Corresponde al proceso de crecimiento directo hacia órganos adyacentes.

¹Las letras p y q se refieren al brazo largo y al brazo corto del cromosoma, respectivamente, y el segundo número a la posición de la mutación dentro de éste.

- **Diseminación Vascular Linfática:** Es la invasión de capilares linfáticos y posterior diseminación hacia linfonodos, generando metástasis en éstos.
- **Diseminación Vascular Sanguínea:** Ingreso a la circulación a través de los vasos venosos que drenan el tumor primario.
- **Diseminación a Cavidades Corporales:** Este mecanismo se observa en tumores originados en órganos de cavidad abdominal o tórax, donde las células neoplásicas se distribuyen y metastizan hacia éstas.

Las metástasis están compuestas por células neoplásicas que se desprenden del tumor primario y se transportan a través de vasos sanguíneos y linfáticos hacia otros tejidos donde establecen una nueva población celular. (Ver figura 3.2) Por esta razón, se debe considerar el proceso de desarrollo de las metástasis como una secuencia de eventos que se inicia con la angiogénesis por parte del tumor primario que les permitirá a las células neoplásicas el acceso a la circulación. Como se mencionó anteriormente, gran mayoría de las neoplasias malignas es de estirpe epitelial. A grandes rasgos, estos tejidos comparten algunas características arquitecturales que son de utilidad para comprender el proceso:

- Están compuestos por capas de células distribuidas ordenadamente
- Presentan estroma subyacente a las capas de células epiteliales
- Separando el componente epitelial del estroma, se encuentra una membrana basal

Por definición, las neoplasias que se originan en la cara epitelial de la membrana basal son consideradas como benignas cuando se mantienen restringidas a esa zona. Los carcinomas, en cambio, con el transcurso del tiempo adquieren la capacidad de transgredir la membrana y sus células invaden el estroma, es decir, se comportan como una neoplasia maligna. Además, estas células al degradar la membrana, secuestran factores de crecimiento desde la matriz extracelular. El paso de las células al estroma las pone en contacto con nutrientes y elementos vasculares de este, facilitando su diseminación. Posteriormente, gracias a sus propiedades invasivas, las células pasan a través de las paredes vasculares hasta el lumen. Esta invasión se denomina intravasación y requiere la expresión de moléculas superficiales de adhesión por parte de las células neoplásicas.²

Al alcanzar la circulación, las células individuales se diseminan a otras zonas del cuerpo. Se debe destacar que al igual que las células epiteliales normales, las células neoplásicas requieren anclaje mediante moléculas de adhesión o morirán por anoikis, que corresponde a la apoptosis gatillada por el desprendimiento de las células de un sustrato sólido, como es el caso de la membrana basal.

Luego de ingresar a los vasos, las células invasoras eventualmente son capaces de colonizar órganos a distancia. Este tipo de diseminación es dependiente de la angiogénesis, que beneficia a las células neoplásicas de dos formas diferentes:

²Específicamente, expresión de integrinas que se unen a laminina y fibronectina.

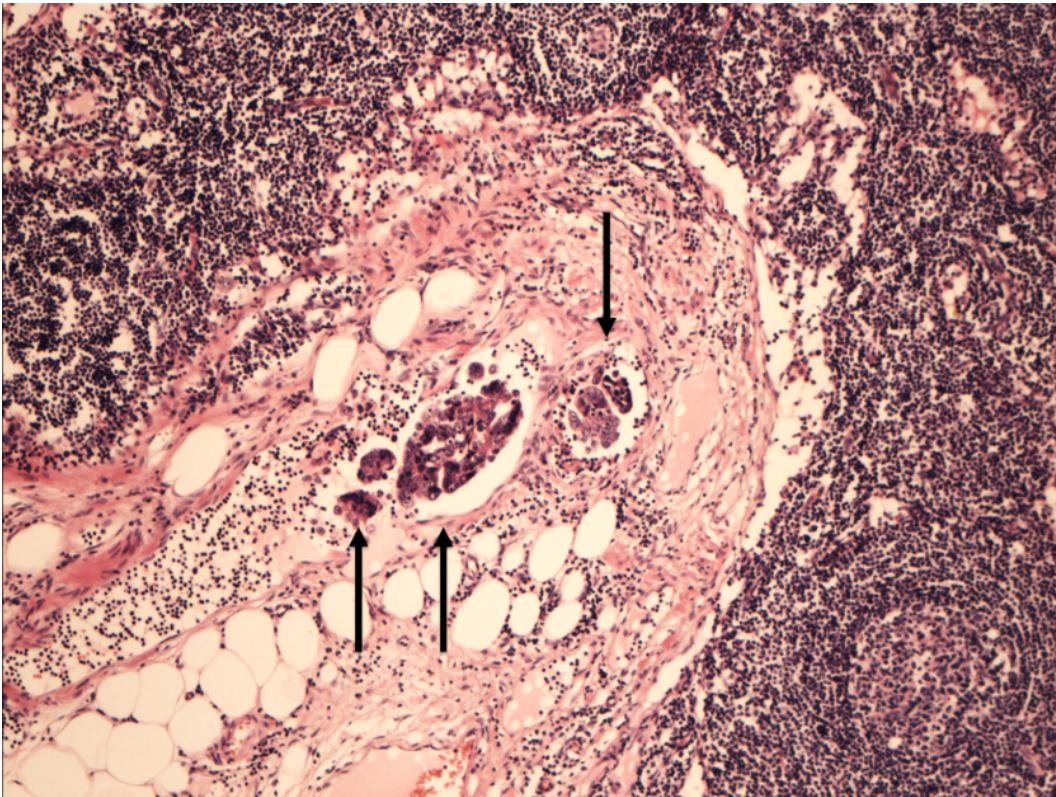


Figura 3.2: *Permeación Vascular Sanguínea*

Se observan células neoplásicas en lúmenes vasculares (Flechas verticales).

1. Colabora con la actividad metabólica necesaria para su crecimiento y supervivencia.
2. Provee acceso directo a las vías de diseminación.

La función de la diseminación hematogena es bastante más clara que la desempeñada por la circulación linfática. Estos vasos drenan el líquido intersticial y posteriormente convergen a grandes vasos abdominales que drenan a la circulación sistémica a través de la vena subclavia derecha y por este mecanismo las células neoplásicas podrían ingresar a ella.

Las células neoplásicas secretan VEGF-C, que es un iniciador de la linfangiogénesis en el estroma. Sin embargo, la alta presión que presentan las neoplasias sólidas y la baja presión hidrostática de los capilares linfáticos hace que éstos colapsen. Este hecho los hace inutilizables y por lo tanto las masas neoplásicas se ven obligadas a ingresar a los capilares funcionales más cercanos para ingresar al sistema linfático. El mejor ejemplo de esto se observa en los adenocarcinomas mamarios, donde algunas células metastásicas ingresan

directamente a los capilares linfáticos que drenan la glándula, acumulándose rápidamente en los linfáticos axilares, donde pueden ser identificadas por su morfología (Ver figura 3.3) y por la identificación de proteínas características de las células epiteliales, que están ausentes en las que componen el tejido linfoide (Principalmente citoqueratinas). Por esta razón, el examen histológico de los linfonodos se utiliza de rutina para determinar si la neoplasia ha iniciado su diseminación y establecer pronóstico.

De acuerdo a esto, los linfonodos que drenan el tejido donde se origina un tumor maligno reflejan el estadio de éste (Ver página 40). Una vez que han ingresado a los linfonodos, podrían diseminarse a distancia hacia otros órganos. Este hecho es bastante controvertido, ya que hay algunas neoplasias donde la extracción quirúrgica de los linfonodos no tendría efecto a largo plazo. Este hecho sugiere que las metástasis linfáticas y la diseminación hematogena funcionarían en paralelo. En estos casos, los linfonodos funcionarían como marcadores alternativos de metástasis, aportando información muy útil sobre diagnóstico y pronóstico sin estar necesariamente involucrados en el proceso que inicia la diseminación de la neoplasia y las metástasis. El crecimiento tanto de las micrometástasis³ como de las metástasis propiamente tales es el paso clave para determinar si estas se desarrollarán o no. En muchos casos, hay pacientes con micrometástasis al diagnóstico que nunca desarrollan enfermedad metastásica. La colonización es un proceso muy ineficiente en el cual muchas células neoplásicas se pierden. Hay mucha evidencia que sustenta el hecho de que las células metastásicas se especializan para serlo. Por ejemplo:

- 75 % de los carcinomas papilares de tiroides tienen metástasis en linfonodos al diagnóstico, pero solo un 3 % desarrolla metástasis en otros órganos. Es muy posible que las células metastásicas de los linfonodos presenten adaptaciones que les impidan colonizar otros tejidos.
- Los carcinoides duodenales⁴ mayores a 1 cm. de diámetro tienen una alta tasa de metástasis a linfonodos, pero muy rara vez metastizan al hígado, que es el sitio más frecuente de colonización de los tumores del tubo digestivo.
- La resección quirúrgica de metástasis hepáticas o pulmonares de carcinomas de colon aumentan la sobrevivencia libre de enfermedad por cierta cantidad de años, independientemente de que en ese momento el paciente presente gran cantidad de células neoplásicas circulando incluyendo algunas que potencialmente podrían generar metástasis.

Sin embargo, existe otro factor que altera esta dinámica: Diferentes tipos de células neoplásicas adquieren la capacidad de colonizar tejidos con mayor o menor facilidad. Por ejemplo, el carcinoma de próstata tiene más afinidad por generar metástasis en el tejido óseo (Ver imagen 3.4) que en hígado o páncreas. Este hecho sugiere que la diferenciación del epitelio

³Las micrometástasis se definen como todas aquellas que miden menos de 2mm.

⁴Corresponden a neoplasias neuroendocrinas.

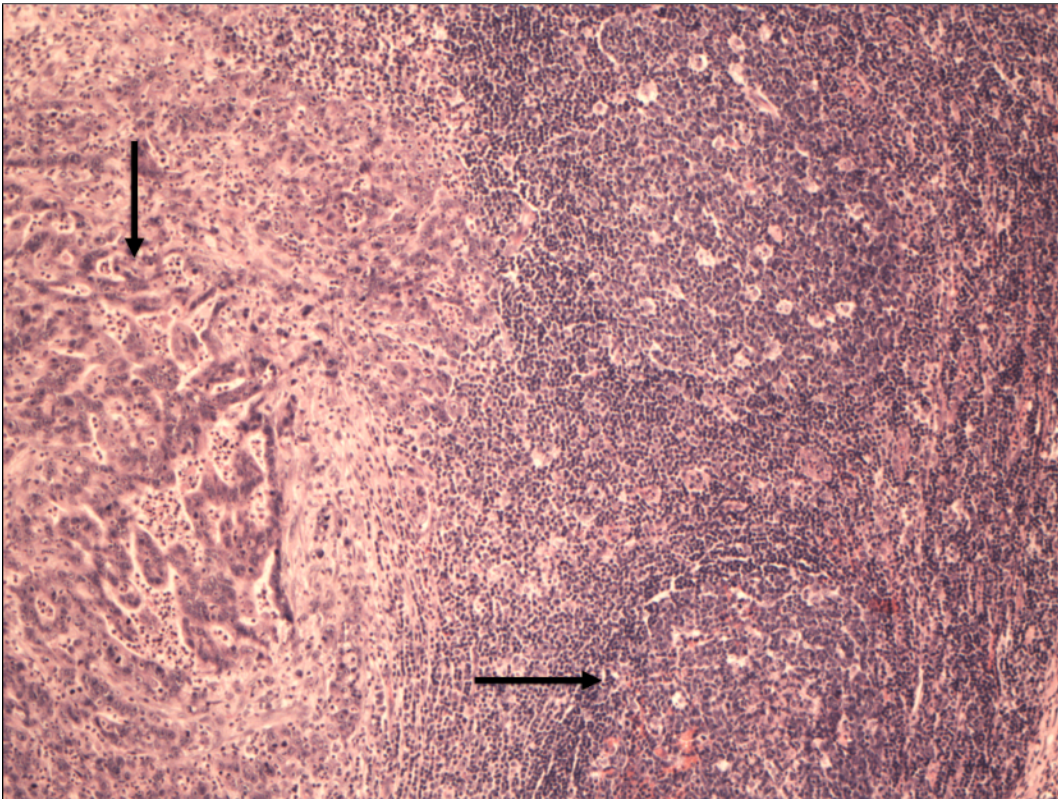


Figura 3.3: *Metástasis Ganglionar*

Presencia de folículos linfoides remanentes (Flecha horizontal) adyacentes a estructuras tubulares neoplásicas (Flecha vertical).

prostático normal ejerce una gran influencia en la afinidad de sus derivados neoplásicos por invadir ciertos tejidos. Esta predilección por algunos tejidos en especial fue descrita por la hipótesis de la semilla y el suelo:

‘Cuando una planta es sembrada, sus semillas son trasladadas en todas las direcciones, pero solo crecerán al encontrar un suelo compatible.’

Stephen Paget

Es decir, la capacidad de una célula neoplásica diseminada de generar una metástasis depende de que ésta encuentre un tejido que le proporcione un ambiente adecuado para sobrevivir y proliferar. Esta hipótesis, sin embargo, no explica los patrones metastásicos de todas las neoplasias, en donde muchas veces su diseminación está determinada por las redes circulatorias que conectan el tumor primario con el sitio de aparición de las metástasis. Un ejemplo de esto es lo que sucede en el adenocarcinoma de colon, donde existe una alta

frecuencia de metástasis hepáticas, que se explican por la salida de las células neoplásicas a través de la vena porta.

Otros mecanismos proponen:

- La existencia de tropismos por las células metastásicas, donde los órganos blanco liberarían mediadores (Quimioquinas) para atraerlas.
- Presencia de moléculas de adhesión en la superficie de las células neoplásicas cuyos ligandos se expresarían preferentemente en las células endoteliales del órgano blanco.

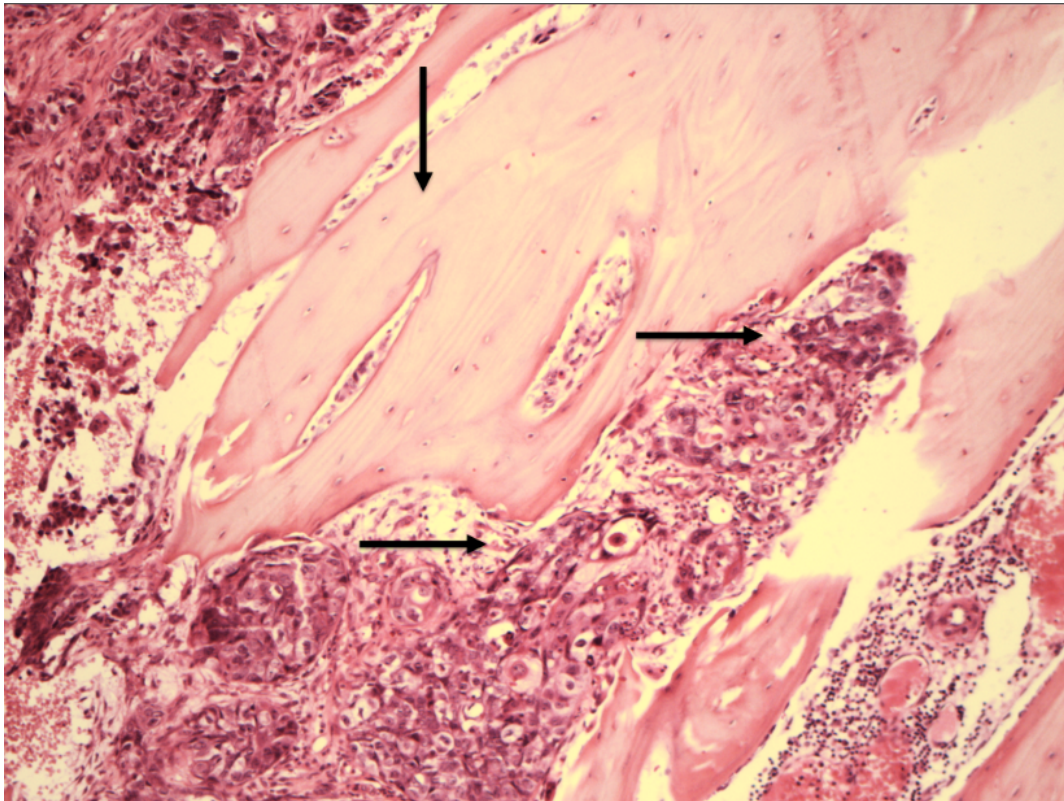


Figura 3.4: *Metástasis Osea*

Hueso laminillar maduro (Flecha vertical). Las cavidades medulares están ocupadas por acúmulos de células neoplásicas con criterios de malignidad (Flechas horizontales).

Capítulo 4

Estudio de las Neoplasias Malignas

4.1. Etapificación

4.1.1. Propósito y Principios de la Etapificación de las Neoplasias

La extensión o estadio de las neoplasias es un factor clave para definir pronóstico y un elemento crítico para determinar la estrategia terapéutica basándose en la experiencia y los outcomes de pacientes con estadios similares. Además, una etapificación precisa es necesaria para evaluar los resultados de terapias en ensayos clínicos, facilitando el intercambio y comparación de la información entre centros y como base para la investigación.

4.1.2. Reglas Generales de la Etapificación TNM

La etapificación más utilizada es TNM (Ver cuadro 4.1), que clasifica las neoplasias de acuerdo a:

- **T:** Tamaño y extensión del tumor primario.
- **N:** Compromiso neoplásico de linfonodos.
- **M:** Presencia de metástasis.

Existe un estadio TNM para cualquier sitio anatómico e histología, con excepción de las neoplasias pediátricas. Algunas neoplasias específicas requieren información adicional en el informe de biopsia (Ej.: Score de Gleason en carcinoma de próstata), para complementar la información aportada por TNM. Además es necesario especificar el criterio para definir

T:

Ej:

- En tumores mamarios se define por el tamaño de la lesión.
- En carcinomas de colon lo determina la profundidad de la invasión en la pared intestinal.

Cuadro 4.1: Clasificación TNM

Tumor Primario	
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1, T2, T3, T4	Tamaño o extensión local del tumor primario
TX	Tumor primario no evaluable
Linfonodos Regionales	
N0	Linfonodos sin compromiso neoplásico
N1, N2, N3	Número o extensión de linfonodos positivos
NX	Linfonodos no evaluables
Metástasis a Distancia	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis

4.1.3. Grupos TNM

Para propósitos de tabulación y análisis del manejo de pacientes con pronósticos T, N y M se han agrupado en grupos de estadio. Al igual que TNM, se determina en forma específica para cada órgano afectado, sin embargo, en líneas generales, esta clasificación se efectúa de la siguiente forma:

- **I:** Lesión de tamaño pequeño o menor profundidad, sin linfonodos comprometidos.
- **II-III:** Tumor de mayor tamaño o con presencia de linfonodos con compromiso neoplásico.
- **IV:** Metastásicos al diagnóstico.
- **0:** En este grupo se incluyen las lesiones in situ o sin potencial metastásico.

4.2. Grado de las Neoplasias

El grado de una neoplasia corresponde a una aproximación cualitativa de su grado de diferenciación, es decir, refleja en que medida éste se parece a su tejido de origen. Se define en forma específica para cada tipo de tumor, considerando múltiples características de éstos e incorporando criterios objetivos. Dentro de estas características se encuentran:

- **Grado nuclear.**
- Número de **mitosis** identificadas microscópicamente.
- Estimación de la **diferenciación** (Ej.: La presencia de túbulos o papilas en adenocarcinomas)

- Otros

Para algunos tumores estos sistemas han sido muy validados y ampliamente utilizados. Un ejemplo de esto es la clasificación de Gleason en carcinomas de próstata. En los tejidos donde no existe una clasificación específica, se gradúan a través de una escala de la siguiente forma:

- **Grado 1:** Neoplasia bien diferenciada (Ver figura 1.9)
- **Grado 2:** Neoplasia moderadamente diferenciada
- **Grado 3-4¹:** Neoplasia mal diferenciada (Ver figura 1.11)

Por su comportamiento clínico y agresividad, algunos tumores por definición son considerados Grado 4 independientemente de su grado de diferenciación: En este grupo se pueden citar:

- Neoplasias de células pequeñas en cualquier localización.
- Sarcoma de Ewing.
- Rabdomiosarcoma.

Además de consignar el grado de la lesión, el informe de biopsia debe incluir si se utilizó un sistema de dos, tres o cuatro grados.

4.3. Márgenes Quirúrgicos

Corresponden a una información imprescindible en el informe de biopsia (Ver figura 4.1):

- Márgenes quirúrgicos negativos o sin compromiso neoplásico².
- Margen quirúrgico microscópico positivo, es decir, si bien no se observa comprometido macroscópicamente, está presente en el margen en el examen histológico.
- Margen quirúrgico macroscópico positivo, es decir, evidenciado en el borde de la pieza quirúrgica.
- Márgenes quirúrgicos no evaluables.

¹El grado 4 existe en algunos tumores, cuando son considerados como indiferenciados, es decir, está reservado para todos aquellos donde no hay evidencias histológicas que permitan identificar el tejido de origen.

²Se debe indicar a que distancia se encuentra el margen más próximo y cuando sea posible, identificarlo.

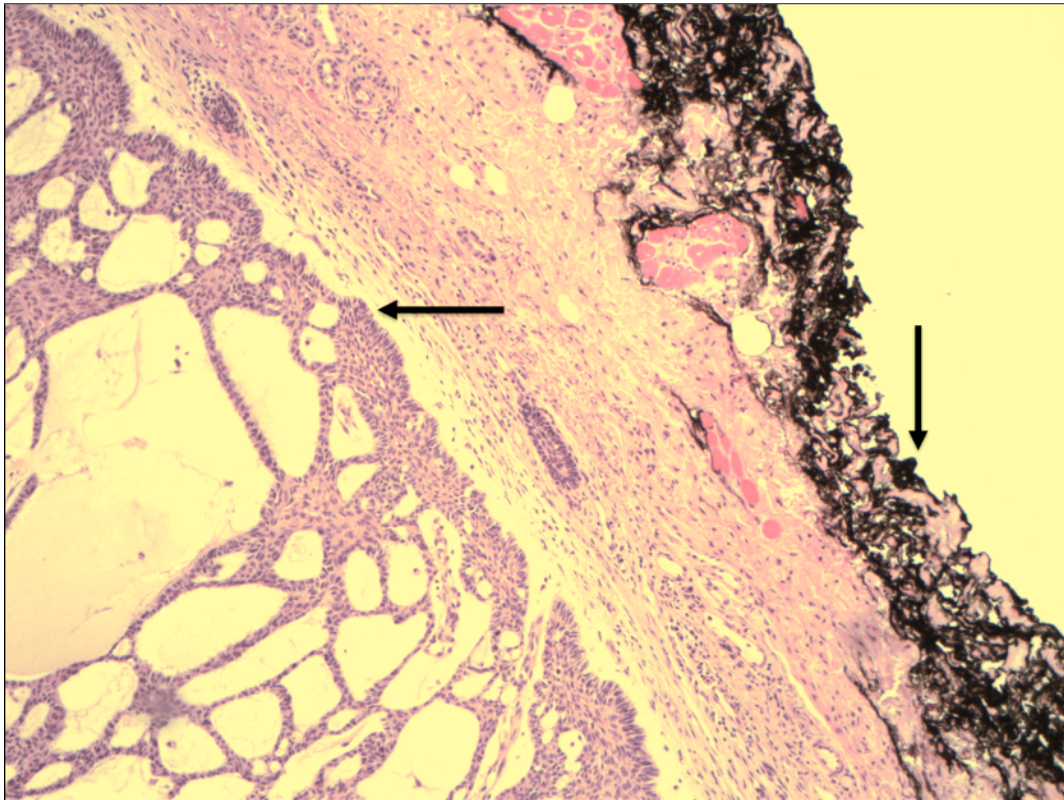


Figura 4.1: *Margen Quirúrgico*
Carcinoma basocelular (Flecha horizontal). Se encuentra alejado del margen quirúrgico
teñido con tinta china (Flecha vertical).

Bibliografía

- [1] A. Stevens, J. Lowe. Neoplasias. *Texto y Atlas de Anatomía Patológica*. Madrid: Mosby/Doyma Libros S.A.; 1996. p. 34-46.
- [2] E. Rubin, J. Farber. Neoplasia. *Pathology*. Washington: J.B. Lippincott Company; 2004. p. 143-46.
- [3] V. Kumar, A. Abbas, N. Fausto. Neoplasia. *Pathologic Basis of Disease*. Seventh Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 143-46.
- [4] R.Weinberg. The Nature of Cancer. *The Biology of Cancer*. New York: Garland Science; 2007. p. 25-42.
- [5] R.Weinberg. Multistep Tumorigenesis. *The Biology of Cancer*. New York: Garland Science; 2007. p. 399-462.
- [6] R.Weinberg. Moving Out: Invasion and Metastasis. *The Biology of Cancer*. New York: Garland Science; 2007. p. 587-639.
- [7] American Joint Committee on Cancer. General Information on Cancer Staging and End-Results Reporting. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 3-14.