

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
GRUPO DE GASTROENTEROLOGÍA, PATOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

PREVALENCIA DE METAPLASIA ESPECIALIZADA
EN LA UNIÓN ESOFAGO-GÁSTRICA

JUAN CARLOS ADRADA, M.D.

Especialista en Entrenamiento Cirugía Gastrointestinal
y Endoscopia Digestiva.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Directora: **Dra. Rosario Albis Félix**
Profesora de Gastroenterología

Codirectores: **Dra. Maritza Rey P.**
Médica Epidemióloga
Grupo Estudios Epidemiológicos

Dr. Guillermo Eduardo Oliveros
Profesor de Patología Oncológica

SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C., OCTUBRE DE 1997

CONTENIDO

	pag.
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1 ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO Y UNIÓN ESOFAGO-GÁSTRICA UNA ENFERMEDAD NEOPLÁSICA ÚNICA	4
2.2 ENDOSCOPIA Y CARCINOGENÉISIS	7
2.3 METAPLASIA Y ADENOCARCINOMA EN LA UNIÓN ESOFAGO-GÁSTRICA	7
2.4 EPITELIO METAPLÁSICO Y CARCINOGENÉISIS	11
2.5 POTENCIAL MALIGNO DEL EPITELIO METAPLÁSICO	14
2.6 UNA CLASIFICACIÓN ALTERNATIVA	17
3. JUSTIFICACIÓN	19
4. OBJETIVOS	22
4.1 OBJETIVO GENERAL	22
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
5. DISEÑO METODOLÓGICO	24
5.1 TIPO DE ESTUDIO	24
5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	24
5.3 MÉTODOS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	25

5.4 PROCEDIMIENTOS	25
5.5 PLAN DE ANÁLISIS	27
6. VARIABLES	29
6.1 INDICACIÓN PRIMARIA PARA LA ENDOSCOPIA	29
6.2 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS	29
6.3 SÍNTOMAS ASOCIADOS A ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTRO-ESOFÁGICO	29
6.4 EXTENSIÓN DEL EPITELIO COLUMNAR METAPLÁSICO EN ESÓFAGO DISTAL	29
6.5 ESOFAGITIS ENDOSCÓPICA	30
6.6 HERNIA HIATAL AXIAL	31
6.7 ESOFAGITIS HISTOLÓGICA	31
6.8 METAPLASIA INTESTINAL ESPECIALIZADA EN LA UNIÓN ESOFAGO-GÁSTRICA	32
6.9 DISPLASIA	32
6.10 ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO DISTAL Y UNIÓN ESOFAGO-GÁSTRICA	32
7. CRONOGRAMA	34
8. REFERENCIAS	35
ANEXOS	43

LISTA DE ABREVIATURAS

INC	:	Instituto Nacional de Cancerología
MIE	:	Metaplasia intestinal especializada
EC	:	Epitelio columnar
ECE	:	Epitelio columnar especializado
RGE	:	Reflujo gastro-esofágico
EB	:	Esófago de Barrett
EG	:	Esófago - gástrico
H.E.	:	Hematoxilina - eosina
A.A	:	Azul alciano
Adeno Ca	:	Adenocarcinoma

1. INTRODUCCIÓN

Uno de los fenómenos que la comunidad médica observa con mayor preocupación es el incremento de la incidencia de adenocarcinoma de esófago y unión esofago-gástrica, que ha superado aquel de cualesquier otro tipo de cáncer.

El mayor factor de riesgo para adenocarcinoma esofágico es el esófago de Barrett, pero se conoce muy poco sobre el origen de los tumores en la región esofago-gástrica.

Investigaciones recientes han descubierto que es muy frecuente en la población adulta la presencia de cortos segmentos de metaplasia intestinal especializada en la unión esofago-gástrica, que aparecen como consecuencia de enfermedad subclínica por reflujo gastroesofágico, tienen potencial maligno y pueden omitirse si no se buscan específicamente durante el examen endoscópico. Diversos estudios señalan que el adenocarcinoma en ésta región anatómica surge a partir de estos pequeños focos de epitelio metaplásico, condición que puede explicar su incidencia desbordante.

Está justificado entonces determinar cuál es en nuestro medio la prevalencia de metaplasia intestinal especializada en la unión esofago-gástrica en pacientes que presentan una unión escamo-columnar endoscópicamente normal. Si se establece que es similar a la informada para otros países, estaría indicada la vigilancia endoscópica prolongada, inicialmente con carácter investigativo, con el propósito de detectar en forma precoz la transición hacia displasia y hacer la intervención terapéutica correspondiente para bloquear su progresión a cáncer invasor. En Colombia no se han desarrollado investigaciones en este campo.

Por estas razones nos proponemos realizar un estudio de tipo descriptivo prospectivo con el objeto de conocer la prevalencia de cortos segmentos de metaplasia intestinal especializada en la unión esofago-gástrica en pacientes que presentan una línea Z de apariencia endoscópica normal, y determinar las características clínicas, endoscópicas e histológicas asociadas a esta condición.

La población objeto de estudio estará constituida por pacientes adultos programados para endoscopia electiva del tracto gastrointestinal superior en la Unidad de Endoscopia del Instituto Nacional de Cancerología. Serán excluidos los pacientes con cáncer en esófago o estómago sometidos a alguna forma de tratamiento paliativo, aquellos con antecedente de gastrectomía total o esofagectomía con ascenso gástrico, o que presenten condiciones que generan riesgo para la realización de biopsias endoscópicas.

Los pacientes serán interrogados por síntomas asociados a enfermedad por reflujo gastroesofágico y durante el examen endoscópico se determinarán las características del esófago y la unión esofago-gástrica y la extensión del epitelio columnar en el esófago distal. Se obtendrán biopsias del epitelio escamoso y columnar justo proximal y distal a la línea Z (ora serrata) con el propósito de investigar la presencia de esofagitis, metaplasia intestinal especializada, displasia y adenocarcinoma. La información obtenida será registrada en el "formulario para la recolección de datos", antes de proceder a su tabulación y análisis.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO Y UNIÓN ESOFAGO-GÁSTRICA: UNA ENFERMEDAD NEOPLÁSICA ÚNICA

El cáncer representa la segunda causa de mortalidad en Colombia. La mortalidad por cáncer ha venido aumentando en los últimos treinta años: la tasa pasó del 42.7 al 61.5 por cien mil habitantes entre 1960 y 1991. Después del homicidio el cáncer es la causa de muerte que ocasiona la mayor pérdida en años de vida productiva (1, 36, 40).

El adenocarcinoma gástrico aparece en segundo lugar entre las enfermedades malignas más frecuentes a nivel mundial y es particularmente común, o epidémico, en Japón, Europa Oriental y Sur América (2). En Colombia constituye la primer causa de muerte por cáncer (1, 36). Aproximadamente el 50% de estos tumores se localizan en el cardias (30).

Por otra parte, el cáncer de esófago es uno de los tumores digestivos más agresivos. Tiene una sombría expectativa de vida a cinco años: 10 - 15% (32). En 1960 el adenocarcinoma de esófago fue considerado tan raro que algunas autoridades cuestionaron su real existencia. Hoy representa

aproximadamente el 50% de todas las enfermedades malignas del esófago (10, 30, 31). En contraste, hay una tendencia relativamente estable para carcinoma escamocelular del esófago y una leve disminución para carcinoma de porciones más distales del estómago (30).

El mayor factor de riesgo reconocido para adenocarcinoma esofágico es el esófago de Barrett (5), condición en la cual el epitelio escamoso normal que recubre el esófago inferior, lesionado por reflujo gastroesofágico (RGE), es reemplazado por epitelio columnar, que puede presentar tres variedades: tipo fúndico con células parietales y principales, epitelio de unión con glándulas mucosas cardiales y epitelio columnar especializado con glándulas mucosas y células calciformes indicativas de metaplasia intestinal (11, 13). El epitelio columnar especializado (metaplasia intestinal especializada) es el tipo más común y distintivo de epitelio columnar encontrado en esófago de Barrett y se asocia a displasia y adenocarcinoma en esta situación clínica (11).

El crecimiento de la incidencia de adenocarcinoma de esófago y unión esofago-gástrica durante las últimas dos décadas ha llegado a exceder el de cualesquier otro tipo de cáncer (3, 4, 30). En diversos países se han documentado incrementos promedio de 10% por año (30). En Colombia no se dispone de información relacionada con la incidencia de estos tumores. En un estudio retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Cancerología (Santafé de Bogotá - Colombia)

entre 1972 a 1981 se encontró que el 5% de los pacientes con cáncer de esófago tenían diagnóstico histológico de adenocarcinoma (39). En una investigación similar efectuada en el Hospital Ramón González Valencia (Bucaramanga - Colombia) entre 1982 a 1987 esta cifra fue considerablemente superior : 60,7% (31).

El adenocarcinoma de la unión esofago-gástrica es aproximadamente dos veces más frecuente que el adenocarcinoma esofágico (5, 22). Considerado con anterioridad como un tipo de cáncer gástrico, el adenocarcinoma de la unión esofago-gástrica tiene más en común con el adenocarcinoma esofágico. El cáncer en ambas localizaciones está asociado con reflujo gastroesofágico, predominio en el sexo masculino, incidencia creciente, similar histología tumoral y pobre pronóstico. Resulta entonces que los aspectos demográficos y epidemiológicos asociados al adenocarcinoma de esófago y unión esofago-gástrica son suficientemente similares para implicar factores de riesgo compartidos o aún una enfermedad neoplásica única de la que, exceptuando el mayor riesgo de adenocarcinoma esofágico en pacientes con esófago de Barrett, se conoce muy poco sobre su origen (5, 6). Frente a la creciente incidencia de estas neoplasias con frecuencia fatales, se hace necesario con urgencia un proceso de investigación dirigido hacia sus determinantes etiológicos (3).

2.2 ENDOSCOPIA Y CARCINOGENESIS

La introducción de la endoscopia a la práctica clínica permitió el acceso no quirúrgico a los tejidos del tracto gastrointestinal. El estudio de estos tejidos cimentó nuestro actual conocimiento sobre los mecanismos comprometidos en el desarrollo del cáncer digestivo, que se ha convertido en paradigma para la carcinogénesis en general. Toda evidencia sugiere que el cáncer rara vez surge de novo y que la carcinogénesis es un proceso de múltiples fases con cambios demostrables a nivel molecular e histológico. La existencia y, más importante, el reconocimiento temprano de estas condiciones y lesiones premalignas tiene grandes implicaciones en la reducción de la mortalidad por cáncer gastrointestinal (33).

2.3 METAPLASIA Y ADENOCARCINOMA EN LA UNIÓN ESOFAGO-GÁSTRICA

El epitelio columnar metaplásico en el esófago tiene un característico color rojo y una textura aterciopelada que contrasta netamente con la apariencia rosada pálida y lustrosa del epitelio escamoso adyacente (34). Aunque el examen endoscópico puede usualmente distinguir el epitelio columnar del epitelio escamoso en el esófago (Veáse Figura 1), los varios tipos de epitelio columnar no pueden ser diferenciados sobre la apariencia endoscópica solamente. La distinción entre epitelio columnar especializado (metaplasia intestinal especializada) y epitelio columnar gástrico sólo

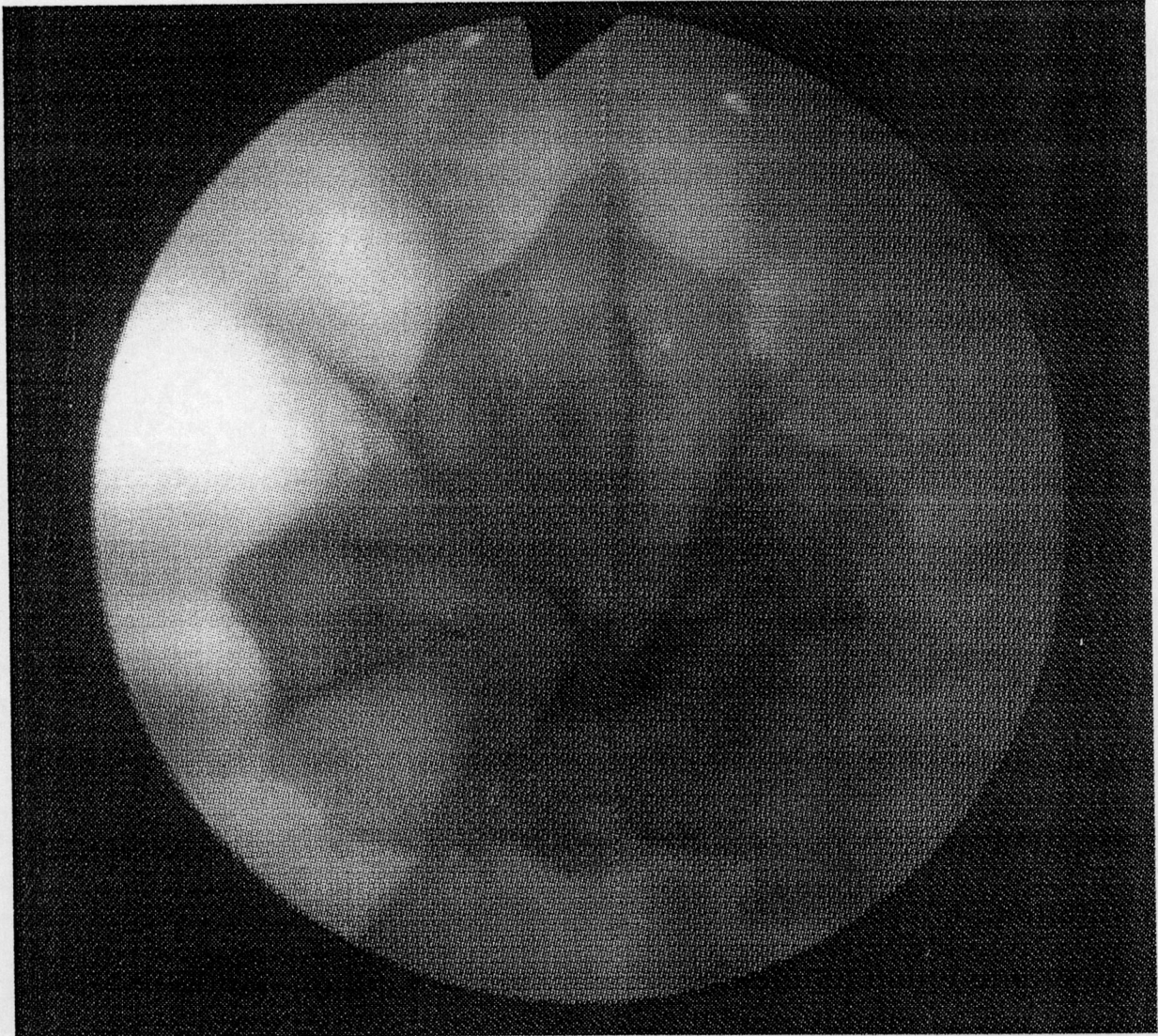


FIGURA 1. ORA SERRATA: Transición entre el epitelio escamoso (color rosado pálido) y el epitelio columnar (color rojo).

puede ser hecha por el examen histológico de especímenes tisulares. El epitelio columnar gástrico normalmente puede cubrir un corto segmento del esófago distal. Por lo tanto el muestro con biopsias de esta mucosa columnar esofágica "normal" puede resultar en diagnósticos falsos positivos de esófago de Barrett. Esto explica por qué los endoscopistas usualmente diagnostican esófago de Barrett sólo cuando observan que el epitelio columnar representa un largo segmento que se extiende proximalmente a la unión esofago-gástrica (20, 21). Los parámetros diagnósticos sugeridos para la extensión mínima del recubrimiento columnar esofágico necesaria para hacer un diagnóstico endoscópico de esófago de Barrett han variado y están en el rango de al menos 2 cms. hasta 5 cms. Con 2 cms. como criterio diagnóstico se identifica esófago de Barrett en 12% de los pacientes a quienes se practica procedimientos endoscópicos por síntomas de reflujo gastroesofágico (22). Estos criterios basados en la extensión del recubrimiento columnar son arbitrarios y sometidos a la imprecisión de las medidas endoscópicas y la localización endoscópica de la unión esofago-gástrica. Por adherencia a éstas normas los clínicos limitan el problema de los diagnósticos falsos positivos de esófago de Barrett pero cortos segmentos de metaplasia intestinal especializada en la unión esofago-gástrica no son reconocidos como anormales (12, 22). Recientes estudios sugieren que estos cortos segmentos pueden detectarse en 20% de personas adultas sometidas a estudios endoscópicos electivos en una unidad general de endoscopia, independiente de la indicación para el procedimiento. Esta condición ha sido denominada "esófago de Barrett de segmento corto", aunque "metaplasia

intestinal especializada en la unión esofago-gástrica" puede ser un término más apropiado por razones que luego discutiremos en detalle. En 30-50% de pacientes que presentan una unión escamo-columnar (línea Z u ora serrata) mellada, irregular o especialmente prominente, es posible detectar metaplasia intestinal especializada. Pero más sorprendente aún es el hecho que hasta 15% de pacientes con una unión escamo-columnar que endoscópicamente aparece como normal, y que no exhibe ninguno de los hallazgos antes mencionados, ocultan pequeños focos de metaplasia intestinal en la unión esofago-gástrica (10, 22, 24). A diferencia de los pacientes con el tradicional esófago de Barrett, muchos pacientes con segmentos cortos de metaplasia intestinal en la unión esofago-gástrica no presentan síntomas ni signos endoscópicos de reflujo gastroesofágico, lo que no permite al médico durante la anamnesis de rutina ni al gastroenterólogo durante la intervención endoscópica, sospechar el diagnóstico de esta situación clínica (10, 20). Sin embargo, está definido que su aparición representa una complicación de esta enfermedad (25, 27). Se trata de una transformación metaplásica que tiene importancia clínica, como es evidente en informes que describen adenocarcinomas en la unión esofago-gástrica surgiendo de cortos segmentos de epitelio columnar especializado (5, 6, 8).

En síntesis podemos afirmar que en la población adulta es muy frecuente la presencia no reconocida de cortos segmentos de epitelio columnar especializado en la unión esofago-gástrica y que los tumores en esta localización anatómica, similar

a lo que sucede con el adenocarcinoma de esófago, surgen a partir de aquellos pequeños focos de epitelio metaplásico. Este fenómeno puede subyacer y explicar la creciente incidencia de cáncer de la unión esofago-gástrica (2, 6, 10, 22, 23, 26, 27).

2.4 EPITELIO METAPLÁSICO Y CARCINOGENESIS

El esófago de Barrett es una condición premaligna e implica un riesgo 30 a 125 veces mayor para el desarrollo de cáncer esofágico. La prevalencia de adenocarcinoma en grandes series de pacientes con esófago de Barrett es aproximadamente 10% (5, 6).

Un potencial escenario para el establecimiento de metaplasia intestinal en el esófago distal es como sigue: Primero, el epitelio columnar surge como resultado de la inflamación crónica ocasionada por RGE y dentro de este epitelio columnar se desarrolla la metaplasia intestinal. Esto es similar al mecanismo postulado para la establecimiento de metaplasia intestinal en la mucosa del estómago afectada por gastritis crónica de larga duración causada por anticuerpos (gastritis crónica autoinmune), colonización por *helicobacter pylori* y probablemente otros factores medioambientales (9).

La carcinogénesis en el esófago de Barrett empieza con alteraciones genéticas que

activan proto-oncogenes (ejm., c-erb-B), inactivan genes supresores de tumor (ejm., p53), o ambas. Estos cambios profundos en el DNA confieren a las células ciertas ventajas de crecimiento y entonces hiperproliferan. Durante la hiperproliferación las células adquieren cambios genéticos adicionales que conducen al crecimiento celular autónomo (neoplasia). Cuando suficientes anormalidades en el DNA se han acumulado, emerge un clon de células malignas que tiene la capacidad para invadir tejidos adyacentes. Pero antes de que las células se conviertan en francamente malignas, las más tempranas alteraciones genéticas con frecuencia producen cambios histológicos que pueden ser reconocidos por el patólogo como displasia. Las células displásicas son neoplásicas pero no necesariamente malignas. En la displasia, las células neoplásicas permanecen confinadas dentro de la membrana basal de las glándulas. Los cambios displásicos son clasificados como de bajo grado o alto grado dependiendo de la magnitud de las alteraciones en la morfología nuclear y la arquitectura glandular (3, 21) (Véase Figura 2). La vigilancia endoscópica frente al esófago de Barrett se realiza con el propósito de buscar displasia de alto grado y con el argumento de que la resección (esofaguectomía) del epitelio displásico puede prevenir la progresión a cáncer invasor (15, 35).

Aunque el seguimiento endoscópico de pacientes con esófago de Barrett es ampliamente recomendado, no existen estudios controlados que demuestren que esta práctica, tal como se realiza actualmente, mejora la sobrevida. Por cada

persona con diagnóstico de esófago de Barrett existen aproximadamente veinte casos no reconocidos en la población general. Además muchos adenocarcinomas esofágicos son detectados en individuos sin evidencia endoscópica de esófago de Barrett. Como gran parte de los pacientes con esófago de Barrett no son reconocidos, el control endoscópico de los pocos en quienes se conoce sufren la enfermedad tiene un mínimo impacto sobre la mortalidad global por adenocarcinoma esofágico. Entonces, como una medida de salud pública, los principios de diagnóstico y vigilancia endoscópica de pacientes con esófago de Barrett enfrentan formidables desafíos. Pero con la creciente incidencia de adenocarcinoma de esófago y unión esofago-gástrica y el reconocimiento de la entidad "esófago de Barrett de segmento corto" y su potencial maligno, está surgiendo la necesidad de buscar nuevos horizontes que nos permitan replantear y optimizar las estrategias diagnósticas y de vigilancia endoscópica frente a esta compleja situación clínica (8, 14, 29).

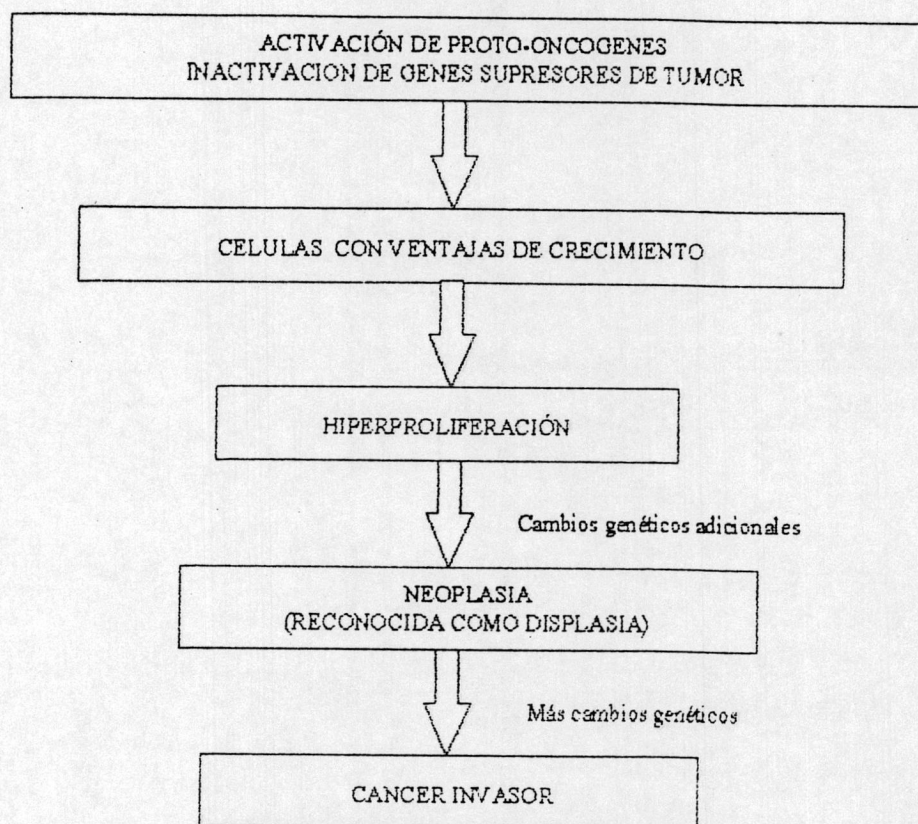


FIGURA 2. Secuencia propuesta de alteraciones genéticas que resultan en cáncer en pacientes con esófago de Barrett.

2.5 POTENCIAL MALIGNO DEL EPITELIO METAPLÁSICO

La incidencia de displasia en pacientes con esófago de Barrett seguidos prospectivamente durante períodos prolongados oscila entre 20 a 30%. Cuando se trata de cortos segmentos de epitelio columnar especializado (esófago de Barrett corto o ultracorto) esta cifra es significativamente menor: 9%. Una potencial explicación es el hecho que solamente epitelio gástrico de unión, y no células

caliciformes, se encontró en forma significativa con mayor frecuencia en la vigilancia endoscópica-histológica de pacientes con esófago de Barrett de segmento corto (32%) que en aquellos con el tradicional esófago de Barrett (2%) ($p < 0.001$) (7).

Si los pacientes con esófago de Barrett de segmento corto continúan mostrando con mayor frecuencia ausencia de células caliciformes, entonces la incidencia de adenocarcinoma será probablemente menor que aquella para pacientes con el clásico Barrett, porque el riesgo de cáncer en esófago de Barrett está restringido a pacientes con metaplasia intestinal especializada (7, 8).

La ausencia de células caliciformes al menos en una ocasión en 50% de pacientes con esófago de Barrett de segmento corto sometidos a programas de seguimiento endoscópico puede reflejar la naturaleza focal, en parches, de las células caliciformes dentro del epitelio columnar en esta situación clínica y/o la regresión de este tipo celular metaplásico hacia un epitelio gástrico de unión como resultado de un tratamiento prolongado y agresivo con inhibidores de la bomba de protones. Se considera que los errores de muestreo son mínimos, teniendo en cuenta los rigurosos protocolos de biopsias utilizados en las diferentes investigaciones que han seguido grupos de pacientes con segmentos cortos del epitelio columnar en la unión esofago-gástrica. Por otro lado, se ha informado regresión parcial, e incluso completa, del esófago de Barrett con el uso prolongado de inhibidores de la bomba

de protones (7). Es necesaria investigación adicional con seguimientos prolongados para elucidar la histogénesis de la posible regresión del epitelio columnar especializado en el esófago de Barrett de segmento corto (7).

No es claro entonces cuál es el riesgo de malignidad para pacientes que presentan cortos segmentos de metaplasia intestinal en la unión esofago-gástrica. Al considerar el gran número de tales individuos se tiene la impresión que el riesgo es pequeño. El proceso de carcinogénesis en el epitelio metaplásico parece ocurrir a través de una serie de mutaciones genéticas que activan oncogenes e inactivan genes supresores de tumor y el riesgo para adquirir tales mutaciones aumenta cuando el número de células predispuestas es mayor. Puede esperarse, entonces, que las lesiones tumorales surjan con mayor frecuencia a partir de largos segmentos de metaplasia intestinal que de aquellos cortos, y hay estudios disponibles que sostienen este postulado (14). Pero los segmentos cortos de metaplasia intestinal son mucho más comunes que los segmentos largos. Podemos asumir entonces, por ejemplo, que un paciente con un segmento largo de metaplasia intestinal es diez veces más probable que desarrolle adenocarcinoma que un paciente con segmento corto de este epitelio. Si la enfermedad de segmento corto es diez veces más frecuente en la población general que aquella de segmento largo, entonces el adenocarcinoma de la unión esofago-gástrica puede ser visto con similar frecuencia en pacientes con segmentos cortos como en pacientes con segmentos largos de metaplasia intestinal (5, 8, 22). Permanece por

ser determinado el riesgo preciso y la relativa frecuencia de estas condiciones.

2.6 UNA CLASIFICACIÓN ALTERNATIVA

Modernos investigadores con interés primario por la carcinogénesis y la histología con frecuencia han optado por evitar los problemas diagnósticos, mencionados con anterioridad, definiendo esófago de Barrett no como una extensión específica del recubrimiento columnar esofágico sino mas bien como la presencia de metaplasia intestinal especializada en cualesquier localización en el esófago, independiente de su extensión (22). Además se ha propuesto un sistema alternativo de clasificación que no se basa exclusivamente en medidas y referencias endoscópicas arbitrarias e imprecisas (Véase Tabla 1): Cuando se observa epitelio columnar en el esófago, independiente de su extensión, la condición es llamada "esófago con recubrimiento columnar". Se obtienen biopsias del epitelio columnar buscando metaplasia intestinal especializada (células calciformes). La condición entonces puede ser clasificada como "esófago con recubrimiento columnar con metaplasia intestinal especializada" ó "esófago con recubrimiento columnar sin metaplasia intestinal especializada". Si se identifica metaplasia intestinal especializada en biopsias tomadas de una unión escamocolumnar que no se extiende en forma apreciable sobre la unión anatómica del esófago y el estómago, la situación es denominada "metaplasia intestinal especializada en la unión esofago-gástrica" (20, 22).

La vigilancia endoscópica para adenocarcinoma se recomienda en pacientes que tienen "esófago con recubrimiento columnar con metaplasia intestinal especializada", independiente de la extensión. En presencia de "esófago con recubrimiento columnar sin metaplasia intestinal especializada" puede no ser necesaria (20, 35).

Hasta que el riesgo de cáncer representado por cortos segmentos de metaplasia intestinal en la unión esofago-gástrica no sea mejor definido, no se recomienda que los endoscopistas obtengan de rutina biopsias de una ora serrata que aparece normal al examen endoscópico (22).

TABLA 1. Clasificación alternativa e implicaciones clínicas para esófago de Barrett y cortos segmentos de metaplasia intestinal en la unión EG.

<i>CATEGORÍA</i>	<i>ASOCIACIÓN CON ADENO Ca.</i>	<i>RECOMENDACIÓN DE VIGILANCIA ENDOSCÓPICA</i>
Esófago con EC con MIE	Si	Si
Esófago con EC sin MIE	Improbable	Posiblemente No.
MIE en la unión EG	Probable	No definido aun

3. JUSTIFICACIÓN

El cáncer representa la segunda causa de mortalidad en Colombia y ocasiona la pérdida de muchos años de vida productiva (1, 36, 40).

El adenocarcinoma gástrico aparece en segundo lugar entre las enfermedades malignas más frecuentes a nivel mundial (2) y es la principal causa de muerte por cáncer en Colombia (1, 36). Aproximadamente el 50% de estos tumores se localizan en el cardias (30).

El cáncer del esófago es uno de los tumores digestivos más agresivos. Adenocarcinoma es el tipo histológico identificado en la mitad de los casos. Tiene una sombría expectativa de vida a cinco años: 10 - 15%. El mayor factor de riesgo reconocido para adenocarcinoma esofágico es el esófago de Barrett (16, 17).

El incremento de la incidencia de adenocarcinoma de esófago y unión esofago-gástrica durante las últimas dos décadas ha llegado a exceder el de cualesquier otro tipo de cáncer (3, 4, 10, 30, 31).

Los aspectos demográficos y epidemiológicos asociados al adenocarcinoma de

esófago y unión esofago-gástrica son suficientemente similares para implicar factores de riesgo compartidos o aún una enfermedad neoplásica única de la cual, exceptuando el mayor riesgo de adenocarcinoma esofágico en pacientes con esófago de Barrett, se conoce muy poco sobre su origen. (5, 6).

Frente a la creciente incidencia de estos tumores altamente agresivos se hace necesario con urgencia un proceso de investigación dirigido hacia sus determinantes etiológicos.

La endoscopia permite el reconocimiento temprano de condiciones y lesiones digestivas premalignas y, de esta manera, la posibilidad de reducir la mortalidad por cáncer gastrointestinal. No obstante, los criterios diagnósticos para esófago de Barrett basados en la extensión del recubrimiento columnar en esófago distal son arbitrarios e imprecisos. Limitan los diagnósticos falsos positivos pero cortos segmentos de metaplasia intestinal especializada en la unión esofago-gástrica no son reconocidos como anormales, aunque son muy frecuentes (15-32%) en pacientes con una unión escamo-columnar endoscópicamente normal y que no manifiestan síntomas de reflujo gastro-esofágico, haciendo imposible la sospecha diagnóstica clínica o endoscópica. (10, 23, 24, 26).

La aparición de cortos segmentos de metaplasia intestinal especializada en la unión esofago-gástrica ocurre como consecuencia de enfermedad subclínica por reflujo

gastro-esofágico, tienen potencial maligno y pueden omitirse si no se buscan específicamente durante el examen endoscópico (25, 27). Diversos estudios indican que el adenocarcinoma de la unión esofago-gástrica surge a partir de estos pequeños focos de epitelio metaplásico, un fenómeno que puede subyacer y explicar la creciente incidencia de cáncer en esta región anatómica. (5, 6, 8, 10, 27).

Es razonable entonces determinar cuál es en nuestro medio la prevalencia de metaplasia intestinal especializada en pacientes que presentan una unión escamo-columnar endoscópicamente normal. Si se establece que es similar a la encontrada en otras latitudes entonces estaría indicada la vigilancia endoscópica prolongada, inicialmente con carácter investigativo, con el propósito de detectar en forma precoz la transición hacia displasia y carcinoma in situ. La identificación y tratamiento de estas lesiones premalignas tiene el potencial de bloquear su progresión a cáncer invasor y evitar la mortalidad acompañante tal como ha sucedido, por ejemplo, con los pólipos adenomatosos y el cáncer de colon. En Colombia no se han realizado estudios en este campo.

4. OBJETIVOS

4.1 GENERAL

Conocer la prevalencia de cortos segmentos de epitelio columnar especializado en la unión esofago-gástrica de pacientes sin evidencia endoscópica de esófago de Barrett ; y la expresión clínica, endoscópica e histológica asociada a esta condición.

4.2 ESPECÍFICOS

- Describir el grupo de estudio en cuanto a variables demográficas (edad, sexo), indicación primaria para la endoscopia y síntomas asociadas a enfermedad por reflujo gastro-esofágico.

- Conocer la prevalencia de Esófago de Barrett por examen endoscópico.

- Determinar la prevalencia de metaplasia intestinal especializada (MIE), displasia y adenocarcinoma en la unión esofago-gástrica en pacientes que presentan una línea Z de características endoscópicas normales (diagnóstico endoscópico negativo para esófago de Barrett).

- Entre los subgrupos de pacientes con y sin metaplasia intestinal especializada (MIE) en la unión esofago-gástrica, correspondientes al grupo sin evidencia endoscópica de esófago de Barrett, comparar la frecuencia de síntomas asociados a RGE, esofagitis endoscópica, hernia hiatal, esofagitis histológica y la distribución por edad y sexo.

- Identificar la concordancia entre la tinción histológica con hematoxilina-eosina y con azul alciano para el diagnóstico de MIE.

5. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Nuestro propósito es realizar un estudio de tipo descriptivo prospectivo.

5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes adultos programados para endoscopia electiva del tracto gastrointestinal superior en la Unidad de Endoscopia del Instituto Nacional de Cancerología, entre el 1º de noviembre de 1997 al 30 de abril de 1998.

Se excluirán aquellos que presenten las siguientes características :

- Edad menor de 18 años
- Procedimientos endoscópicos de urgencia
- Pacientes con diagnóstico de cáncer en esófago o estómago y sometidos a alguna forma de tratamiento paliativo
- Antecedente de gastrectomía total o esofagectomía con ascenso gástrico
- Condiciones que generen riesgo para la realización de biopsias en la unión

esofago-gástrica: Coagulopatía, várices esofágicas y enfermedades asociadas graves.

Durante este período esperamos incluir en la investigación aproximadamente 150 pacientes.

5.3 MÉTODOS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

La información de interés para el presente estudio se obtendrá a través de la entrevista, a manera de interrogatorio, realizada al paciente inmediatamente antes de ser sometido al examen endoscópico. Estos datos y aquellos derivados del procedimiento endoscópico y del análisis histológico se registrarán en un formulario especial diseñado por los investigadores (Anexo No. 1). Además los hallazgos endoscópicos e histológicos serán consignados en hojas individuales e incluidas en la historia clínica correspondiente (Anexos No. 2 y No. 3).

5.4 PROCEDIMIENTOS

En la Unidad de Endoscopia el endoscopista interrogará a los pacientes por síntomas asociados a enfermedad por reflujo gastro-esofágico. A continuación realizará el examen endoscópico planeado y, como parte del mismo, determinará las características del esófago y la unión esofago-gástrica y la extensión del epitelio

columnar en el esófago distal. Las distancias endoscópicas se medirán en centímetros desde los dientes incisivos o la encía. La severidad de la esofagitis será graduada según la clasificación de Savary-Miller.

Se obtendrán endoscópicamente dos biopsias del epitelio escamoso y tres biopsias del epitelio columnar, 1 cm. proximal y distal a la línea Z.

Los especímenes tisulares se dispondrán en recipientes separados debidamente rotulados y se fijarán con formol tamponado (buffer de fosfatos) al 10% y se incluirán en parafina, siguiendo las normas del Laboratorio de Patología del INC. Se realizarán secciones de 4 micras que serán coloreadas con hematoxilina-eosina y azul alciano (pH 2,5).

Se determinará la existencia de MIE cuando dos observadores (médicos especialistas en patología oncológica) independientes identifiquen células caliciformes, las cuales contienen mucinas ácidas que tiñen positivamente con azul alciano a pH 2,5.

Los observadores también investigarán la presencia histológica de procesos inflamatorios agudos y crónicos y de cambios displásicos (bajo y alto grado) en el epitelio especializado, así como la evidencia de neoplasia maligna.

La información relacionada con las manifestaciones clínicas, aspectos demográficos, hallazgos endoscópicos y estudios histológicos será registrada en el "formulario para recolección de datos" (Anexo No. 1), antes de proceder a su tabulación y análisis.

5.5 PLAN DE ANÁLISIS

La información será recogida en el formulario que se aprecia en el anexo No. 1. Una vez verificados los criterios de inclusión y exclusión, se obtendrá la información directamente del enfermo, del procedimiento endoscópico y del examen histopatológico. Posteriormente se codificará, depurará e introducirá en una base de datos para permitir su procesamiento y análisis.

Inicialmente el análisis consistirá en la descripción de las características generales de la población de estudio, en esta etapa se utilizarán las proporciones para determinar frecuencias según variables y los promedios para la descripción del comportamiento de variables cuantitativas normales. Posteriormente la población se dividirá en dos grupos : aquellos pacientes con evidencia endoscópica de esófago de Barrett y aquellos con diagnóstico endoscópico negativo para EB. Este último se dividirá en dos subgrupos, con y sin MIE, en los que se analizarán las diferencias para diversas variables clínicas. Las diferencias entre los subgrupos se examinarán mediante pruebas de significancia como "t de student" para características

numéricas continuas y Chi cuadrado o Test de Fisher exacto para características cualitativas. Se usará como nivel de significancia $\alpha=0,05$ Finalmente se evaluará la concordancia entre dos coloraciones para el diagnóstico de MIE, mediante el Test de Kappa. Para analizar los datos se utilizará el paquete estadístico EPIINFO 6.04.

6. VARIABLES

6.1 INDICACIÓN PRIMARIA PARA LA ENDOSCOPIA

Síntoma, signo, sospecha diagnóstica clínica o paraclínica que motivó la solicitud de endoscopia.

6.2 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS

Edad en años al momento de la endoscopia y distribución por sexo.

6.3 SÍNTOMAS ASOCIADOS A ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTRO-ESOFÁGICO

Se interrogará en forma específica por la presencia de regurgitación, pirosis, disfagia, odinofagia y disfonía (10).

6.4 EXTENSIÓN DEL EPITELIO COLUMNAR METAPLÁSICO EN ESÓFAGO DISTAL

Corresponde a la distancia entre la unión esofago-gástrica y el aspecto más

proximal del epitelio columnar. En los pacientes sin hernia hiatal la unión está definida por el punto en que el esófago tubular distal se ensancha para convertirse en una estructura sacular (estómago). En presencia de hernia hiatal este límite está determinado por el margen proximal de los pliegues gástricos en el saco herniario. Las distancias endoscópicas se medirán en centímetros desde los dientes incisivos o encía. Si el epitelio columnar se extiende más de 3 centímetros proximal a la unión esofagogastrica se hará diagnóstico endoscópico de esófago de Barrett. Con menos de 3 centímetros la situación será categorizada como endoscópicamente negativa para esófago de Barrett (10, 20).

6.5 ESOFAGITIS ENDOSCÓPICA

Los hallazgos endoscópicos en pacientes con esofagitis por reflujo incluyen una mucosa de apariencia normal, eritema, edema, friabilidad, exudado, erosiones, úlceras, estenosis y epitelio de Barrett. La graduación de la esofagitis se realizará según la clasificación de Savary-Miller: grado I, una o más lesiones mucosas supravestibulares no confluentes acompañadas por eritema, con o sin exudado, o erosiones superficiales; grado II, erosiones exudativas confluentes que no comprometen la circunferencia completa de la mucosa esofágica; grado III, erosiones exudativas que cubren la circunferencia completa y producen infiltración inflamatoria de la pared sin estenosis; grado IV, lesiones mucosas crónicas (úlceras, fibrosis de la pared esofágica, estenosis, esófago corto, epitelio

columnar) (37, 38). Edema o eritema difuso no es considerado como esofagitis en la clasificación modificada.

6.6 HERNIA HIATAL AXIAL

Consiste en el deslizamiento de la porción cardial del estómago en sentido proximal a través del hiato esofágico del diafragma. Para el diagnóstico endoscópico es necesario identificar la unión esofago-gástrica y el nivel del hiato. Se confirma cuando, durante la respiración suave y sin excesiva insuflación de aire, la unión se localiza más de 2 ó 3 cms. por arriba de la impresión diafragmática. Con frecuencia la hernia aparece como un saco justo inferior a esta zona de transición y por encima del diafragma. En el examen por retroflexión desde el estómago normalmente el cardias se observa ajustado alrededor del endoscopio, pero en presencia de una hernia hiatal axial se hace evidente un espacio alrededor del instrumento en el punto donde atraviesa la región cardial (28).

6.7 ESOFAGITIS HISTOLÓGICA

La inflamación esofágica confirmada por biopsia es el estándar de oro en el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastro-esofágico. La hiperplasia celular basal en el epitelio y la proximidad de la papila a la superficie epitelial son los hallazgos clásicos de esofagitis. El infiltrado por células polimorfonucleares y/o eosinófilos, ó

franca ulceración, también hace factible el diagnóstico (28).

6.8 METAPLASIA INTESTINAL ESPECIALIZADA EN LA UNIÓN ESÓFAGO-GÁSTRICA

Ausencia macroscópica de esófago de Barrett al examen endoscópico, con evidencia histológica de metaplasia intestinal especializada identificada por la presencia de células caliciformes (26).

6.9 DISPLASIA

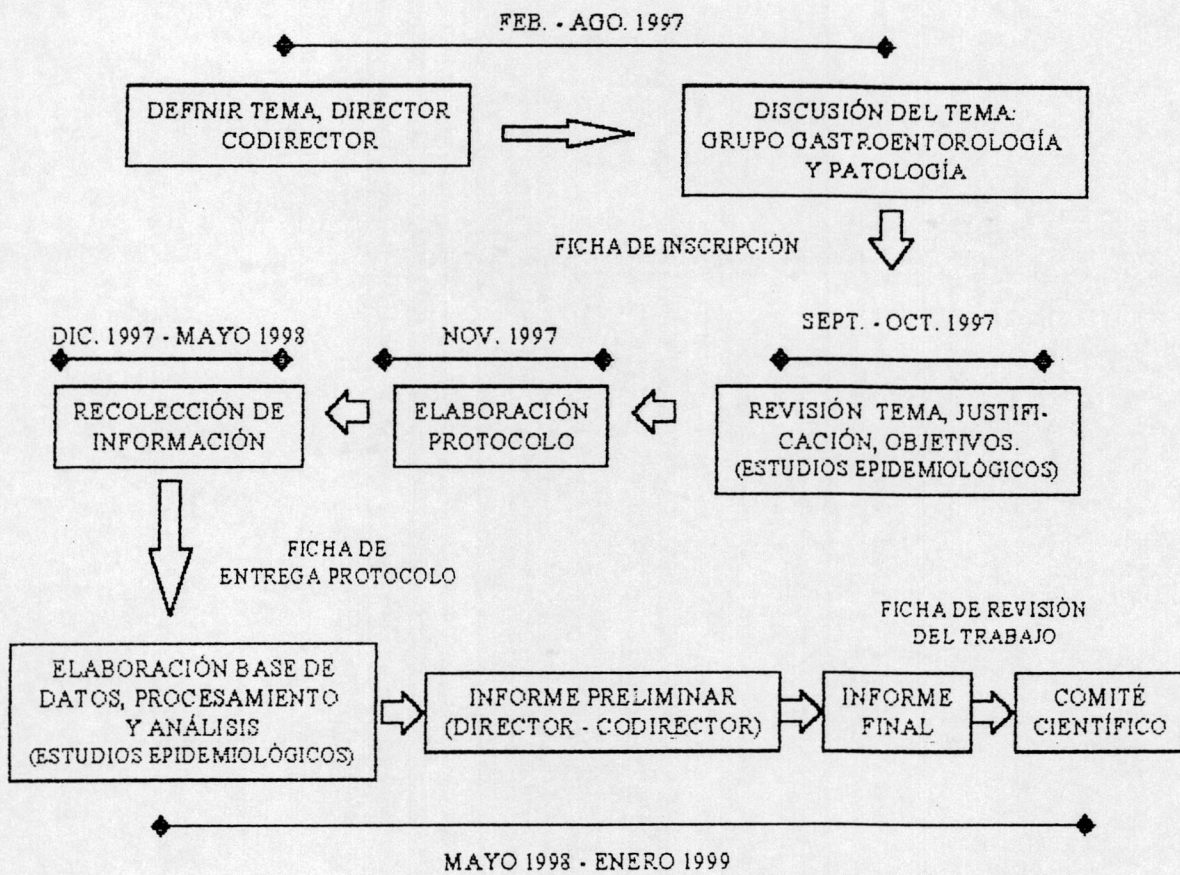
Será identificada con base en los criterios establecidos para enfermedad inflamatoria intestinal y esófago de Barrett, y clasificada en bajo y alto grado dependiendo de la magnitud de las alteraciones en la morfología nuclear y arquitectura glandular. Los cambios descritos como indefinido para displasia se agruparán en la categoría de bajo grado por razón de la frecuente discordancia entre observadores frente a estos diagnósticos (20, 21).

6.10 ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO DISTAL Y UNIÓN ESOFAGO-GÁSTRICA

La mejor estrategia para discriminar un cáncer en esta localización anatómica

consiste en determinar el centro del tumor con relación a su eje vertical. Un adenocarcinoma esofágico se define como aquel cuyo punto central está localizado más de 2 cms. proximal a la unión esofago-gástrica. Cuando el centro del tumor se sitúa dentro de 2 cms. proximal o distal a la unión EG, se considera representa un verdadero adenocarcinoma de la unión esofago-gástrica. Si el punto central se ubica más de 2 cms. distal a la unión se clasifica como una neoplasia gástrica proximal (5, 35).

7. CRONOGRAMA



8. REFERENCIAS

1. REPÚBLICA DE COLOMBIA. INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. Atlas de Mortalidad por Cáncer. Colombia 1990. Santafé de Bogotá: Nuevas Ediciones, 1994. V. 1. p. 67-75.
2. HO, Samuel B. Premalignant Lesions of the stomach. *Seminars in Gastrointestinal Disease*, 1996; 7(2): 61 - 73.
3. SPECHLER, Stuart Jon. Barrett's esophagus. *Seminars in Gastrointestinal Disease*, 1996; 7 (2): 51 - 60.
4. BLOT, William J.; DEVESA, Susan S. and FRAUMENI, Joseph F. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: An update. *JAMA*, 1993; 270 (11); 1320.
5. CAMERON, Alan J. et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 1995; 109 (5): 1541 - 1546.
6. HAMILTON, Stanley R.; SMITH, Robert R. and CAMERON, Jhon L.

Prevalence and characteristics of Barrett esophagus in patients with adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction. *Human Pathology*, 1988; 19 (8): 942-948.

7. WESTON, Allen P. et al. Prospective long-term endoscopic and histological follow-up of short segment Barrett's esophagus: Comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. *The American Journal of Gastroenterology*, 1997; 92 (3): 407-413.
8. CLARK, Geoffrey W. et al. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia?. *Archives Surgery*, 1994; 129: 609-614.
9. WESTON, Allan P. et al. Short segment Barrett's esophagus; Clinical and histological features, associated endoscopic findings, and association with gastric intestinal metaplasia. *The American Journal of Gastroenterology*, 1996; 91 (5) : 981-986.
10. SPECHLER, Stuart Jon et al. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *The Lancet*, 1994; 344: 1533-1536.
11. PAULL, Andrew et al. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *The New England Journal of Medicine*, 1976; 295 (9): 476 - 480.

12. WEINBERG, David S. and KADISH, Steven L. The diagnostic and management of gastroesophageal reflux disease. *Medical Clinics of North America*, 1996; 80 (2) : 411 - 429.
13. ROTHERY, G. A. et al. Histological and histochemical changes in the columnar lined oesophagus. *Gut*, 1986; 27: 1062 - 1068.
14. BURGH, A van der et al. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus. *Gut*, 1996; 39: 5-8.
15. REID, Brian J. et al. Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. *Gastroenterology*, 1988; 94 (1): 81- 90.
16. SPECHLER, Stuart Jon and GOYAL, Raj K. Barrett's esophagus. *The New England Journal of Medicine*, 1986; 315(6): 362 - 371.
17. REID, Brian J. Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Ann. Rev. Med.*, 1978; 38: 477 - 492.
18. CANTO, Marcia Irene et al. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1996;

44(1): 1-7.

19. DREWITZ, D.J.; SAMPLINER, R. E. and GAREWAL, H. S. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: A prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *The American Journal of Gastroenterology*, 1997; 92 (2): 212 - 215.
20. SPECHLER, Stuart Jon and GOYAL, Raj K. The columnar lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology*, 1996; 110 (2): 614 - 621.
21. CROOKS, Gary W. and LICHTENSTEIN, Gary R. Clinical implications of Barrett's esophagus. *Archives Internal Medicine*, 1996; 156: 2174-2180.
22. SPECHLER, Stuart Jon. Short and ultrashort Barrett's esophagus; What does it mean?. *Seminars in Gastrointestinal Disease*, 1997; 8(2): 59 - 67.
23. CAMERON, A. J.; KAMATH, P. S. and CARPENTER, H.C. Barrett's esophagus, the prevalence of short and long segments in reflux patients. *Gastroenterology*, 1996; 108: A65.
24. SPECHLER, Stuart Jon et al. The frequency of specialized intestinal

metaplasia at the squamo-columnar junction varies with the extent of columnar epithelium lining the esophagus. *Gastroenterology*, 1995; 108 (4):A224.

25. LOUGHNEY, T. M. et al. Short and long segment Barrett's esophagus: 24 hours pH monitoring and esophageal monometry. *Gastroenterology*, 1996; 11 (4): A180.
26. NANDURKAR, S. et al. Short segment Barrett's esophagus: Prevalence, diagnosis and associations. *Gastroenterology*, 1996; 110: A207.
27. CLARK, G.W.B. et al. Short segment Barrett's esophagus: A prevalent complication of gastroesophageal reflux disease with malignant potential. *Gastroenterology*, 1996; 110; A1379.
28. OGOREK, Carrie P. Gastroesophageal reflux disease. p. 445 - 467. En: HAUBRICH, William S.; SHAFFNER, Fenton and BERK, J. Edward. *Bockus Gastroenterology*. 5th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995. V. 1. 3515 p. ISBN 0-7216-3722-1.
29. GRIMM, Ian; SHAHEEN, Nicholas and BOZYMSKI, Eugene M. Surveillance for Barrett's esophagus: are we saving lives?. *Gastroenterology*, 1997; 112

(2): 661 - 662.

30. BLOT, William J. et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA; 1991; 265 (10): 1287 - 1289.
31. VALDIVIESO MANTILLA, Eduardo. Cáncer de esófago en los últimos cinco años. Bucaramanga, 1987. Tesis (Cirujano General) Hospital Universitario Ramón González Valencia. Instituto Nacional de Cancerología.
32. ROTH. Jack A. et al. Cancer of the esophagus. p. 776-817. En: DEVITA, Junior, Vicent T.; HELLMAN, Samuel and ROSENBERG, Steven A. Cancer: Principles and practice of Oncology. Fourth Edition. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1993. 2261 p. ISBN 0-7216-3722-1.
33. BOND, Jhon H. Screening, detection, and early diagnosis of gastrointestinal cancer. p. 23-30. En: WANEBO, Harold J. Surgery for Gastrointestinal Cancer. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. 864 p. ISBN 0-397-51518-9.
34. SILVERSTEIN, Fred E. and TYTGAT, Guido NJ. The normal gastrointestinal tract. p. 1-28. En: ----- Gastrointestinal Endoscopy. 3rd Edition. London: Mosby-Wolfe, 1997. 372 p. ISBN 0-7234-2195-1.

35. ROSENBERG, J.C. and FROMM, David. Barrett's Esophagus-Adenocarcinoma of the esophagus. p. 281-290. En: WANENO. Harold J. Surgery for Gastrointestinal Cancer. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. 864 p. ISBN 0-397-51518-9.
36. DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO NACIONAL DE ESTADÍSTICAS. La mortalidad en Colombia. En: Boletín de Estadísticas No. 472 (jul. 1992); p. 177-209.
37. ORLANDO, Roy C. Reflux esophagitis. p. 1214-1242. En: YAMADA, Tasataka. Textbook of Gastroenterology. Second Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1995. 1914 p. ISBN 0-4728-3533-6.
38. CHANG, Chin-Sen. et al. The incidence of reflux esophagitis among the chinese. American Journal of Gastroenterology, 1997; 92(4): 668 - 671.
39. GÓMEZ LÓPEZ, Luis Ernesto. Cáncer de Esófago : diez años de experiencia. Santafé de Bogotá, 1993. Tesis (Cirujano General). Instituto Nacional de Cancerología. Grupo de Gastroenterología y Epidemiología.

40. REPÚBLICA DE COLOMBIA. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. La mortalidad en Colombia. Santafé de Bogotá, 1993. P. 24 ISBN 958-13-0073-2.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

PREVALENCIA DE METAPLASIA ESPECIALIZADA EN LA UNIÓN ESOFAGOGASTRICA
FORMULARIO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

H.C PROTOCOLO PATOLOGÍA TELEFONO

NOMBRE: FECHA

EDAD SEXO M F

ENFERMEDAD DE BASE O SOSPECHA DIAGNOSTICA PRINCIPAL: _____

INDICACION PRIMARIA PARA ENDOSCOPIA: _____

SINTOMAS ASOCIADOS A REFLUJO GASTROESOFAGICO:

PIROSIS DISFAGIA REGURGITACION
ODINOFAGIA DISFONIA OTRO

ESOFAGITIS ENDOSCOPICA: SI NO

CLASIFICACION SAVARY: GRADO I II III IV

EXTENSION EPITELIO COLUMNAR EN ESOFAGO DISTAL CMS.

HERNIA HIATAL AXIAL: SI CÁNCER (TUMOR): SI ESÓFAGO DISTAL
NO NO UNION EG.
OTRA LOCALIZAC.

DIAGNOSTICO ENDOSCOPICO: _____

ESTUDIO HISTOLOGICO: ESOFAGITIS SI NO
METAPLASIA ESPECIALIZADA SI H.E
NO A.A
DISPLASIA SI GRADO BAJO
NO ALTO
ADENOCARCINOMA SI NO

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO: _____

ANEXO No. 2

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

INFORME ENDOSCOPICO

NOMBRE

H.C. No.

Procedimiento

Fecha

Endoscopista

Ayudantes

Anestesia

Clase de Anestesia

Sitio Biopsia

Citología

Foto No.

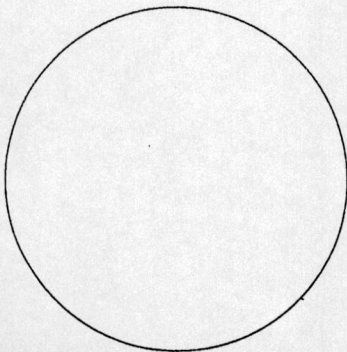
Rollo No.

Dictado por

Fecha

DESCRIPCION: 1. Detallar sitio, tamaño, macroscopia de la lesión, número de biopsias, citología etc. - 2. Técnica empleada.

DIAGNOSTICO



ANEXO No. 3
REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
BOGOTÁ D. E. COLOMBIA. S. A.

INFORME ANATOMO - PATOLÓGICO

PROTOCOLO : _____ Historia : _____
NOMBRE : _____ EDAD : _____ SEXO : _____
SERVICIO : _____ MÉDICO REMITENTE : _____
DIAGNÓSTICO CLÍNICO : _____
MATERIAL ENVIADO : _____
EXÁMENES ANTERIORES HECHOS EN EL INSTITUTO : _____
OTROS DATOS: _____
Recibido en _____ Fecha del informe : _____

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA :

Instituto Nacional de Cancerología



INC002938