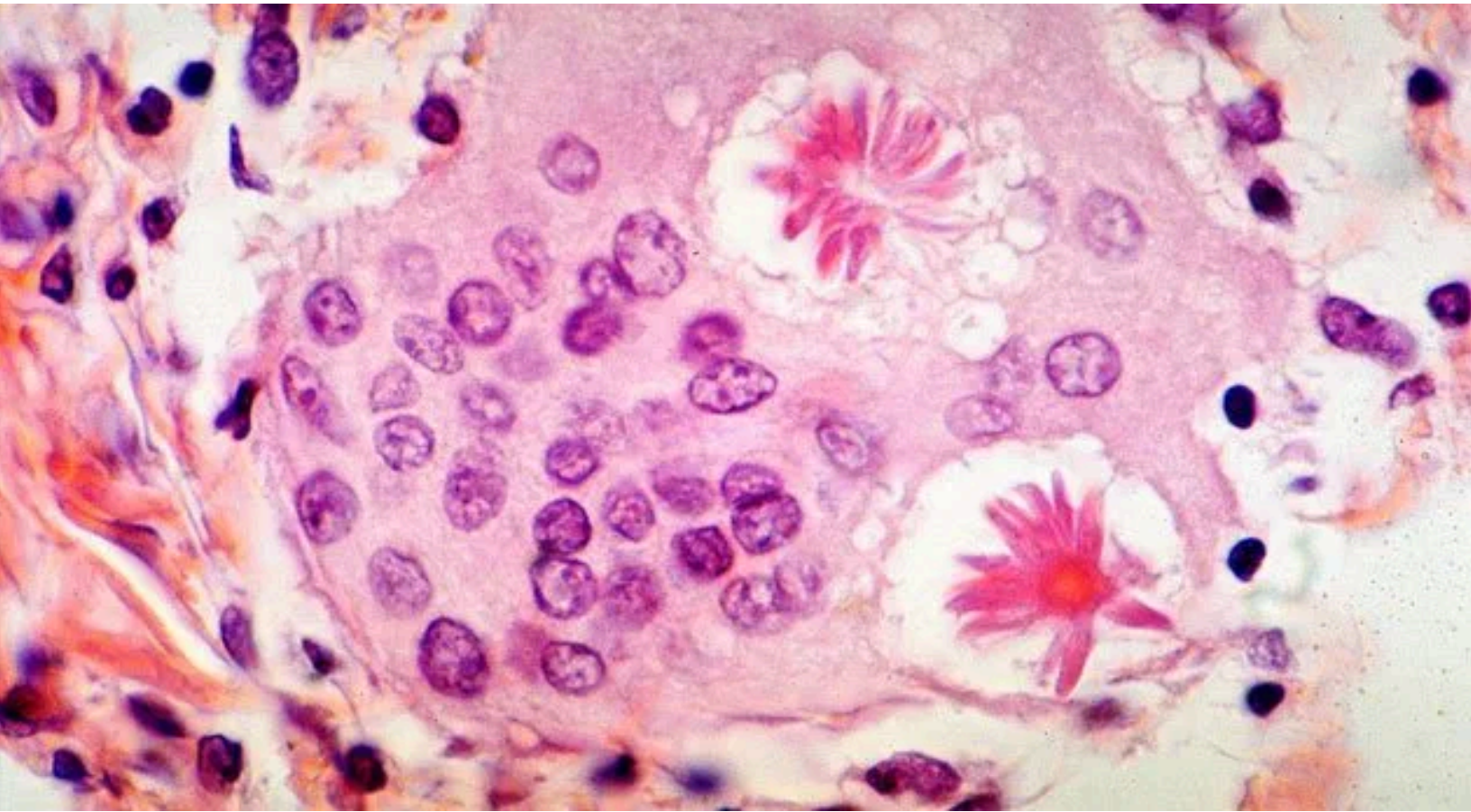


*5º Semestre*  
PATOLOGIA III - SOUFEN



Cronograma

### **PATOLOGIA III**

- Módulo Revisional
- Patologia Pulmonar - Soufen
- Patologia Gastrointestinal - Nilton
- M1 - 06/04
- M2 - 08/06 - acumulativa (módulo revisional, patologia pulmonar e gastrointestinal)
- 26/01- Aula Inaugural – Apresentação Da Disciplina E Professores – Cronograma Semestral - Entrega Do Roteiro De Revisão De Patologia I E coli.
- 02/02 – Revisão Patologia I E li – 1ª. Parte
- 09/02 – Revisão Patologia I E li – 2ª. Parte
- 23/02 – Patologia Pulmonar 1 –
- 02/03 – Patologia Pulmonar 2
- 09/03- Patologia Pulmonar 3
- 16/03 – Patologia Pulmonar 4
- 23/03 – Patologia Pulmonar 5
- 30/03 – Patologia Pulmonar 6
- 06/04 - M1
- 13/04 –patologia Gastrointestinal 1
- 20/04- Patologia Gastrointestinal 2
- 27/04- Patologia Gastrointestinal 3
- 04/05- Patologia Gastrointestinal 4
- 11/05- Patologia Gastrointestinal 5
- 18/05- Patologia Gastrointestinal 6
- 25/05- Patologia Gastrointestinal 7
- 01/06- Patologia Gastrointestinal 8
- 08/06-m2

#### [Caderno de imagens de Pato](#)

### **PATOLOGIA III e IV**

Estudo das bases morfológicas das doenças clínicas e cirúrgicas

- Aspectos macroscópicos das lesões/ doenças
- Aspectos microscópicos relevantes

### **PATOLOGIA IV**

- Ginecopatologia
- Uropatologia
- Dermatopatologia
- Neuropatologia
- Patologia Endócrina
- Patologia Pediátrica



- Patologia Cardiovascular

### Como estudar Patologia? →

Por pontos chaves: Patogênese/etiologia

☰ Pato III: Sistema Respiratório

13 de abril de 2021

## Sistema Gastrointestinal

### Bloco de patologia Gastrointestinal

Esofago, estômago, intestino delgado, cólon-retos, pâncreas, fígado, vias biliares e peritônio.

### Anatomia

- Gls. salivares: umidecem o alimento
- Esofago: tubo rígido, cuja função exclusiva é dar passagem ao alimento. (se inicia após a hipofaringe {A faringe se divide em naso, oro e hipofaringe})
- Estômago:
- Duodeno:
- Intestino delgado: constituído pelo duodeno, jejuno e íleo terminal ou distal.
- Ceco: alça intestinal em fundo cego
- Intestino grosso: cólon ascendente (direito - contém o ângulo ou flexura hepática), transversos, descendente (esquerdo - flexura/ângulo hepático e esplênico) e sigmóide.
- Reto
- Ânus

obs: exame anatomopatológico (= histopatológico) surge a partir da biópsia. *Helicobacter* é a única bactéria reconhecida pela OMS como carcinogênica.

### Exames

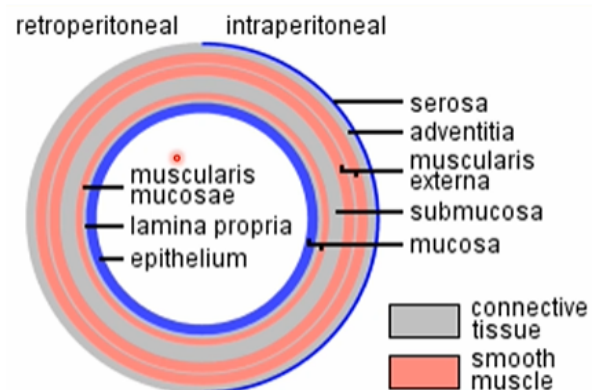
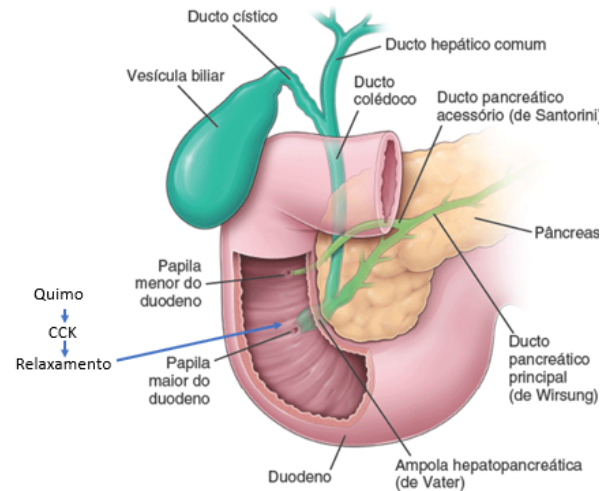
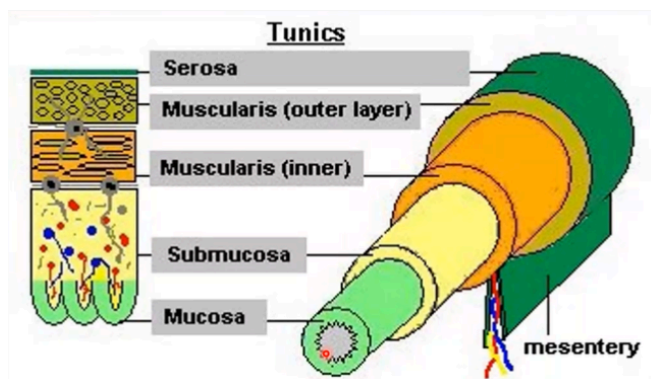
- Endoscopia digestiva
  - **Alta:** vai até a 2ª porção duodenal. Da 2ª porção duodenal em diante, o aparelho não passa. As alças intestinais do intestino delgado não recebem exame endoscópico. Alguns tipos de câmeras podem ser ingeridas e filmar o ID (área cega do TGI em relação à endoscopia).

- **Colonoscopia:** o aparelho endoscópico é introduzido pelo ânus e retrogradamente sobe pelo cólon descendente, transverso, ascendente, indo até o íleo terminal (as doenças ileais são possíveis de serem diagnosticadas por meio da visualização direta e eventualmente de biópsias).
- **Retossigmoidoscopia:** o aparelho é flexível e chega até o sigmóide.
- Obs: as endoscopias digestivas também são usadas para tratar as doenças. Os exames endoscópicos permitem a retirada de fragmentos (biópsia). **Colangiohepactografia retrógrada:** vai até a papila de Vater e é usada para observação de via extra e intra biliar, por meio da injeção de um contraste.

- Anatomopatológico/histopatológico
- Existem outros locais com glândulas salivares que não a boca (parótidas, submandibulares e sublinguais), mas são mais raros de acontecer.

O trato digestório de modo geral é um tubo oco, embora haja órgãos anexos parenquimatosos. Alguns órgãos são retroperitoneais, outros intraperitoneais. Em órgãos peritoneais, a última camada é a serosa (peritônio). Quando não tem peritônio, a última camada é a adventícia (como no caso do esôfago): tecido conjuntivo frouxo.

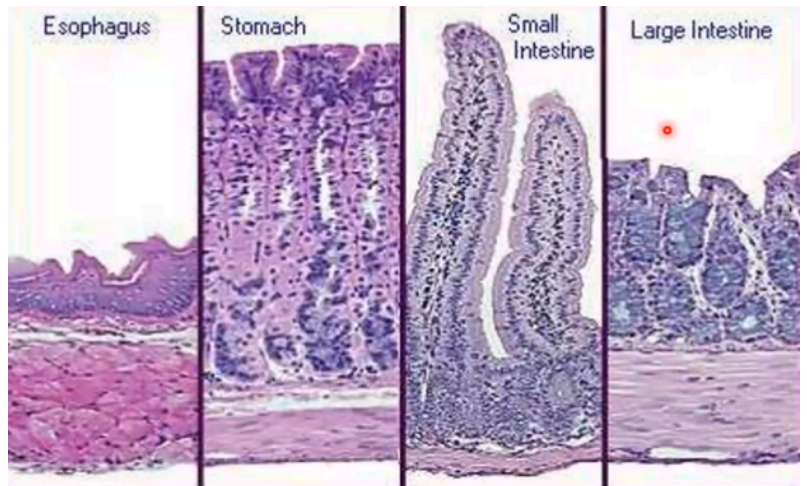
É composto de mucosa, submucosa, muscular da mucosa



(separa a mucosa da submucosa - internamente é circular e externamente, longitudinal), muscular própria, adventícia e serosa (peritônio em alguns órgãos). Ainda temos epitélio e lâmina própria convivendo harmoniosamente juntos, só são separados no esôfago.

#### 4 principais representantes do TGI

1. **Esôfago:** epitélio escamoso de revestimento com uma fina faixa de lâmina própria
2. **Estômago:** mucosa de gls. tubulares revestidas por células epiteliais, que se assentam sobre a muscular da mucosa. Na mucosa estão as glândulas gástricas e abaixo delas, a lâmina própria (tec conj frouxo).
3. **Intestino delgado:** forma projeções digitiformes (vilosidades intestinais: só tem no intestino delgado)
4. **Intestino grosso (comumente denominado de cólon na rotina anatomopatológica):** Mucosa com glândulas unitubulares (criptas), que se aproximam até a muscular da mucosa



#### Visão geral

Bloco 1 (neste semestre): esôfago, estômago, intestino delgado e intestino grosso (cólon-retto).

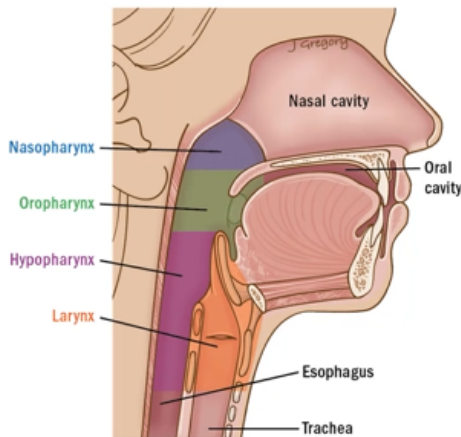
Algumas doenças conhecidas do TGI (começam na mucosa e podem se estender para a submucosa e até perfurar vísceras ocas):

1. **Esofagite:** causa viral, bacteriana e fúngica. Não é obrigatório que a esofagite surja como consequência do refluxo gastroesofágico.
2. **Pancreatite aguda:** ativação de enzimas inativas dentro do pâncreas. Geralmente é causada por álcool, mas pode ter outro agente etiológico (cálculos pequenos em vesícula biliar/litíase biliar), na qual é preciso intervir cirurgicamente antes de se tornar uma pancreatite.
3. **Pólipo** (É UM DIAGNÓSTICO MUITO IMPORTANTE NO TGI): alteração por elevação macroscópica da mucosa do TGI.
4. **Gastrite:** doença inflamatória na mucosa (não é comum ter edema), contém áreas hiperemiadas (não é necessário ocorrer em toda a mucosa, pode ocorrer em placas).
5. **Úlcera péptica perforada:** gera peritonite por extravasamento de conteúdo alimentar
6. **Hérnia de hiato esofágico:** uma parte do estômago acaba se elevando para cima do hiato diafragmático (alteração na topografia).
7. **Esteatose hepática:** alteração por acúmulo de gordura dentro dos hepatócitos. Ex: de doenças que podem propiciá-la: diabetes (pode ter relação causal, mas não é uma doença de base), alcoolismo, desnutrição, hepatites B e C, Síndrome metabólica (no fígado denomina-se de esteato hepatite não alcoólica).

8. **Intussuscepção:** o intestino volta-se para dentro de si mesmo, como se fosse uma luneta.
9. **Doença de Crohn:** doença inflamatória idiopática da mucosa intestinal. Tem preferência pelo íleo terminal, delgado e cólon. Pode formar granulomas.
10. **Colite ulcerativa:** além de ser uma doença grave em sua evolução clínica e específica do cólon-reto, aumenta o risco de desenvolvimento de câncer colorretal.
11. **Câncer colorretal:** um dos mais prevalentes no mundo e o de maior mortalidade.

## Patologias do Esôfago

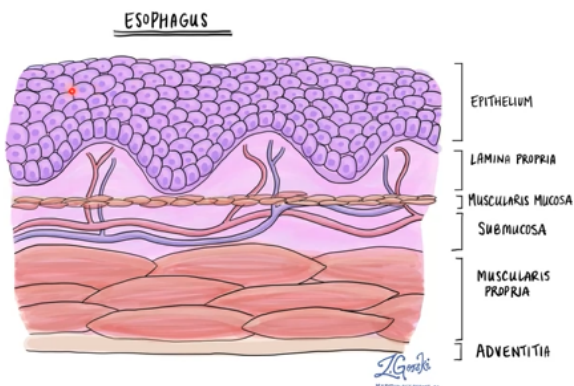
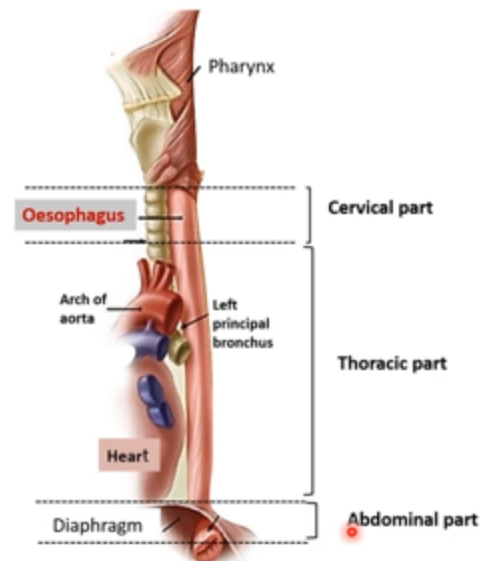
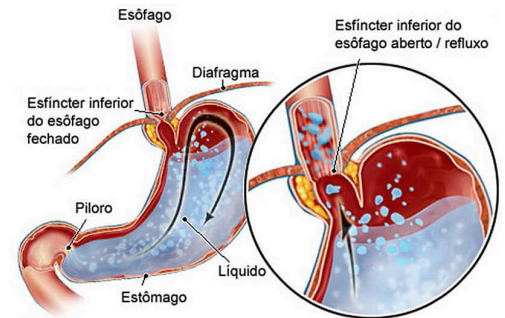
### Revisão Anatômica Histológica



O esôfago se inicia após a hipofaringe → A faringe é dividida em naso, oro e hipofaringe. É um tubo rígido cuja função é dar passagem ao conteúdo alimentar da faringe até o estômago. Na região **esofagogástrica**, existem o esfíncter esofágico inferior, a crura diafragmática (hiato diafragmático) e o ligamento frenoesofágico.

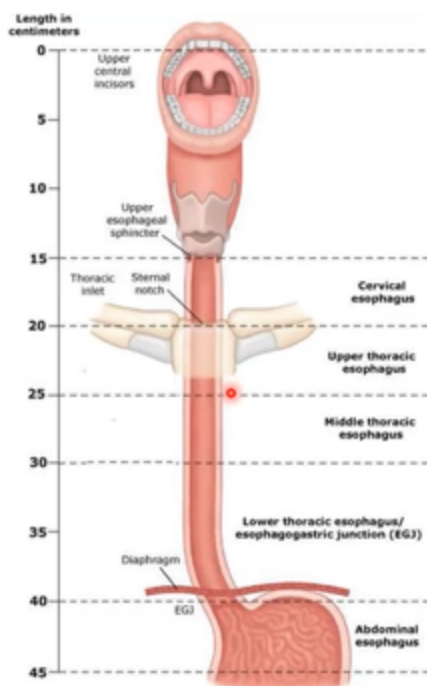
**O esôfago é dividido em 3 regiões:** superior ou cervical; média ou torácica; e inferior.

1. Nas regiões cervical e próximo da junção esofagogástrica, existem os esfíncteres superior e inferior, respectivamente.
2. A porção torácica se relaciona anatomicamente com a traquéia, o pericárdio e o brônquio esquerdo; em um plano anterior, estão os grandes vasos da base do coração.
3. A porção abdominal tem sua face anterior recoberta por peritônio.



**Histologicamente**, possui 4 camadas: mucosa (com epitélio escamoso estratificado), submucosa, muscular e adventícia (não possui serosa). A mucosa é revestida do Ep. Est. Pav. não queratinizado, que se apoia em lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo, rico em vasos sanguíneos. Obs: mucosa = epitélio + lâmina própria.





Na base da mucosa, existe uma delicada faixa de tecido muscular liso entremeado por fibras elásticas (muscular da mucosa). A submucosa é constituída por tecido conjuntivo rico em fibras (colágenas e elásticas), vasos (plexo venoso submucoso) e pelo plexo de Meissner (rica rede de nervos interligada com gânglios nervosos). A muscular é dividida em duas camadas de feixes musculares, a **muscular interna** (circular) e a **muscular externa** (longitudinal). É importante lembrar que o esôfago não tem serosa, apenas a camada adventícia.

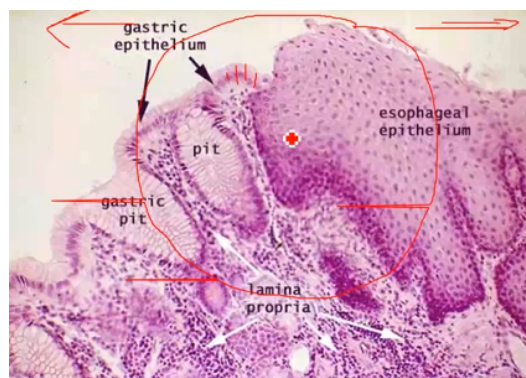
Na porção superior do esôfago, a camada muscular é predominantemente constituída por Musc.E.E. (isso não ocorre na porção torácica), que progressivamente é substituído por fibras musculares lisas. Existe também o plexo mioentérico (Auerbach), constituído por rede de filetes e gânglios nervosos, células grandes que ficam entre as camadas musculares. Esse é o plexo atingido na acalásia e na Doença de Chagas.

Existem mais doenças da porção distal do esôfago. O câncer de esôfago mais comum começa pelo epitélio da mucosa. Outros raros tumores podem nascer da camada muscular. Uma das alterações que pode ocorrer é a submucosa possuir raras glândulas produtoras de muco. Agregados linfóides entre os sistemas linfóides e o epitélio de revestimento: o câncer que nasce a partir destes agregados linfóides denomina-se **linfoma esofágico**.

Na transição esofágico-gástrica acaba o epitélio escamoso e começa o epitélio colunar simples gástrico. Há dois esfíncteres importantes: esfíncter esofágico superior (importante na clínica de disfagia) e esfíncter esofágico inferior (importante na clínica de refluxo).

### Efeitos clínicos da doença esofágica

Disfagia (dificuldade de engolir), odinofagia (dor ao engolir), pirose (queimação), hematêmese (pode ser oriunda do esôfago ou do estômago) e melena (pode ser oriunda de qualquer parte do trato digestório).

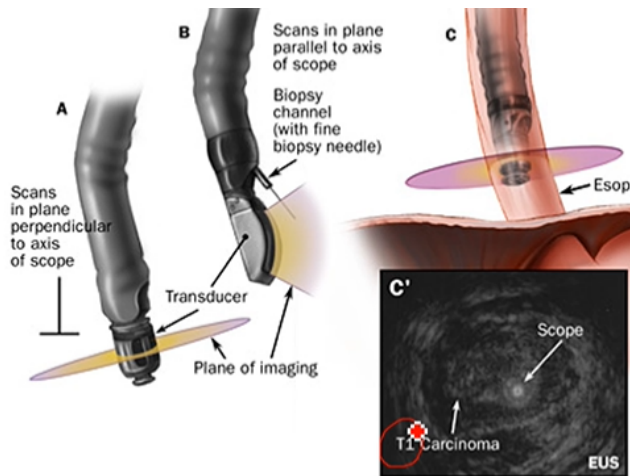


### Patologia do esôfago (roteiro básico)

- Anormalidades congênitas: atresia, fístula e estenose (raras)

- Lesões associadas com disfunções motoras: acalásia, anéis e membranas, Hérnias hiatais e lacerações
- Inflamações: esofagite
- Lesões vasculares: varizes esofágicas
- Tumores: benignos e malignos

## Papel da endoscopia digestiva alta (EDA) em patologia do TGI



Endoscopia: alguns endoscópios possuem até ultrassom para analisar melhor as estruturas, sendo que “T” significa o grau de invasão na parede pela neoplasia. Quanto menor o T, mais precoce e recente é essa neoplasia. O T definitivo é dado pela análise anatomopatológica.

## Malformações congênitas esofágicas

As malformações do trato digestório estão associadas com outras malformações congênicas em outros sistemas. Obs: atresia =

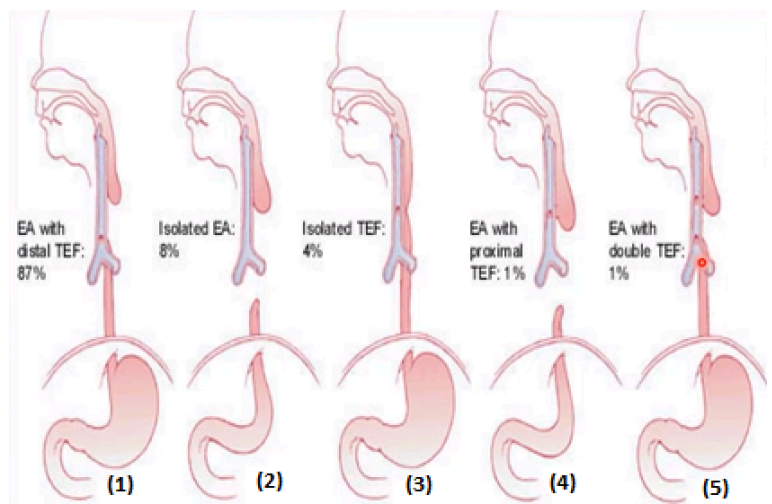
descontinuidade e fístula = canal/abertura/passagem/comunicação

### 1. **Atresia com fístula traqueoesofágica**

**distal:** a 2ª porção do esôfago (totalmente desconectada da 1ª) é ligada à traqueia. Há uma fístula (um buraco/uma passagem) na traqueia para o estômago)

2. **Atresia isolada:** o esôfago termina em fundo cego, não há nenhuma conexão e portanto não há fístula. Há 0% de chance de o alimento caminhar para o estômago
3. **Fístula traqueoesofágica isolada:** não há atresia, o esôfago possui continuidade até o estômago, mas existe uma comunicação dele com a traquéia (fístula).

4. **Atresia com fístula proximal:** há comunicação do esôfago com a traquéia, mas ele termina em fundo cego. Não há continuidade do esôfago.

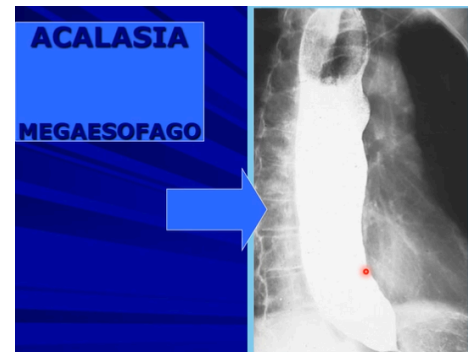


5. **Atresia com dupla fístula:** não há continuidade do esôfago e há uma comunicação proximal e outra distal dele com a traqueia.

## Disfunções motoras

### Acalásia

- Ausência de relaxamento. **Clínica:** disfagia progressiva
- **Patogenia:** distúrbio de inervação do esôfago e do EEI (esfíncter do esôfago inferior), com perda de células ganglionares mioentéricas (do Plexo de Meissner)
- **Causa brasileira:** Doença de chagas (T.cruzi)
- **Morfologia:** dilatação progressiva acima do EEI = Megaesôfago
- **Complicação:** maior incidência de câncer esofágico

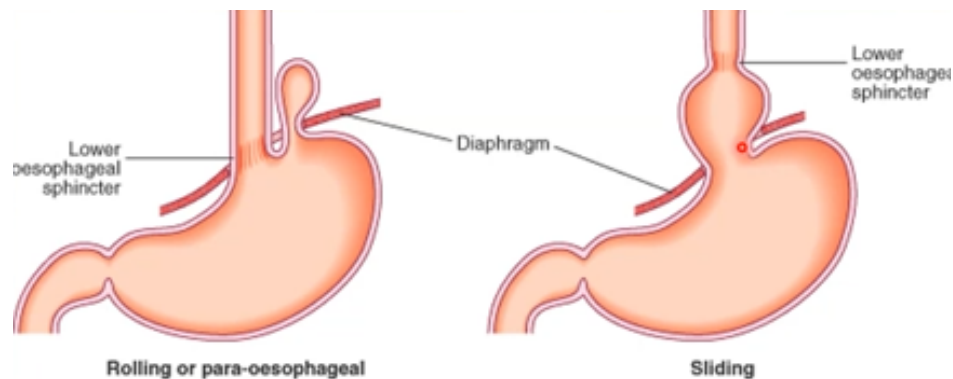


### Anéis e membranas (raras)

- Anéis - geralmente estão no esôfago inferior
- Membranas - geralmente estão no esôfago superior
- Identificados através de manometria

### Hérnia hiatal (hérnia de hiato)

- Tipos: Deslizamento (90%) e Paraesofágica (10%). Na paraesofágica, apenas o fundo gástrico passa pelo hiato esofágico ou cria-se um 2º hiato pelo qual esse fundo gástrico pode se deslocar. Já na hérnia por deslizamento, deslocam-se tanto a pequena curvatura quanto o fundo gástrico
- Diagnóstico: radiológico-endoscópico



### Lacerações epiteliais

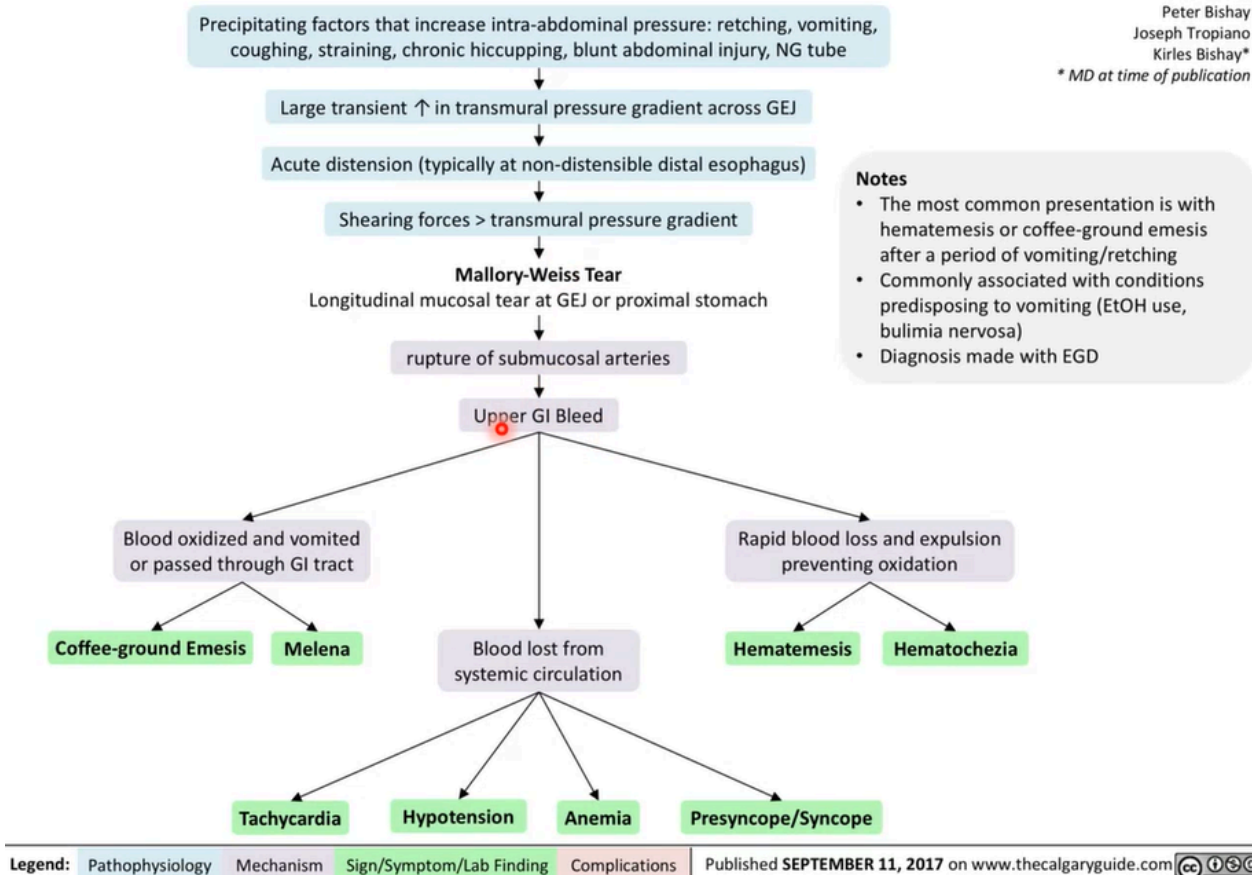
- Síndrome de Mallory - Weiss
  - Resultado de vômitos repetitivos e prolongados

- Aumento da pressão intraluminal esofágica
- Laceração do epitélio
- Pode gerar melena e hematêmese

## Mallory-Weiss Tear: *Pathogenesis and Clinical Findings*

**Authors:**  
Harjot Atwal  
**Reviewers:**  
Peter Bishay  
Joseph Tropiano  
Kirles Bishay\*

\* MD at time of publication



Obs: hematoquezia = sangue vivo nas fezes

20 de abril de 2021

## Lesões vasculares

### Varizes esofágicas

O normal é não ter varizes (veias varicosas, por alteração de fluxo sanguíneo). Causas: Hipertensão portal: aumento de pressão na veia porta (responsável por 70% do fluxo sg. hepático, recebe o sangue da drenagem intestinal) → aumento da exigência da maior quantidade de sangue naquele sistema venoso → Causas da hipertensão portal : Cirrose hepática (interrupção da passagem de sangue pela

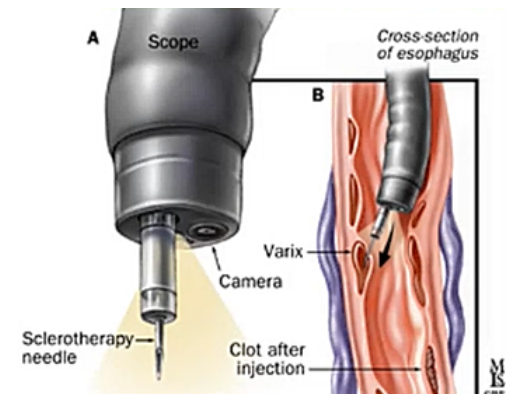


circulação portal- alcoolismo, Hepatite B e C). OBS: A hepatite mais cirrogênica é a C (é mais crônica).

**Principal causa:** Hipertensão Portal (cirrose hepática) com relação à formação das varizes esofágicas

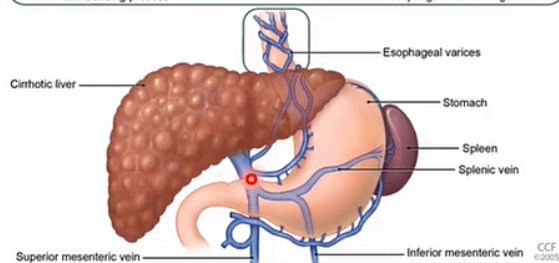
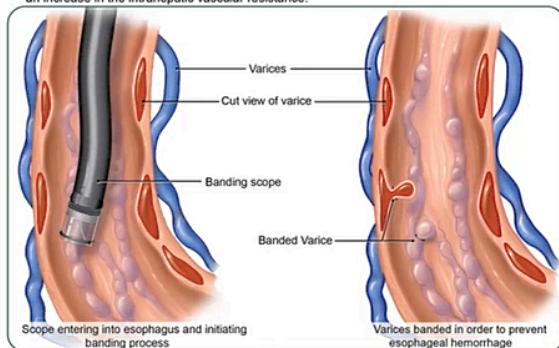
**Patogenia:** desvio do fluxo venoso portal para veias coronárias gástricas e daí para veias submucosas do esôfago, que dilatam-se (varizes)

**Clínica:** Importante causa de hematêmese e melena. Pode-se chegar ao óbito por choque hipovolêmico/hemorragico por sangramento venoso/varicoso (é preciso fazer um monitoramento periódico). O tratamento está envolvido em exame endoscópico (EDA: observação das varizes, de sangramento, medição e terapia também), pelo qual o endoscópio pode injetar/agulhar uma substância esclerosante que vai obstruir a circulação de sangue e amenizar ou evitar o sangramento através destas veias: o papel do endoscopista é fazer essa esclerose dos vasos.



#### ■ Identifying, targeting, and banding esophageal varices

"Esophageal varices form as a result of increased portal pressure, the product of increased portal venous inflow and resistance to outflow from the portal venous system. Portal hypertension is a major complication of chronic liver disease. In cirrhosis, architectural distortion of the liver causes an increase in the intrahepatic vascular resistance."



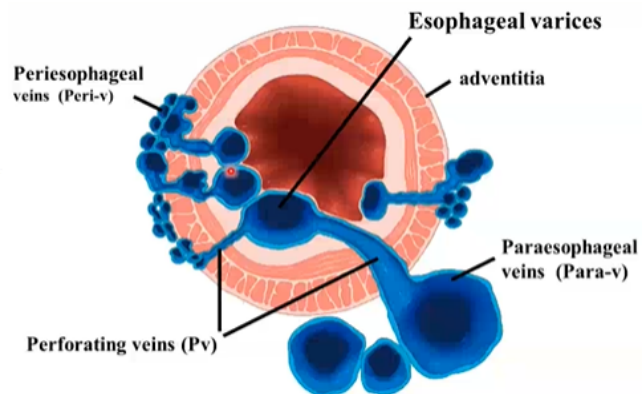
tratados adequadamente.

Para a cirrose hepática (bloqueio na circulação portal), procuram-se caminhos alternativos através das coronárias gástricas (que passam por trás do estômago).

As veias

coronárias gástricas saem da veia porta e não entram em contato com o bolo alimentar, pois estão na periferia do estômago, percorrem grande curvatura gástrica na região subserosa. Entram dentro da parede do estômago e perfuram lá no fundo gástrico (veias varicosas de fundo gástrico). As veias na adventícia não sangram para a luz.

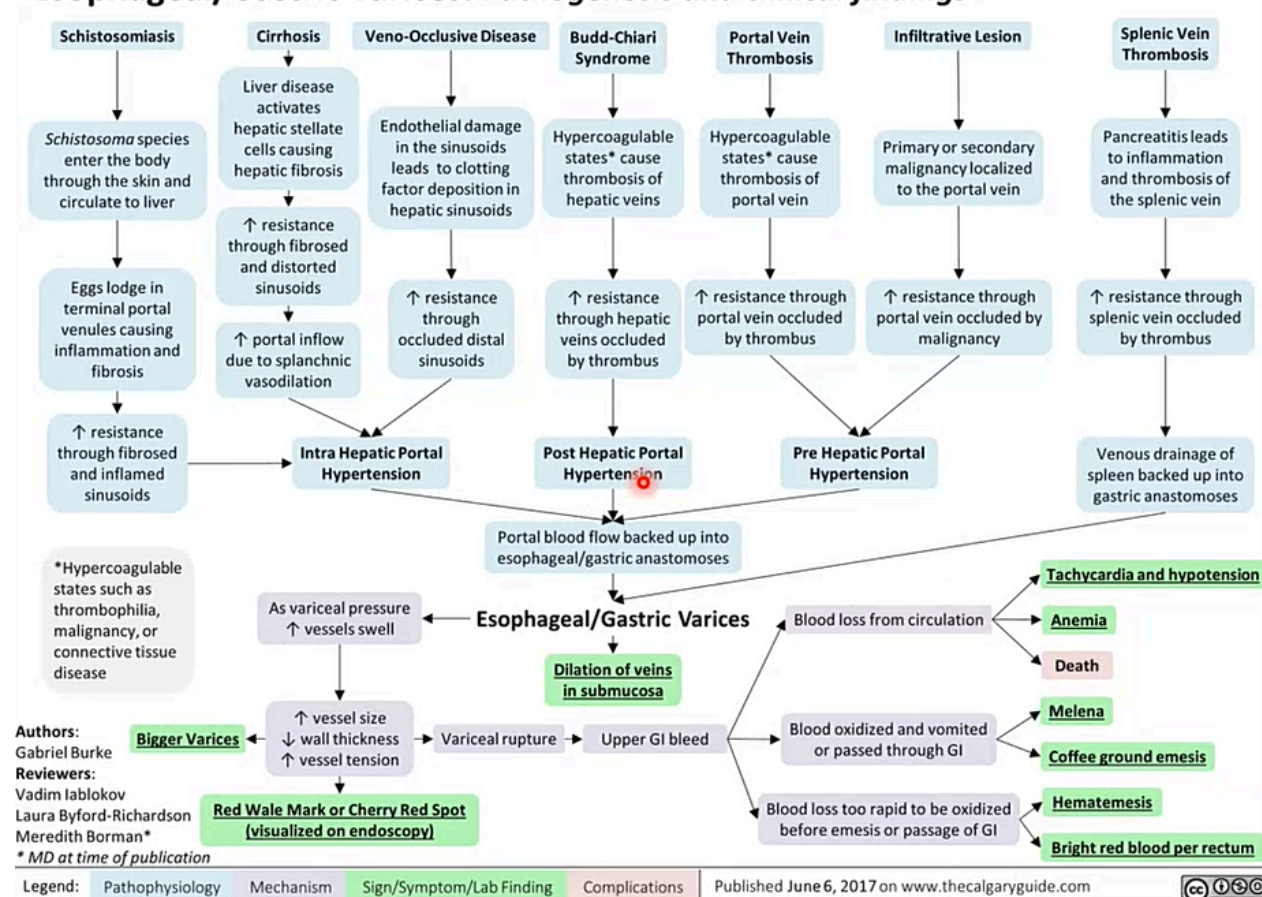
Essas veias irão se localizar abaixo do epitélio, entram e perfuram a parede esofágica. Formam cordões venosos/varicosos abaixo do epitélio, que são propícios a sangramentos para a luz se não



Modification from Irisawa A, et al. Gastrointest Endosc 1999.

As veias podem ser varicosas antes mesmo de chegar na camada adventícia.

## Esophageal/Gastric Varices: Pathogenesis and clinical findings



As varizes gástricas são externas e não penetram na muscular como ocorre nas varizes esofágicas.



O balão é utilizado para comprimir as estruturas venosas que estão sangrando.

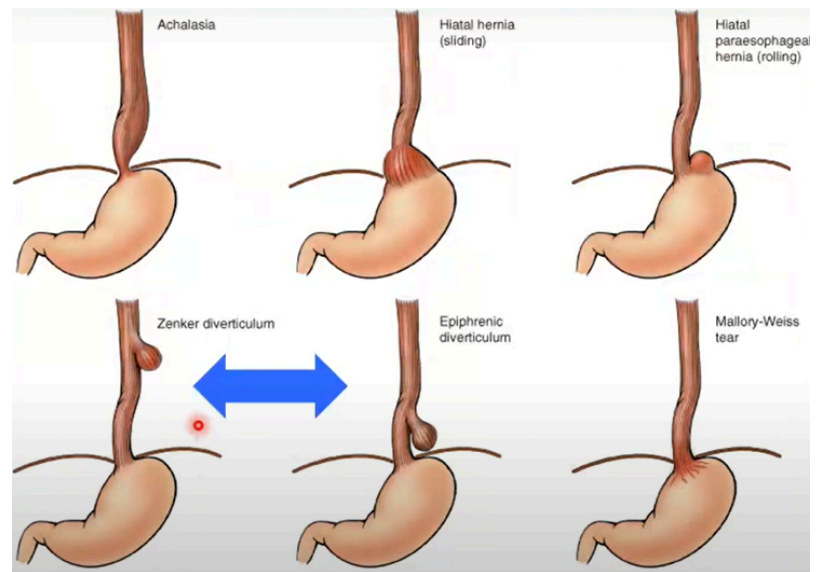
### Divertículos esofágicos

São saculações (bolsas) observadas em várias áreas do TGI e no caso do esôfago, forma uma herniação por extrusão.

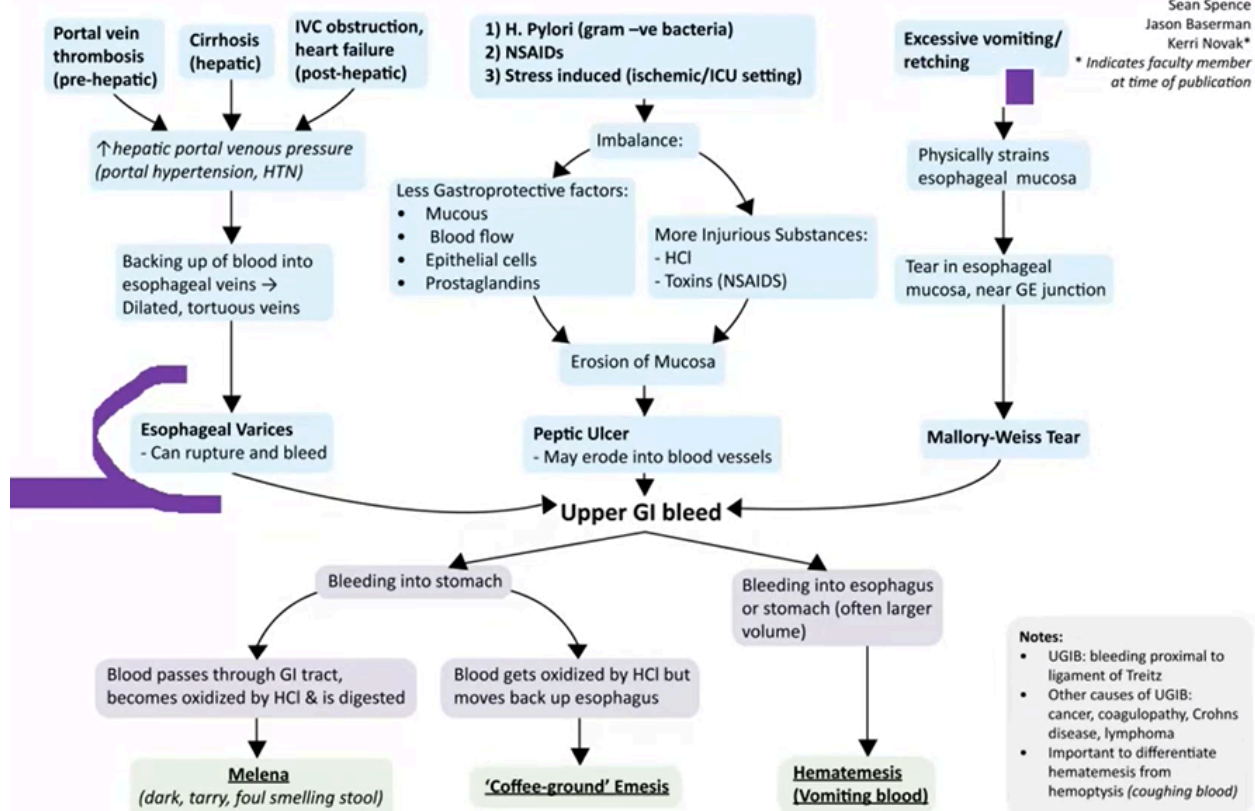
**Divertículo de Zenker:** herniação no terço cervical. Possui epitélio de revestimento igual ao do esôfago, não tem ou tem muito pouca muscular própria. Acumula alimento dentro de si, podendo infectar-se

**Divertículo de Mallory Weiss:** doença motora de causa desconhecida, em que o indivíduo tem vômitos incoercíveis com possibilidade de sangramento.

**Divertículo epifrênico:** forma uma bolsa próxima do diafragma



## Etiologies and Physical/Historical Signs of Upper GI Bleed (UGIB)



**Authors:**  
Dean Percy  
Yan Yu  
**Reviewers:**  
Sean Spence  
Jason Baserman  
Kerri Novak\*

\* Indicates faculty member at time of publication



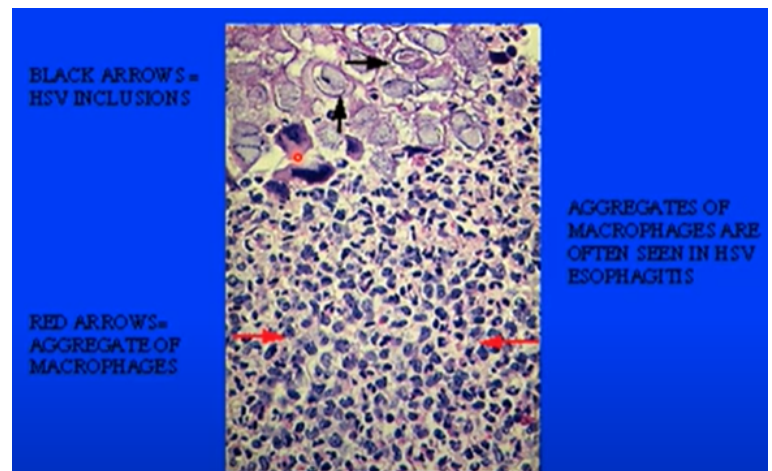
## Esofagites

**Conceito:** processo inflamatório do esôfago. São várias causas de esofagite: a causa mais comum é o refluxo de ácido gástrico para o interior da mucosa esofágica, doença hoje designada como Doença do Refluxo Gastroesofágico (em inglês GERD)

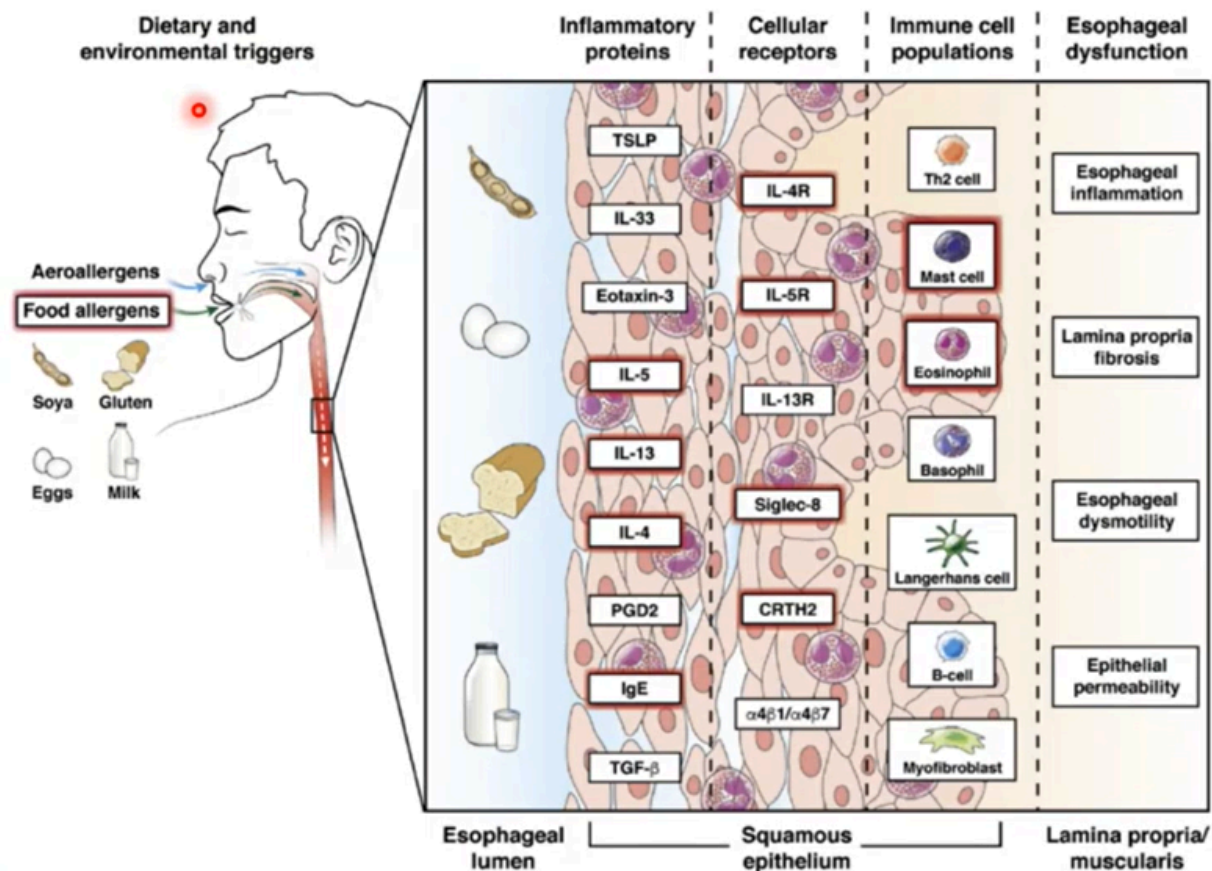
**Causas:** Refluxo de conteúdo gástrico (denominado antigamente de esofagite de refluxo e atualmente, GERD), intubação gástrica prolongada, ingestão de irritantes tipo álcool, ácidos corrosivos ou álcalis (nas tentativas de suicídio); líquidos excessivamente quente, como chá; e fumo inveterado. **São causas mais obscuras:** Uremia, bacteremia ou uremia com infecção direta da parede, infecções fúngicas e irradiação. A associação esofagite e doença do refluxo gastroesofágica é muito válida. Algumas das esofagites são:

- **Candidíase esofágica:** esofagite por Candida, mais comum em pacientes imunocomprometidos, mas não é exclusivo.
- **Esofagite herpética grave:** o herpes vírus provoca efeito citopático (núcleo, vidro fosco, multinucleação - visíveis nas células escamosas). Cursa com hemorragia e úlceras lineares.
- **Esofagite eosinofílica** (Forma especial de esofagite): número maior de eosinófilos dentro do epitélio. As repercussões clínicas, endoscópicas e terapêuticas são diferentes da doença do refluxo gastroesofágico. Critérios diagnósticos. Portanto, é uma esofagite independente do Refluxo

Gastroesofágico (não tem relação de causa-efeito), podendo coexistir. **Importante:** Correlação com 3 aspectos (clínico, endoscópico e anatomopatológico). **Fisiopatologia:** alteração de motilidade por fibrose da parede, com diminuição do calibre do esôfago, em fases mais avançadas da doença. Culmina com fibrose da parede esofágica. **Possíveis ag. desencadeantes:** soja, glúten, ovo e leite.

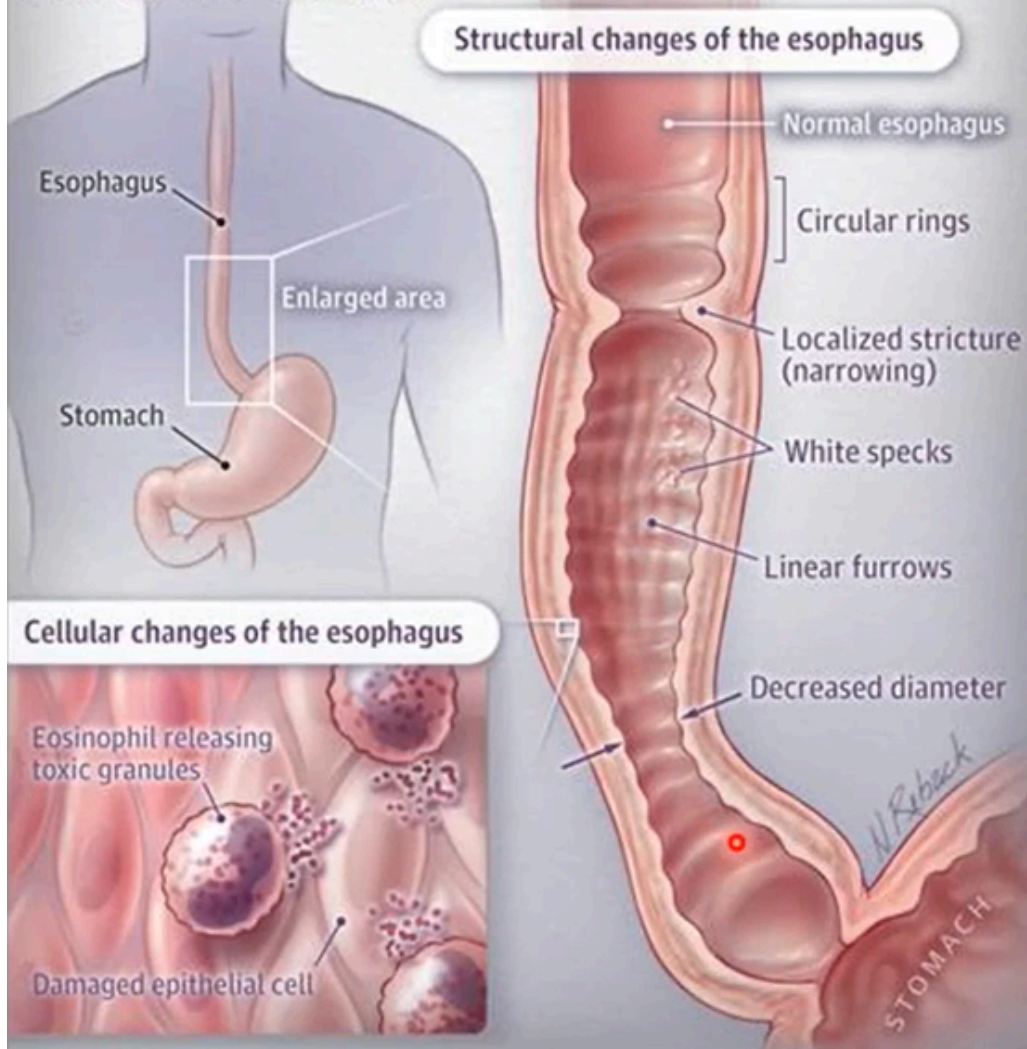


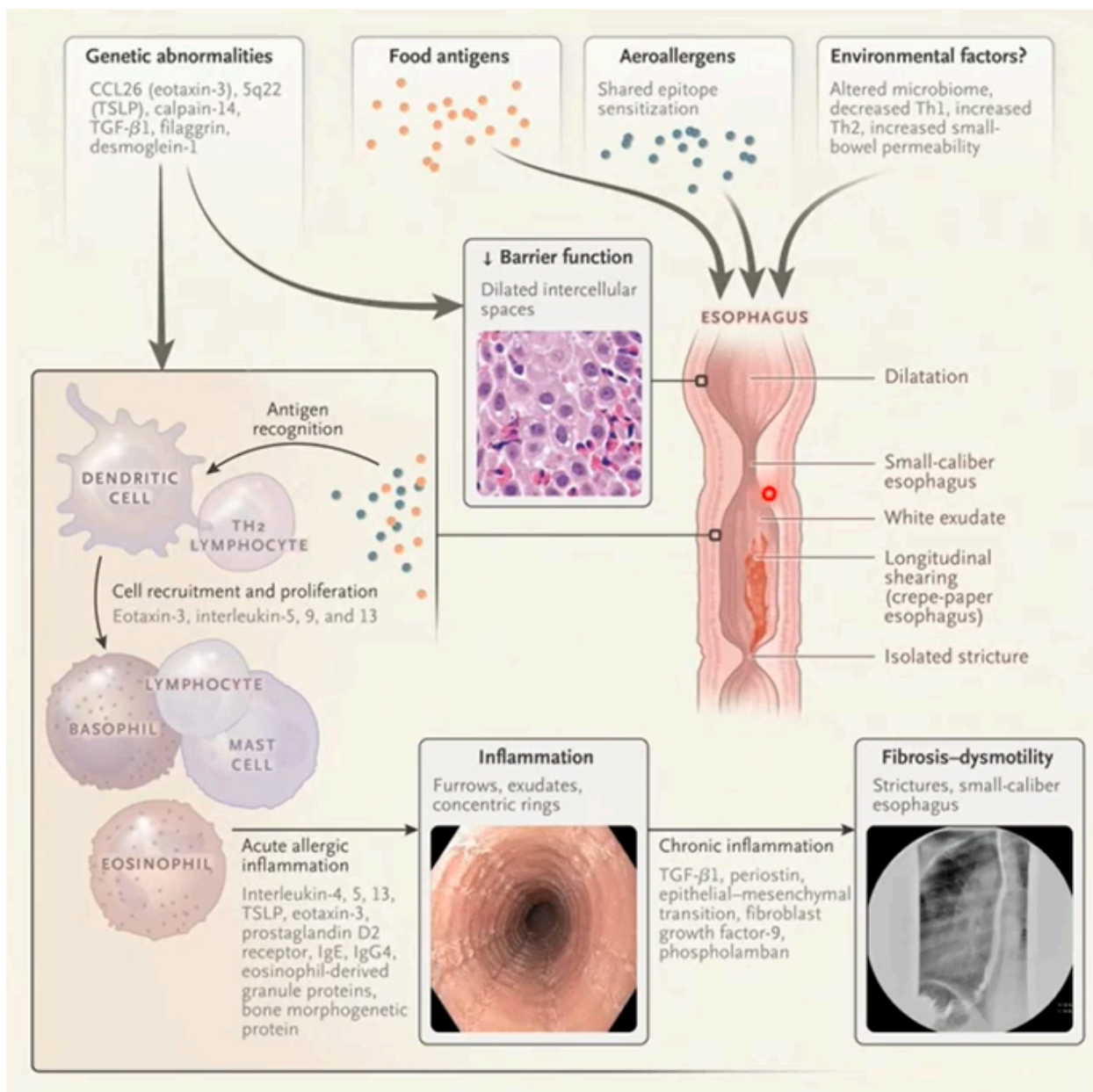




**Figure 1.** Pathogenesis and therapeutic targets for EoE. Pathogenesis of EoE involves presentation of dietary and environmental antigens to T cells leading to an inflammatory response mediated by T-helper 2 cells and IL13. In the esophageal mucosa, IL5 and eotaxin-3 recruit eosinophils from the bone marrow. Eosinophils and mast cells secrete proteases, cytokines, and histamines to promote inflammation and tissue remodeling. Phase 2 trials of patients with eosinophilic gastrointestinal disorders have studied the efficacy of monoclonal antibodies against IgE, IL4 receptor- $\alpha$ , IL5, IL5 receptor, IL13, and sialic acid binding Ig-like lectin 8 (Siglec8), as well as an oral antagonist of prostaglandin D2 receptor 2. Other targets for treatment could include IL9, IL15, thymic stromal lymphopoietin (TSLP), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), and eotaxin 3.

**Eosinophilic Esophagitis** is an allergic condition caused by the abnormal presence of eosinophils, a type of white blood cell, in the wall of the esophagus.





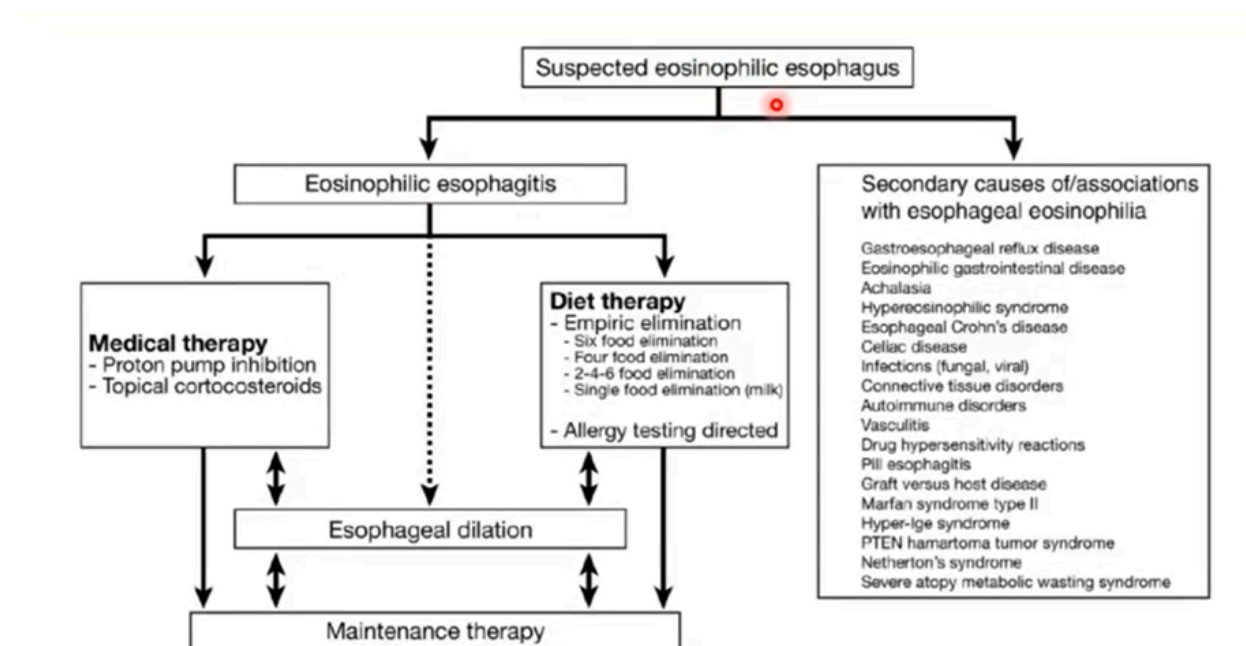
**Tabela 1: Apresentação sintomática na Esofagite Eosinofílica relacionada à idade**

Sintomas	Crianças	Adultos/Adolescentes
Recusa alimentar	+++	-
Vômito/Regurgitação	++	+

Refração da terapia GERD	+++	+
Impacto alimentar/Impacto corporal forasteiro	+	++
Dor epigástrica	++	+
Disfagia	+	+++
Fracasso para prosperar	+++	-

**Tabela 2: Critérios diagnóstico de Esofagite Eosinofílica**

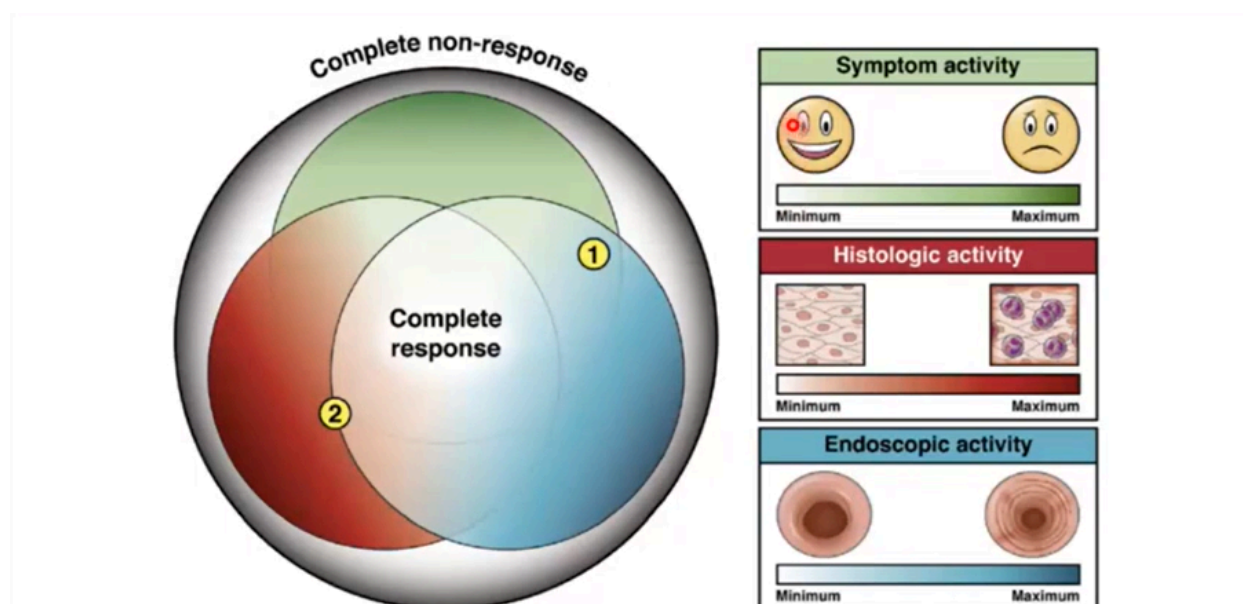
Manifestações clínicas	Sintomas de disfunção esofágica
Manifestações histológicas	Número de eosinófilos > 15 em pelo menos um HPF (por campo microscópico de grande aumento)
Critério de exclusão	Exclusão de DRGE, clinicamente, endoscopicamente, histologicamente é necessária por estudos funcionais (por exemplo, monitoramento de pH / impedância). Exclusão de outras condições que causam eosinofilia esofágica





**Figure 3.** Suggested management algorithm for eosinophilic esophagitis (EoE) in adults. The diagnosis of EoE is based upon presenting clinical symptoms of esophageal dysfunction combined with esophageal pathology demonstrating eosinophil predominant inflammation (ie,  $\geq 15$  eosinophils per high power field or approximately 60 eosinophils/mm<sup>2</sup>). Careful consideration of secondary causes of esophageal eosinophilic inflammation is advised, acknowledging that specific disease states can coexist without being causally related. Medical treatment options include the off-label use of proton pump inhibitors and swallowed topical corticosteroids. Owing to the limited accuracy of currently available allergy tests, empiric elimination diets are preferred over IgE-based testing directed diets. Esophageal dilation is highly effective at relieving dysphagia due to esophageal strictures that persist after medical or diet therapies. Dilation can be considered before the initiation of medical/diet therapy in patients with high-grade esophageal strictures or those unwilling to commit to maintenance medical/diet therapy (*dashed line*). The high rates of symptom and histologic recurrence support the consideration of maintenance therapy for symptomatic patients with EoE. PTEN, protein tyrosine phosphatase.

Suggested management algorithm for eosinophilic (EoE) in adults. The diagnosis of EoE



**Figure 2.** Goals of management. Goals of treatment are to minimize symptoms and endoscopic histopathologic features of EoE.<sup>20</sup> Maximal symptoms are dysphagia with every meal, despite a modified, soft-solid diet, whereas minimal symptoms are complete absence of dysphagia without any dietary avoidance based on food texture. Minimal histologic activity is defined as 0 eos/hpf. Minimal endoscopy activity is defined as an absence of endoscopic features of inflammation (furrows, exudate, or edema) and an esophageal diameter  $>20$  mm. Effective treatment would normalize all of these disease features (*white center*); whereas ineffective therapy would result in maximal activity of these features (*black outer circle*). The composite approach identifies clinically relevant issues with dissociation among outcomes. For example, anti-inflammatory therapies often normalize histologic features of EoE, but have small effects on symptoms generated by fibrostenotic esophageal strictures (*yellow circle 1*). Esophageal dilation, however, is effective at relieving symptoms of dysphagia and endoscopic stricture, but does not reduce mucosal inflammation (*yellow circle 2*).

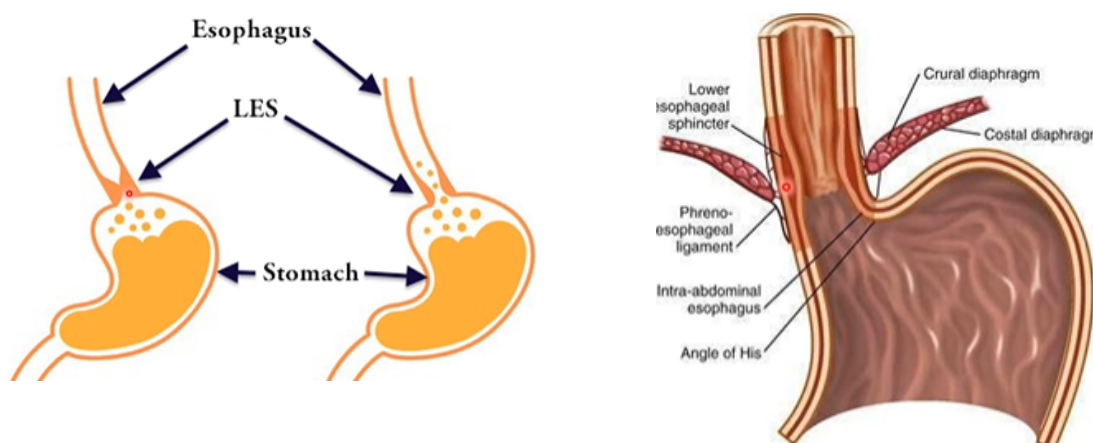
**Crêterios histológicos:** presença de 15 eosinófilos intraepiteliais/400x, hiperplasia basal, acantose regular, ausência de outras alterações específicas (como ex aumento do efeito citopático hepático), diagnóstico diferencial (GERD).

#### GERD (Doença do Refluxo Gastro-Esofágico)

Doença do refluxo gastroesofágico (do inglês = GERD). Ainda há controvérsia se   apenas refluxo gástrico ou também biliar (pois o estômago também pode receber de volta o refluxo biliar).

A DRGE é um espectro de doenças que geralmente produz sintomas de azia/pirose retroesternal e regurgitação ácida. A maioria dos pacientes não apresenta danos visíveis à mucosa no momento da endoscopia (DRGE não erosiva), enquanto outros apresentam esofagite, estenose péptica ou esôfago de Barrett. Os sintomas podem incluir dor no peito ou evidência de manifestações extra esofágicas, como sintomas pulmonares, de ouvido, nariz ou garganta.

A DRGE é um processo multifatorial e uma das doenças mais comuns da humanidade. Afeta enormemente os cuidados de saúde, contribuindo para os gastos nos Estados Unidos de quase 12 bilhões de dólares por ano com medicamentos antiácidos.



A primeira camada da defesa esofágica de três camadas contra danos por ácido, as barreiras anti-refluxo, é uma região anatomicamente complexa, incluindo o esfíncter esofágico inferior intrínseco (LES), cruras diafragmáticas (esfínteres), a localização infra-abdominal do LES, os ligamentos freno esofágicos e o ângulo agudo de His.

- Possíveis causas: diminuição do tônus do esfíncter inferior, hérnia de hiato esofágico, aumento da produção do ácido clorídrico
- Possíveis consequências: esofagite, estenose péptica ou esôfago de Barrett

#### Moduladores da Pressão do Esfíncter Inferior Esofágico

	Aumento da pressão	Diminuição da pressão
Hormônios/peptídeos	Gastrina Motilin Substância P	Secretina Somatostatina VP
Agentes neutralizantes	Agonistas $\alpha$ -adrenérgicos, Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos e	Antagonistas $\alpha$ -adrenérgicos, Agonistas $\beta$ -adrenérgicos e

	Agonistas colinérgicos	Antagonistas colinérgicos
Comidas	Proteína	Gordura, chocolate e menta
Outros fatores	histamina, antiácidos, metoclopramida, domperidona, cisapride, prostaglandin F2alfa, Badofen	teofilina. prostaglandinas E2 e I2, serotonina, meperidina, morfina, dopamina, bloqueadores dos canais de cálcio, diazepam, barbitúricos

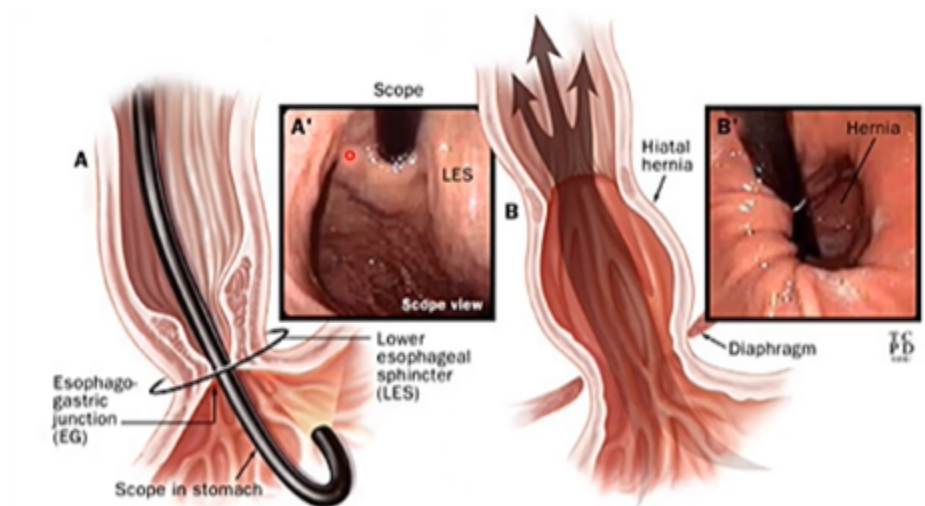
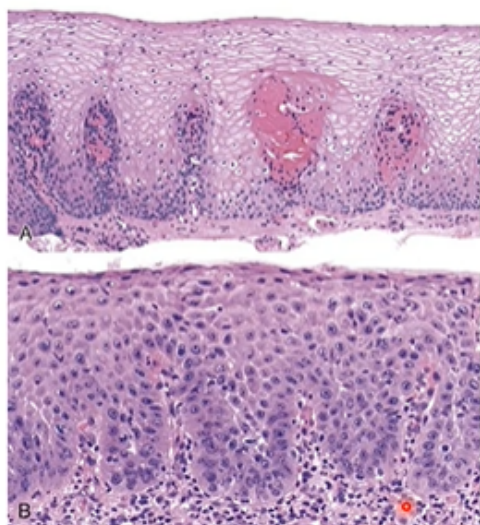


Figure 5. A, Normal esophagogastric (EG) junction; B, hiatus hernia; A', B', endoscopic views.



More than 60 million adult Americans suffer from heartburn at least once a month and over 25 million experience heartburn daily. The National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) found that 38.53 million annual adult outpatient visits were related to GERD. For patients presenting with GERD symptoms, 40-60% or more have reflux esophagitis. Up to 10% of these patients will have erosive esophagitis on upper endoscopy. GERD is more prevalent in pregnant women and a higher complication rate exists among the elderly. Patients with GERD generally report decreases in productivity, quality of life and overall well-being. Many patients rate their quality of life to be lower than that reported by patients with untreated angina pectoris or chronic heart failure. GERD is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma, further increasing the importance of its diagnosis and treatment.



Uma das alterações histológicas mais importantes é a reatividade epitelial com inflamação (um dos aspectos de alteração). À visualização endoscópica é normal ou próximo da normalidade e, portanto, é difícil fazer o diagnóstico por endoscopia. Essa aparência normal na endoscopia faz com que o tecido não seja biopsiado, retardando o diagnóstico da GERD.

### Algumas questões em relação à doença do refluxo gastro

Qual complicação de GERD geralmente leva à um câncer?

- a) **Esofago de Barrett**
- b) Estrias esofágicas
- c) Varizes esofágicas
- d) Esofagites

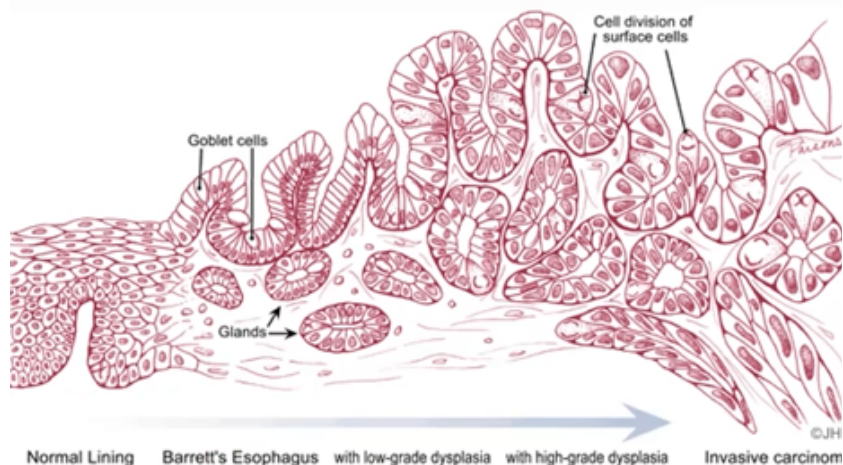
**Adaptações da mucosa esofágica:** epiteliação colunar sem presença de células caliciformes (padrão gástrico no esôfago) e epiteliação colunar com presença de células caliciformes (esôfago de Barrett).

#### Esôfago de Barrett

Condições importantes: resultante da contínua agressão ácida/alcalina a mucosa esofágica. Processo adaptativo (portanto reversível, representando troca do epitélio escamoso por colunar/glandular). Considerada LESÃO PRÉ-NEOPLÁSICA DO ESÔFAGO (= aumento do risco de desenvolvimento de câncer)

- Qual o tipo histológico de neoplasia associada ao EB? R: Adenocarcinoma (colunar/glandular). É uma metaplasia colunar
- Qual o risco deste desenvolvimento? R: 30 a 40x comparado à população geral sem EB (um risco alto)
- Existem formas de prevenção? R: através do diagnóstico de lesões displásicas glandulares

**Vai cair na prova:** Qual é o marcador de metaplasia intestinal X epiteliação colunar? → Se houver célula caliciforme no esôfago, é uma metaplasia do Esofago de Barret. Sem célula caliciforme não há diagnóstico do EB do ponto de vista histológico. **IMPORTANTE:** a visão endoscópica não permite separar epiteliação colunar do Esôfago de Barrett.





**Tabela 1: Critério diagnóstico de esôfago de Barrett**

Diretriz	Critério de comprimento	Critério histológico
AGA	qualquer extensão	Metaplasia intestinal
ASGE	Nenhum	Metaplasia intestinal
BSG	≥ 1cm	Epitélio colunar
Australia	qualquer extensão	Metaplasia intestinal
ACG	≥ 1cm	Metaplasia intestinal
ESGE	≥ 1cm	Metaplasia intestinal

Pontos de passagem do esôfago de Barrett

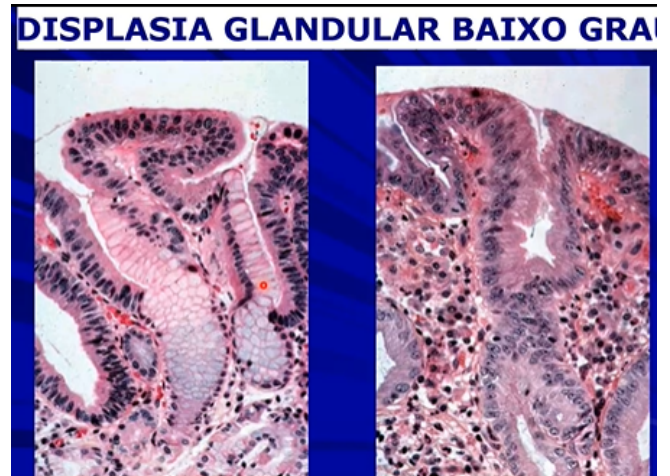
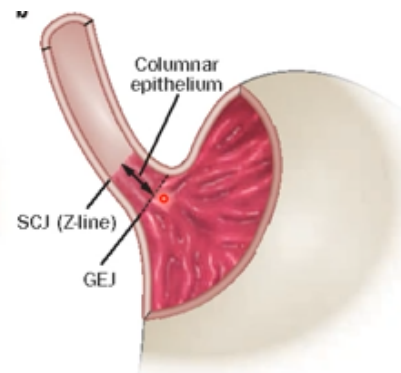
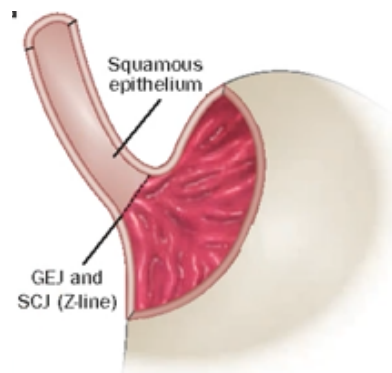
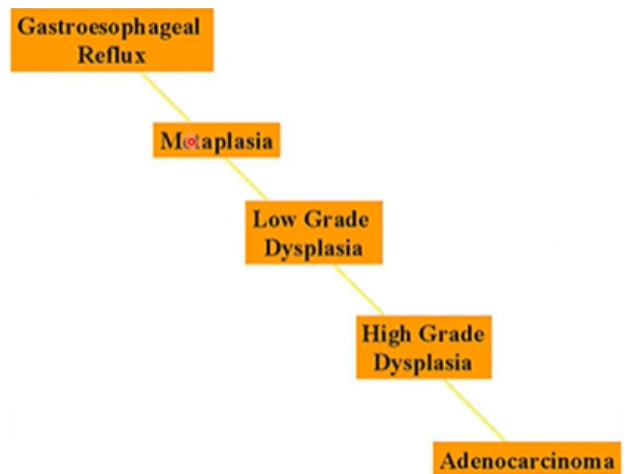
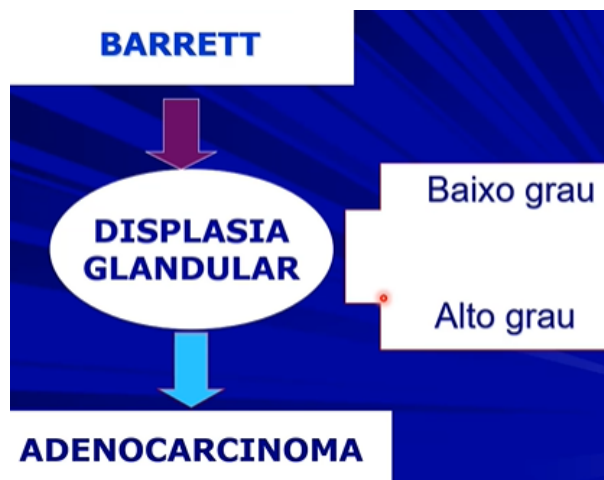
Nos EUA, é CÉLULAS CALICIFORMES! Em outras partes do mundo usam uma definição diferente. A significância de CLE sem IM ainda não está clara. A displasia é um marcador imperfeito do risco de câncer, mas ainda é o melhor que temos

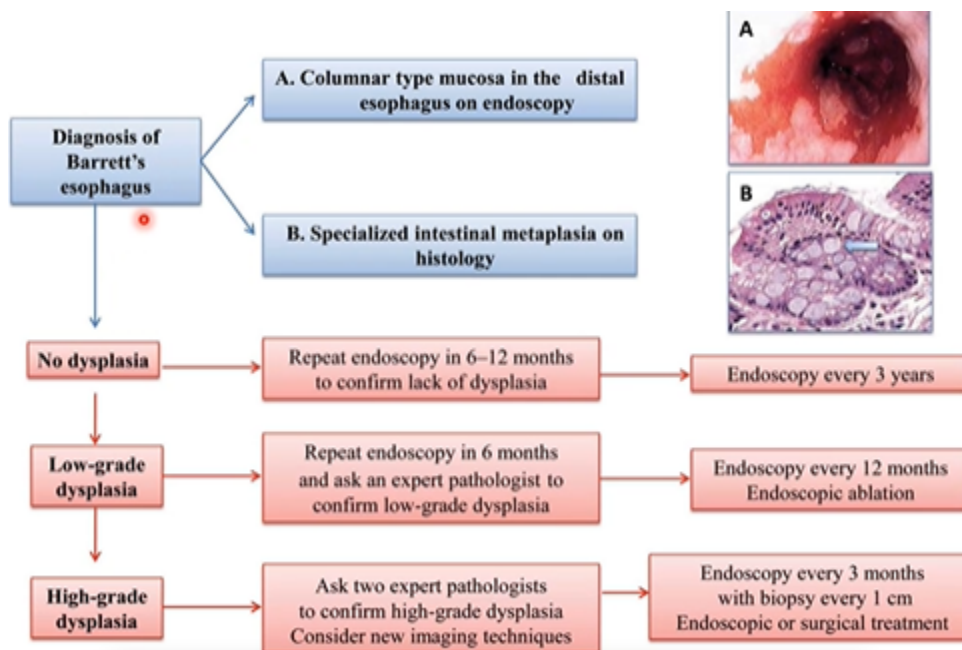
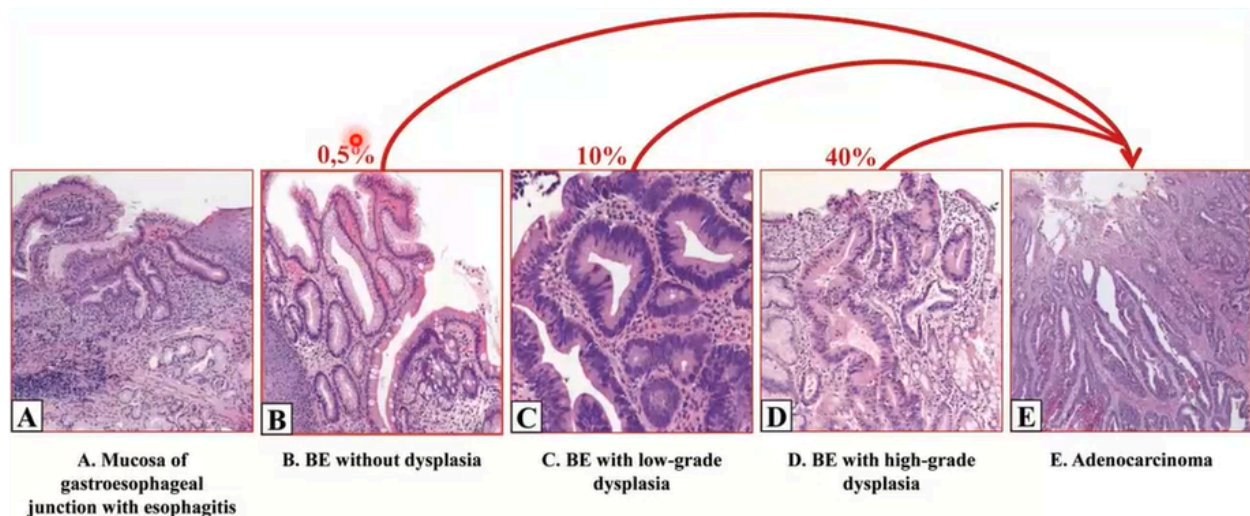
- A maioria das biópsias são NEGATIVAS PARA DISPLASIA
- A maioria dos pacientes nunca progride para displasia/câncer
- A baixa ampliação costuma ser mais útil no reconhecimento de displasia

#### **Importância da displasia na progressão da lesão**

Displasia epitelial: desarranjo arquitetural histológico. Vale para epitélios escamosos e glandulares, divisão básica (displasia de baixo e alto grau), esôfago (associada com epitelização colunar e esôfago de Barrett)







Mucosectomia: retirada apenas de regiões metaplásicas de epitélio colunar do esôfago por endoscopia.

**Table 2** Screening for Barrett's esophagus

	AGA	ASGE	BSG	Australia	ACG	ESGE
Recommendation	Suggest	Consider	Consider	No recommendation	Consider	Consider
Threshold	Multiple risk factors	Multiple risk factors	≥ 3 risk factors		Males with chronic GERD + ≥ 2 risk factors	Long-standing GERD + multiple risk factors
	> 50 years	> 50 years	> 50 years		> 50 years	> 50 years
	Male	Male	Male			Male
	White race	White race	White race		White race	White race
	Chronic GERD	Increased duration of GERD	Chronic GERD			
	Hiatal hernia					
	Increased BMI with intra-abdominal distribution	Obesity	Obesity		Central obesity	Obesity
		Smoking			Current or past smoking	
		+ Family history	+ Family history including at least 1 first-degree relative		+ Family history in a first-degree relative	+ Family history in first-degree relative

Diretriz	Cr�terios baseados em comprimento	Intervalo
AGA	N�o	3-5 anos
ASGE	N�o	3-5 anos
BSG	< 3 cm com IM > 3 cm com IM	3-5 anos 3-5 anos
Australia	< 3 cm > 3 cm	3-5 anos 3-5 anos
ACG	N�o	3-5 anos
ESGE	≥ 1 cm < 3 cm ≥ 3 cm < 10 cm < 10 cm	5 anos 3 anos Gestão de centro especializado



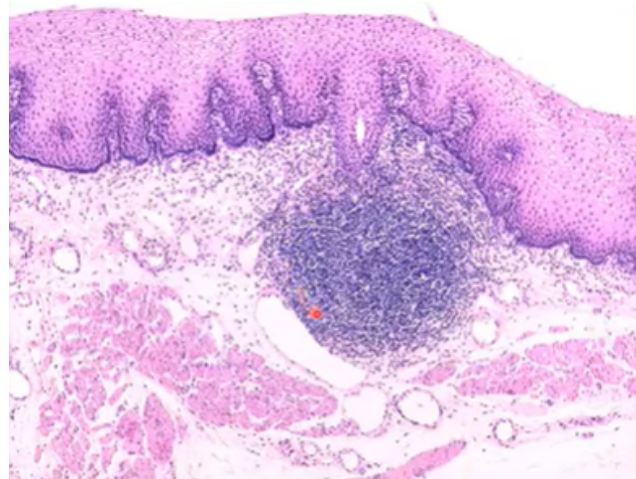
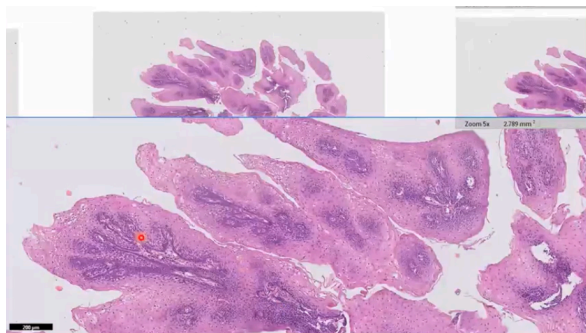
27 de abril de 2021

## Tumores esofágicos

Tumor é uma lesão que ocupa espaço, não necessariamente é uma neoplasia. O tecido de origem do esôfago é o estratificado escamoso. Então, para uma neoplasia benigna espera-se encontrar um papiloma escamoso.

### Tumores benignos

Epitelial = papiloma escamoso (o mais comum!). Tumores mesenquimais podem ser leiomioma (m. liso), lipomas (gordura), hemangiomas (vaso sg), neurofibromas (nervo periférico) e linfangiomas (vasos linfáticos). Geralmente são pequenos e sem sintomatologia, não geram efeito de massa. Habitualmente são descobertos por acaso na endoscopia. Os papilomas são lesões arborescentes, que formam arranjos papilares.



Em áreas de agregados linfocitários, há uma grande concentração de núcleos, que ficam grudados, com pontos em roxo próximos. Nessa área concentrada de núcleo há quase nada de citoplasma. Os citoplasmas estão em maior quantidade ao redor desse concentrado, em rosa claro. Destes tecidos linfóides surgem os linfomas associados à mucosa.

Obs: o câncer de esôfago mais esperado é um carcinoma escamoso, e o segundo talvez um adenocarcinoma. Linhagens diferentes respondem a terapias diferentes.

### Tumores malignos

Carcinoma de esôfago/carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermóide - 90% - e adenocarcinoma (5-10%), sarcomas (raros) e outros (melanoma - primário X metastático).

### Principais tipos histológicos

Anatomia patológica do câncer esofágico: Carcinoma escamoso (carcinoma de células escamosas; carcinoma epidermóide, carcinoma espinocelular), adenocarcinoma e outros (linfoma, melanoma, GIST[tumor estromal gastrointestinal] e sarcomas)

### Carcinoma esofágico

#### Visão geral

Tipo de câncer com incidência em elevação no mundo. Afeta cerca de 12000 americanos/ano. 8º câncer em incidência no mundo e 6º câncer em taxa de mortalidade no mundo. Mais da metade dos casos de mortalidade mundial ocorrem na China. Taxa global de sobrevida em 5 anos (toda vez que o diagnóstico tardio diminui a sobrevida em 15-20%).

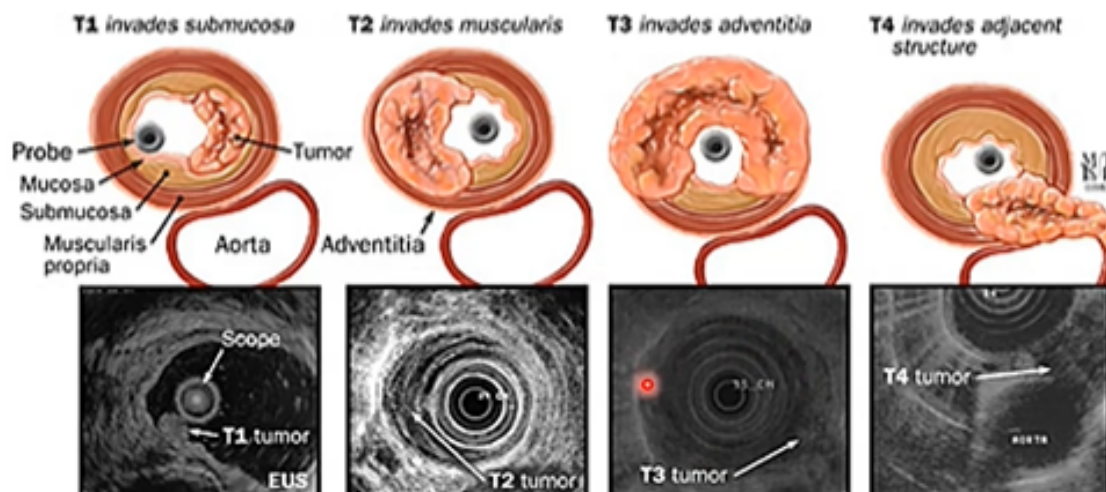
#### Aspectos clínicos-epidemiológicos

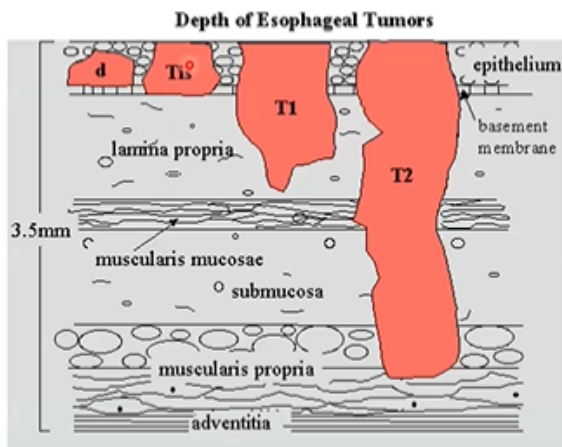
Elevada taxa de mortalidade dependente de diagnóstico tardio. Apresentação com doença metastática (50%), com doença avançada (30%) e com doença localizada (20%). Importante alteração na incidência do tipo histológico nas últimas décadas, nos países ocidentais.

#### Carcinoma de células escamosas

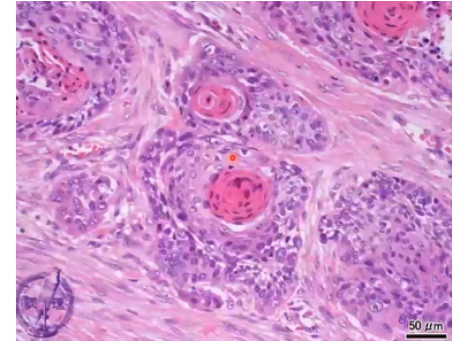
**Morfologia:** CIS (carcinoma in situ) - neste estágio precoce há todas as chances de curar o paciente por meio de uma mucosectomia. Infelizmente, é frequente que os diagnósticos sejam realizados apenas na fase invasiva (tardamente). Local anatômico (50% terço médio, 30% terço inferior e 20% terço superior). Forma: 60% vegetante polipóide.

**Clínica:** disfagia progressiva (obstrução tardia), perda de peso, hemorragia, sepse, aspiração brônquica por fístula traqueoesofágica e 5a (sobrevida 5-10%). Carcinoma in situ (não invasivo) é a melhor situação para se tratar, pois ele não ganha capacidade de invasão com o tempo.





Não se consegue determinar a fase de displasia, a fase carcinoma in situ é muito rara de acontecer e geralmente o T1 e T2 são os mais comuns de acontecer com relação à profundidade de invasão. Essas neoplasias nascem do epitélio, um dos componentes da mucosa. Com isso é possível avaliar o grau de invasão no tecido esofágico. Pérolas córneas são a marca registrada de qualquer carcinoma escamoso no organismo.

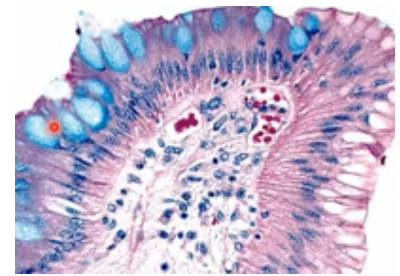


### Fatores prognósticos - Carcinoma escamoso esofágico

- T - Profundidade de invasão na parede esofágica
- N - Estados dos linfonodos regionais
- M - Metástase à distância

### Adenocarcinoma

5-10% dos cânceres esofágicos. Antecedentes: esôfago de Barrett (áreas de displasia e mucosa na vizinhança - surge em terço médio ou inferior, mas não é exclusivo do terço inferior). Histologia: padrão “intestinal” ou “difuso”, forma glândulas. Evolução clínica: masculino > feminino (5-6:1). Sintomas de refluxo por



longo tempo (por conta da formação e aparecimento do EB, marcado pelas células caliciformes)

IM = metaplasia intestinal

EAC = Adenocarcinoma Esofágico

Até a lesão de alto grau, temos lesões ainda tratáveis e ainda curáveis.

Alterações Estruturais

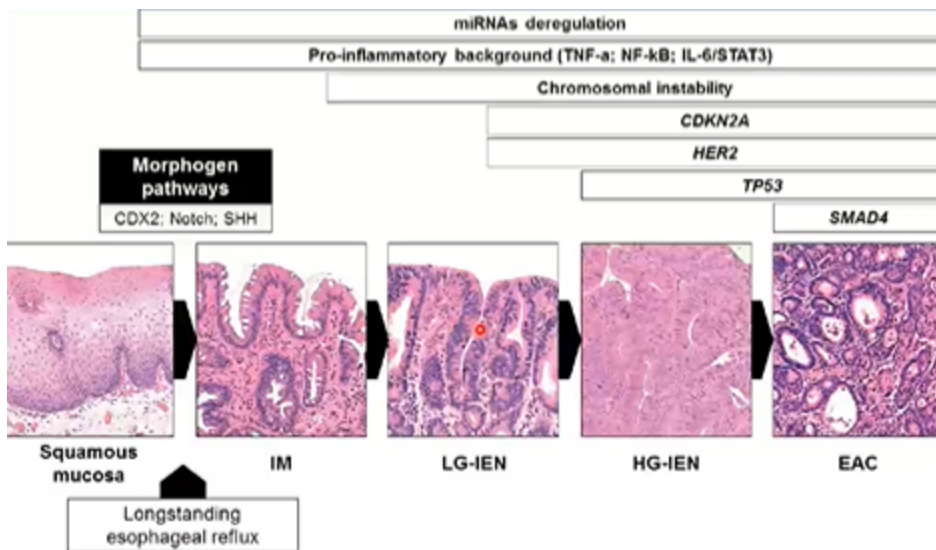
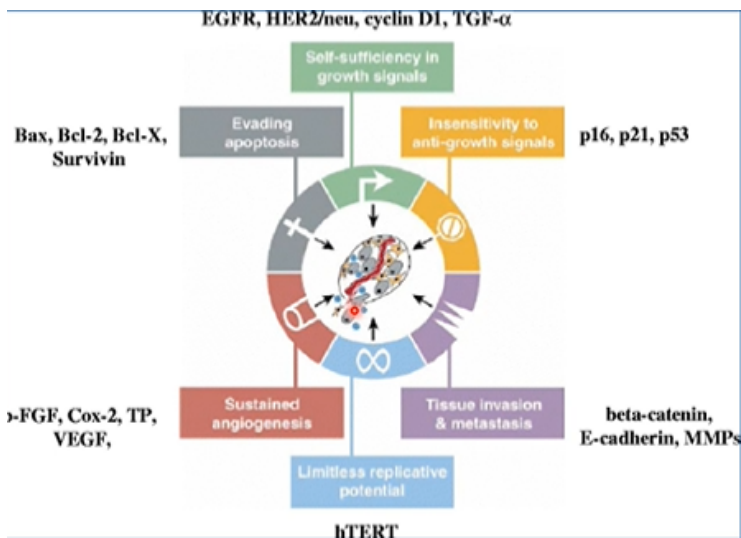
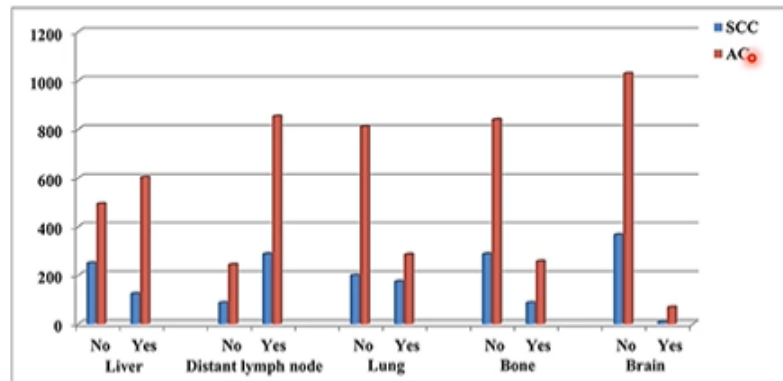


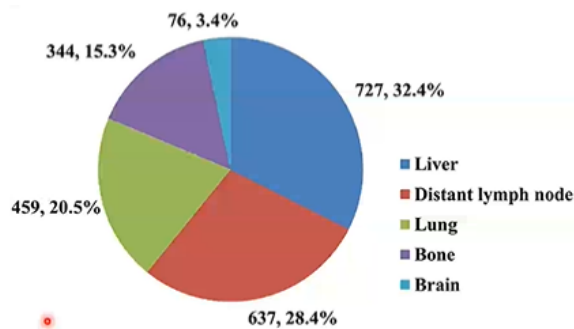
fig. 1. Most deregulated molecular pathways during Barrett's carcinogenesis. IM: intestinal metaplasia; LG-IEN: low-grade intraepithelial neoplasia; HG-IEN: high-grade intraepithelial neoplasia; EAC: esophageal adenocarcinoma.



### Padrões de metástases em câncer esofágico

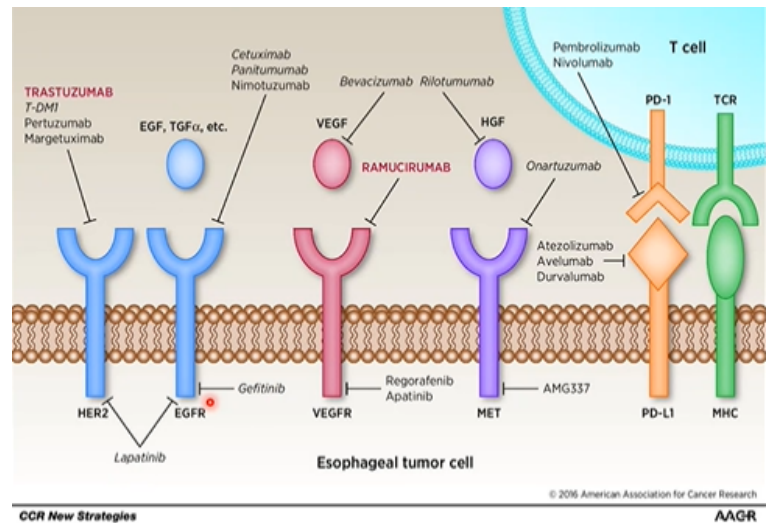


O carcinoma de células escamosas tem preferência por pulmão, enquanto que o adenocarcinoma tem preferência por fígado e cérebro, em relação às metástases. Prevalência de locais de câncer de esôfago:



Resumindo:

- Lesões motoras são comuns no esôfago
- Veias sub-epiteliais (varizes) do esôfago são responsáveis por graves hemorragias digestivas
- Câncer esofágico é comum
- Refluxo gastro-esofágico tem relação com esôfago de Barrett
- Atenção para as doenças eosinofílicas gastrointestinais

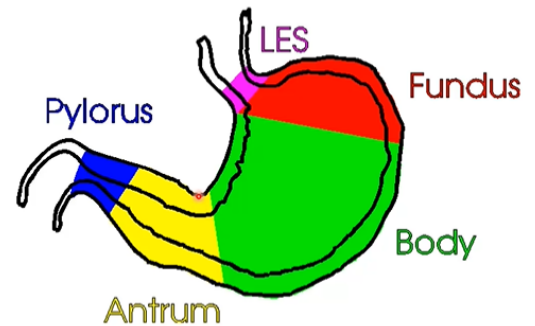




# Estômago

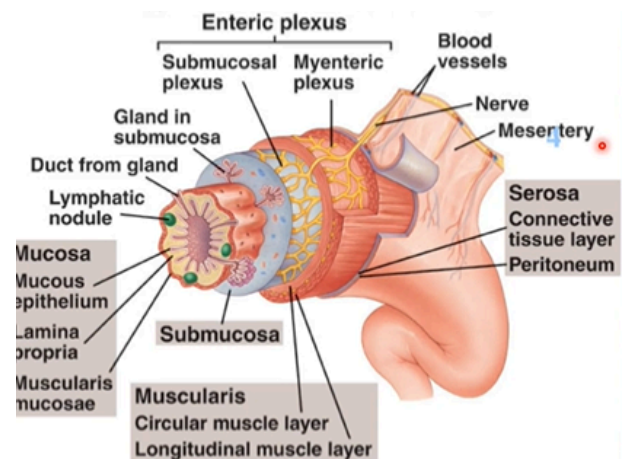
## Revisão anatômica

Secções anatômicas: cárdia, fundo, corpo, antro e piloro. Fundo e corpo (mucosa oxíntica) são regiões produtoras de ácido clorídrico e pepsina.



## Revisão Histológica

- Parede gástrica = camadas: mucosa, submucosa, muscular própria e serosa (=peritônio visceral)
- Mucosa gástrica
  - 80% - oxíntica (corpo/fundo): produção de pepsina e de ácido hidroclorídrico (HCl)
  - 20% - antro - piloro: produção de muco e presença de células endócrinas-enterocromafins
- Serosa = peritônio visceral
- Muscularis: três camadas (externa longitudinal, circular média e oblíqua interna), submucosa e mucosa (subcamadas)



## Revisão Fisiológica

Célula parietal: produz HCl (no fundo e no corpo do estômago) e fator intrínseco (ajuda a absorver a vitamina B12 no intestino delgado). As células principais produzem pepsinogênio (no fundo gástrico). Célula G: produtora de gastrina no antro, cel enterocromafin (do sistema neuroendócrino). Cels mucosas: produzem o muco no antro.

- Estômago exócrino: fundo e corpo: HCl + pepsina
- Estômago endócrino: antro: gastrina pela célula G

SECREÇÃO	CÉLULA SECRETÓRIA	LOCALIZAÇÃO NO ESTÔMAGO	TIPO DE MUCOSA GÁSTRICA
HCl	PARIETAL	FUNDO E CORPO	GLÂNDULAS OXÍNTICAS
PEPSINOGENIO	PRINCIPAL	CORPO E ANTRO	GLÂNDULAS OXÍNTICAS/PILÓRICAS
GASTRINA	CELULA G	ANTRO	GLÂNDULAS PILÓRICAS
FATOR INTRÍNSECO	PARIETAL	FUNDO E CORPO	GLÂNDULAS OXÍNTICAS

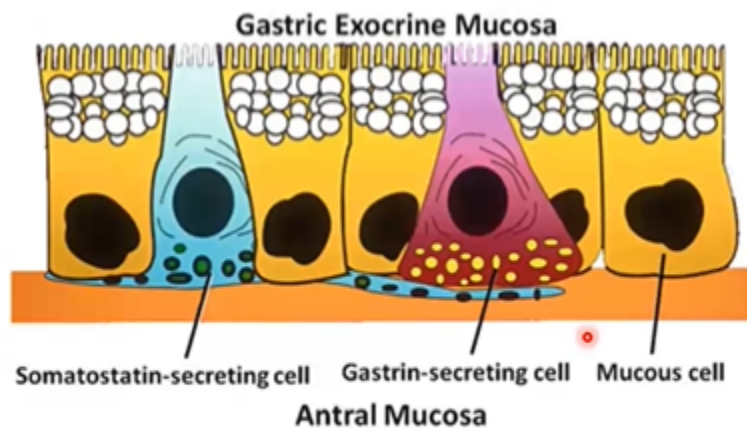
Doenças congênitas, inflamatórias, doença ulcerativa péptica (oriunda da palavra pepsina) e neoplasias. Desarranjo arquitetural da mucosa = carcinoma in situ. Parede gástrica: mucosa gástrica.

- Gastrites: aguda e crônica
- Úlcera péptica: úlcera relacionada à pepsina (enzima que degrada proteína)
- Tumores gástricos

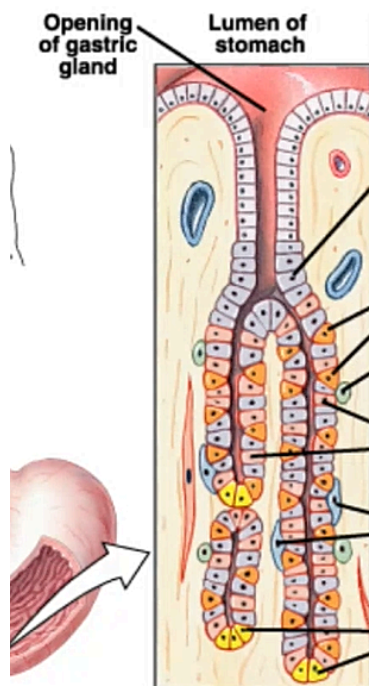


## Resumo





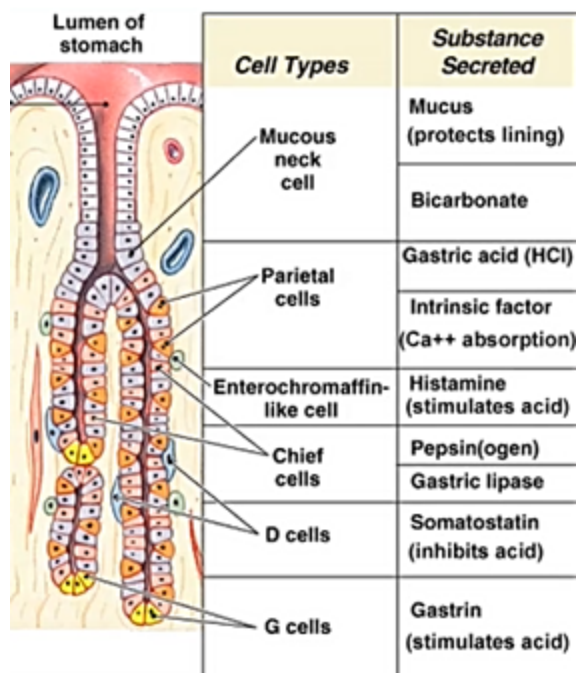
**Fig. 3.3** Cells of the gastric endocrine antral mucosa. The two major endocrine cells of the antral mucosa are somatostatin-secreting D cells and gastrin-secreting G cells. The D cells are believed to have dendritic-like extensions of their cell membranes that span to adjacent G cells, which are consistent with the paracrine regulation of mucosal function



Source	Substance Secreted	Stimulus for Release	Function
Mucous neck cell	Mucus	Tonic secretion; increased with irritation of mucosa	Physical barrier between lumen and epithelium
	Bicarbonate	Secreted with mucus	Buffers gastric acid to prevent damage to epithelium
Parietal cells	Gastric acid (HCl)	Acetylcholine, gastrin, histamine	Activates pepsin; kills bacteria
	Intrinsic factor		Complexes with vitamin B <sub>12</sub> to permit absorption
Enterochromaffin-like cell	Histamine	Acetylcholine, gastrin	Stimulates gastric acid secretion
Chief cells	Pepsin(ogen)	Acetylcholine, acid, secretin	Digests proteins
	Gastric lipase		Digests fats
D cells	Somatostatin	Acid in the stomach	Inhibits gastric acid secretion
G cells	Gastrin	Acetylcholine, peptides, and amino acids	Stimulates gastric acid secretion

→ tomar cuidado com a referência, pois aqui o autor desenha todas as células na mesma glândula. Na realidade isso não acontece. Há diferentes tipos de células em diferentes regiões do estômago

A endoscopia óptica chega até a 2ª porção duodenal.

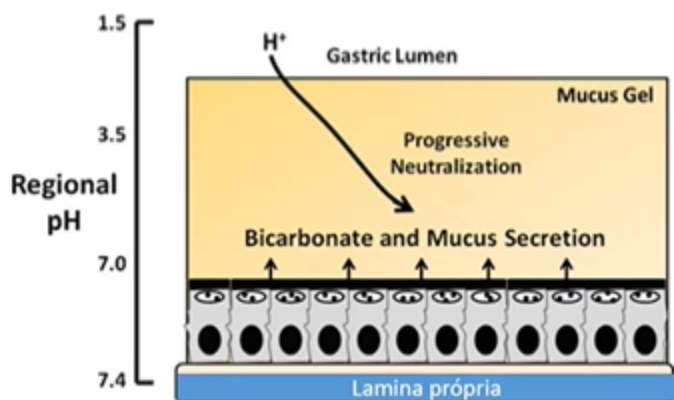


## Secreção diária de sucos intestinais

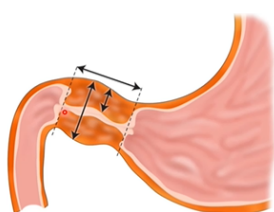
Type of Secretion	Daily Volume (ml)	pH
Saliva	1000	6.0-7.0
Gastric secretion	1500	1.0-3.5
Pancreatic secretion	1000	8.0-8.3
Bile	1000	7.8
Small intestine secretion	1800	7.5-8.0
Brunner's gland secretion	200	8.0-8.9
Large intestinal secretion	200	7.5-8.0
Total	6700	

Fig. 3.12 Essential role of mucus in gastric mucosa protection. The gastric mucus gel slows the permeation of acid from the lumen and of bicarbonate secreted from underlying epithelial cells. This establishes a buffer zone, where the pH near the surface of the epithelial cells is in fact alkaline

## Ph Gástrico



A quebra da produção do gel mucoso propicia um ph ácido onde não deveria existir, ativando o pepsinogênio precocemente, o que leva à formação das úlceras gástricas

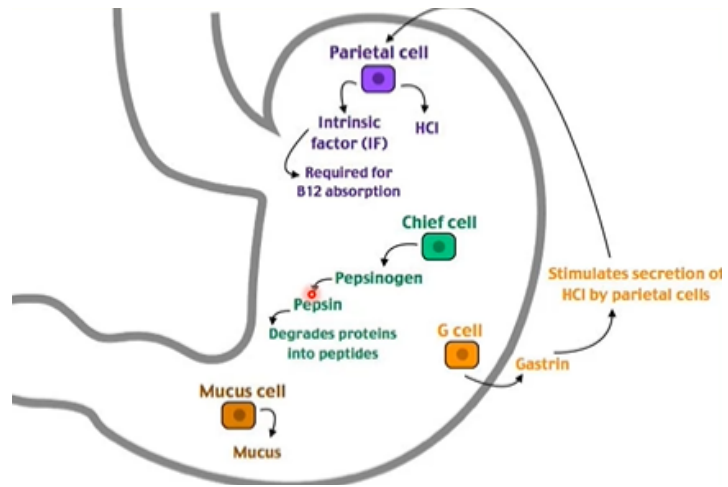
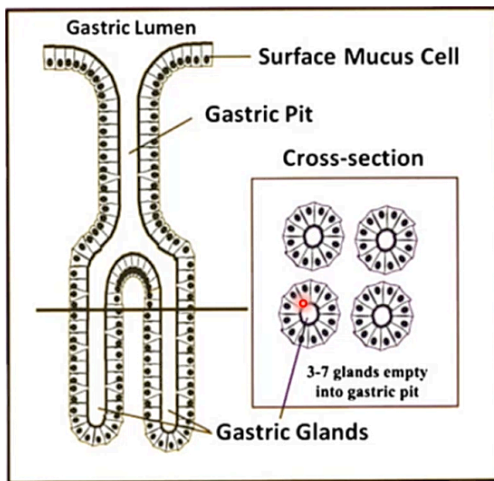


Normal values \*  
Length: <15mm  
Single muscle thickness: <3mm  
Pyloric width: <7mm  
\* values vary somewhat from publication to publication

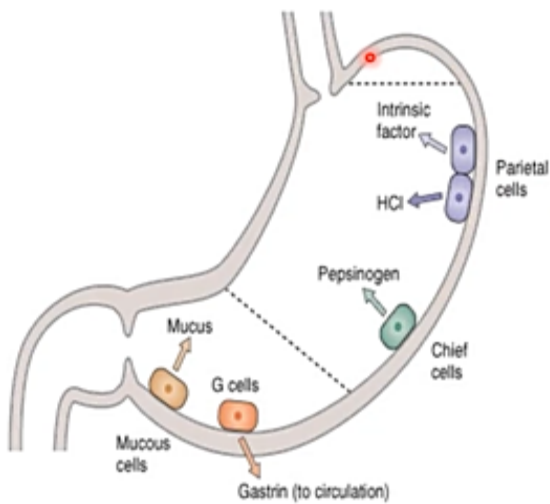
1. Gullerud  
200

Doenças congênitas - Estenose hipertrófica do piloro: 1:300-900 nascidos vivos; 3H:1M; vômitos em jato; Histologia: hipertrofia da musculatura do piloro ( a criança nasce com estreitamento do canal pilórico devido a hipertrofia da musculatura pilórica, dificultando a passagem do quimo)

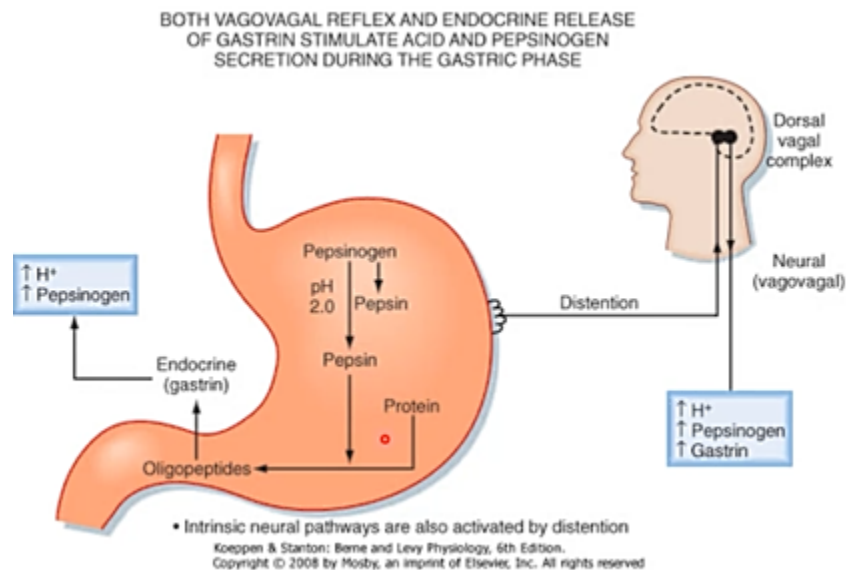




### Produtos secretores de várias células gástricas



Cell Type	Location	Secretion
Parietal cells	Body	HCl Intrinsic factor
Chief cells	Body	Pepsinogen
G cells	Antrum	Gastrin
Mucous cells	Antrum	Mucus Pepsinogen



04 de maio de 2021

## Gastrites

### Definição:

Inflamação da mucosa gástrica. Essa inflamação tem diferentes respostas sintomatológicas dependendo do paciente.

### Classificação

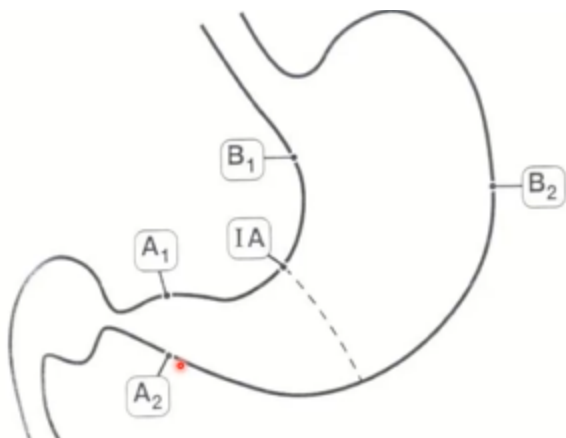
A correlação entre as áreas é fundamental: visão do endoscopista (diagnóstico da mucosa gástrica - não é comum o endoscopista retirar fragmentos da submucosa, a menos que ele perceba que a alteração observada está abaixo da mucosa), visão do patologista (estudo histológico - presença ou ausência de inflamação), visão do clínico (anamnese, exame físico, tempo dos sintomas)

Mais importante que classificação, é a detecção de: agentes causais da gastrite, fatores associados/desencadeantes, formas clínicas (suas determinações é função do clínico), características morfológicas (endoscópicas e anátomo-patológicas).

### **Sistema Sidney (oriundo da Austrália) - VAI CAIR NA PROVA**

Consiste em vários critérios histológicos para caracterização (anatomo-patológico) do processo inflamatório, incluindo: **grau de inflamação** (neutrófilo + linfócito + plasmócito: discreta, moderada ou acentuada), **presença de atividade inflamatória**, **presença de atrofia da mucosa** (discreta, moderada ou acentuada) e **presença de metaplasia intestinal** (focal, parcial, extensa, difusa).

## Biópsias necessárias para avaliação correta da gastrite no Sistema Sidney



O Sistema Sidney preconiza a avaliação de gastrite em várias biópsias diferentes. Isso na prática não é o comum. Do ponto de vista prático, não adianta colocar 5 ou 10 fragmentos dentro do mesmo frasco, pois assim se perde todo o material. Cada fragmento biopsiado precisa ser identificado com o nome de onde foi retirado em um frasco diferente. A ausência de identificação ou identificação inadequada pode gerar um diagnóstico incorreto/equivocado.

### Sistema OLGA

Baseado na sistemática de Sidney, surgiu o Sistema OLGA, que preconiza 2 biópsias de antro, 2 de corpo e 1 próxima da incisura angular. Foi criado para comparação de atrofia no antro e no corpo

Atrophy Score		Corpus			
		No Atrophy (score 0)	Mild Atrophy (score 1)	Moderate Atrophy (score 2)	Severe Atrophy (score 3)
A n t r o	No Atrophy (score 0) (including incisura angularis)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE II
	Mild Atrophy (score 1) (including incisura angularis)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	Moderate Atrophy (score 2) (including incisura angularis)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	Severe Atrophy (score 3) (including incisura angularis)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

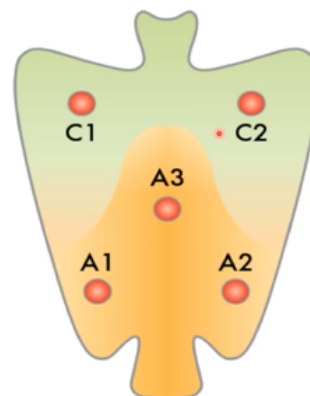


Fig. 2. Gastric biopsy sampling protocol.

### Gastrite aguda/lesões da mucosa gástrica

Processo inflamatório agudo da mucosa gástrica, de rápido surgimento, geralmente de caráter transitório/temporário e de rápida resolução. Pode cursar com sangramento. Associada a:

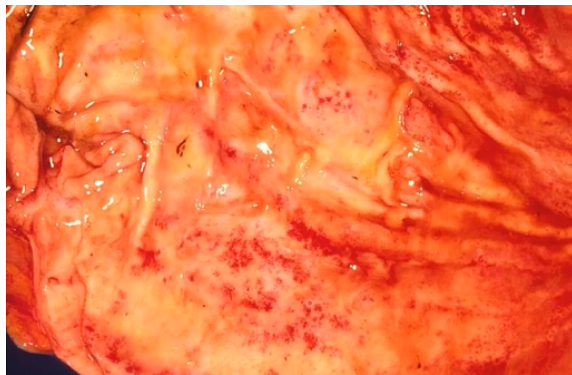
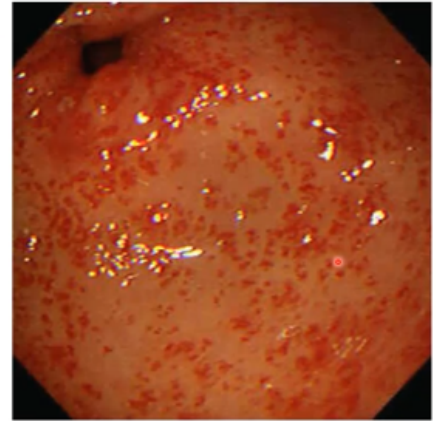
1. Uso excessivo de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), principalmente aspirinas
2. consumo excessivo de álcool
3. tabagismo
4. tratamento com drogas quimioterápicas antineoplásicas
5. uremia
6. infecções sistêmicas (ex: salmoneloses)

7. Lesões sangrantes/lesões agudas da mucosa gástrica. podem piorar a situação de choque:
  - a. Estresse Severo (trauma, queimadura, cirurgia)
  - b. Isquemia e Choque
8. tentativa de suicídio (ácido/ álcalis)
9. irradiação gástrica
10. trauma mecânico (ex: sonda nasogástrica)
11. nenhum fator (idiopática)

**Curso clínico (variável):** Desconforto gástrico, dor, náusea, vômito, hemorragia (hematêmese-Melena) → pode ser FATAL

**Microscopia:** Neutrófilos no córion da mucosa, associada a EROSAO = perda do epitélio superficial e frequente presença de hemorragia.

## Visão endoscópica

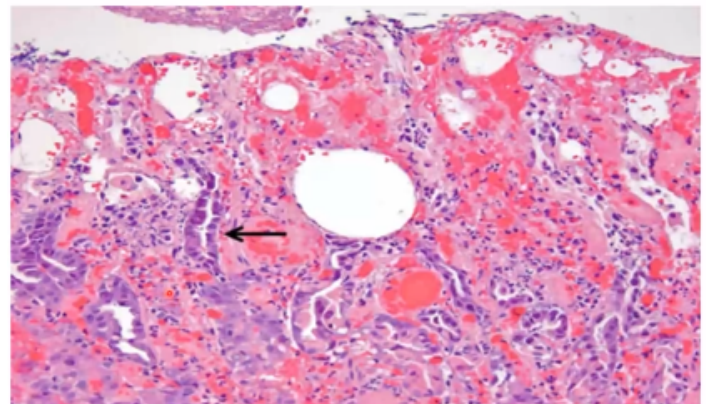


Lesão

aguda de mucosa gástrica, com perda do pregueamento gástrico

### GC (Gastrite Crônica)

Processo inflamatório crônico atingindo a mucosa gástrica. Histologicamente há a presença de células inflamatórias mononucleares (linfócitos e plasmócitos - o macrófago pode coexistir, mas raramente participa das gastrites crônicas). A GC é a junção do quadro clínico + visão/aspectos endoscópicos + diagnóstico histológico da mucosa gástrica.



**Fig. 19.5** At medium-power magnification, the surface erosion is more easily seen, as are the dilated capillaries and the intensely regenerative appearance of the remaining epithelium (arrow). As suggested by the name and the appearance of extravasated blood in the photomicrograph, hemorrhagic gastritis can result in significant blood loss

### Etiopatogenia - Fatores associados

1. Imunológico, associado com anemia perniciosa: deficiência de fator intrínseco
2. Infecção crônica, especialmente *H. pylori* ocasionalmente *H. heilmannii*
3. Tóxicos, como consumo de álcool e tabagismo
4. Pós-cirúrgica, com refluxo de conteúdo biliar



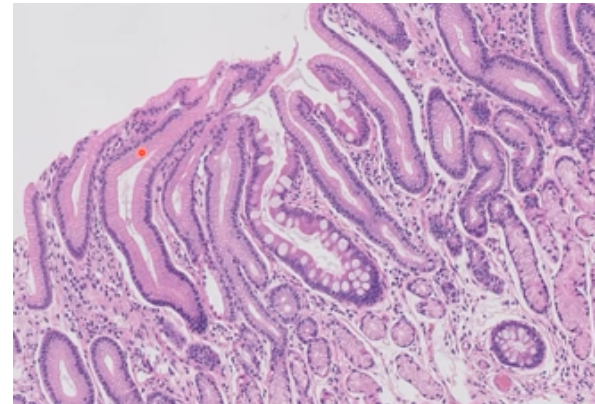
5. Motoras e mecânicas, inclusive obstrução, bezoares (corpos estranhos que o indivíduo ingere), atonia gástrica
6. Radiação
7. Condições granulomatosas (D. Crohn)
8. Miscelânea (doença enxerto-hospedeiro, uremia, amiloidose)

### Curso Clínico

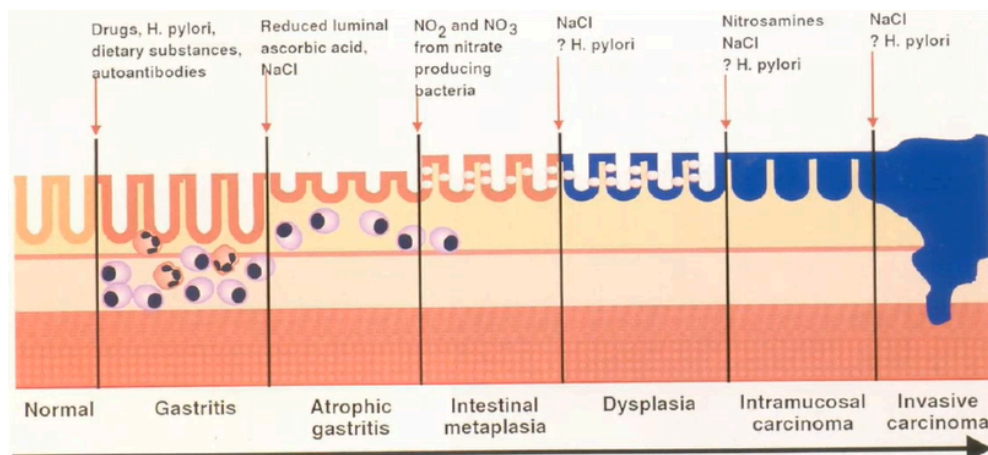
Náusea, vômito, desconforto abdominal, hipocloridria/acloridria (anemia perniciosa), predisposição a desenvolver doença péptica gástrica ou duodenal. Relação entre gastrite crônica e úlcera péptica: os processos inflamatórios derrubam as barreiras mucosas e predispõe ao desenvolvimento de úlcera péptica (mas isso não é obrigatório).

### Morfologia

- **Gastrite autoimune**: ocorre em corpo e fundo
- **Gastrite infecciosa**: principalmente por *H. pylori* e preferencialmente no antro
- **Infiltrado inflamatório clássico**: linfócitos e plasmócitos
- **Atividade inflamatória**: presença de neutrófilos entre células glandulares, além de linfócitos e plasmócitos.
- **Metaplasia intestinal**: consiste na mudança estrutural da mucosa gástrica original, por mucosa de padrão intestinal, inclusive com CÉLULAS CALICIFORMES. Habitualmente, esses quadros de metaplasia intestinal estão associados à doença do refluxo duodenal (mecanismo de adaptação a um pH mais alcalino que o comum no estômago).

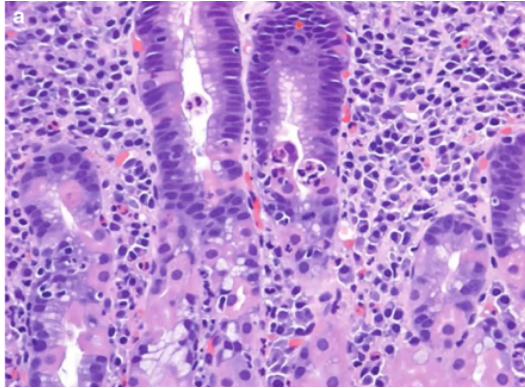


### Desenvolvimento de Metaplasia intestinal

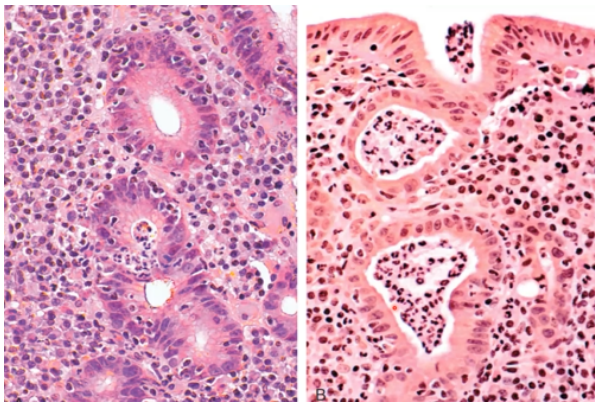


Dois aspectos importantes quanto a possibilidade de transformação maligna no estômago:  
1-gastrite atrófica

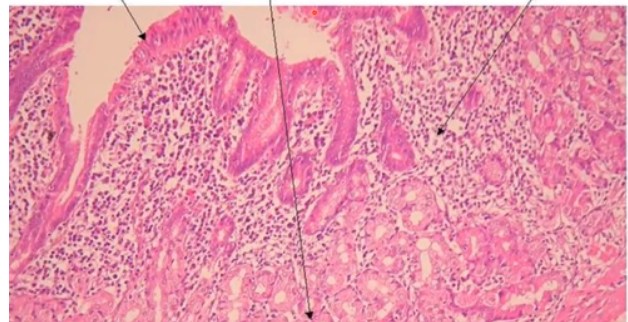
e 2-gastrite atrófica+metaplasia intestinal



→ Atividade inflamatória com muito plasmócito na lâmina própria, uma glândula e vários neutrófilos infiltrando-a. Movimentação do neutrófilo de um vaso sanguíneo para a luz da glândula.



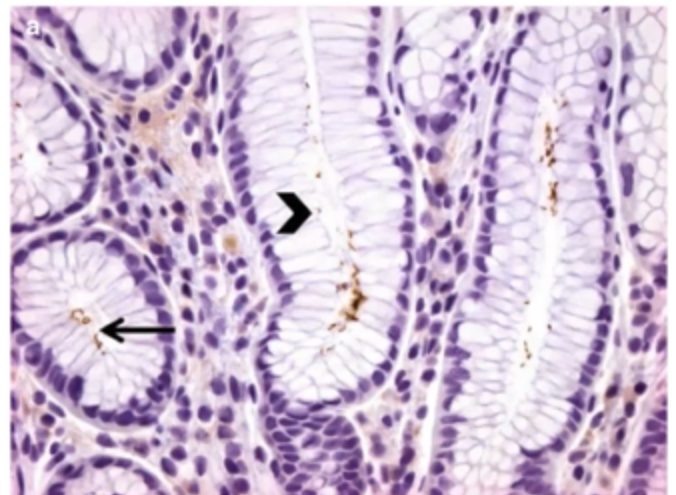
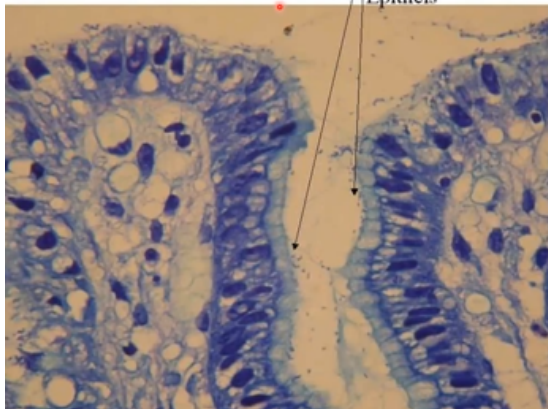
Foveoläres Epithel  
Drüsen vom Korpusstyp  
Entzündliches Infiltrat aus Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen



→ Na infecção por *H. pylori*, formam-se microabscessos intraglandulares de neutrófilos polimorfonucleares

93 *Helicobacter pylori* Gastritis  
Giemsa-Färbung zum Hp-Nachweis

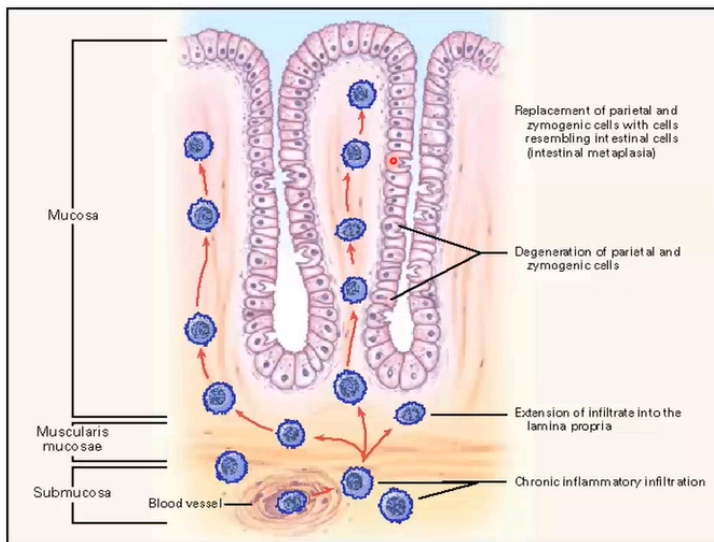
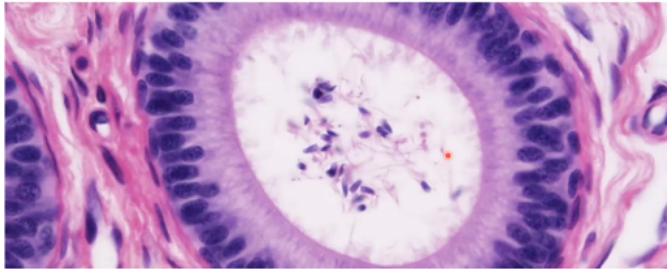
*Helicobacter Pylori* an der Oberfläche des foveolären Epithels



**Fig. 21.7** A sensitive immunohistochemical (IHC) stain is available to aid in the diagnosis of *H. pylori* gastritis, and should be obtained, if available, when the characteristic gastritis is present in biopsies but the organisms cannot be located on H&E-stained tissue. The IHC high-



## Outras formas de gastrite

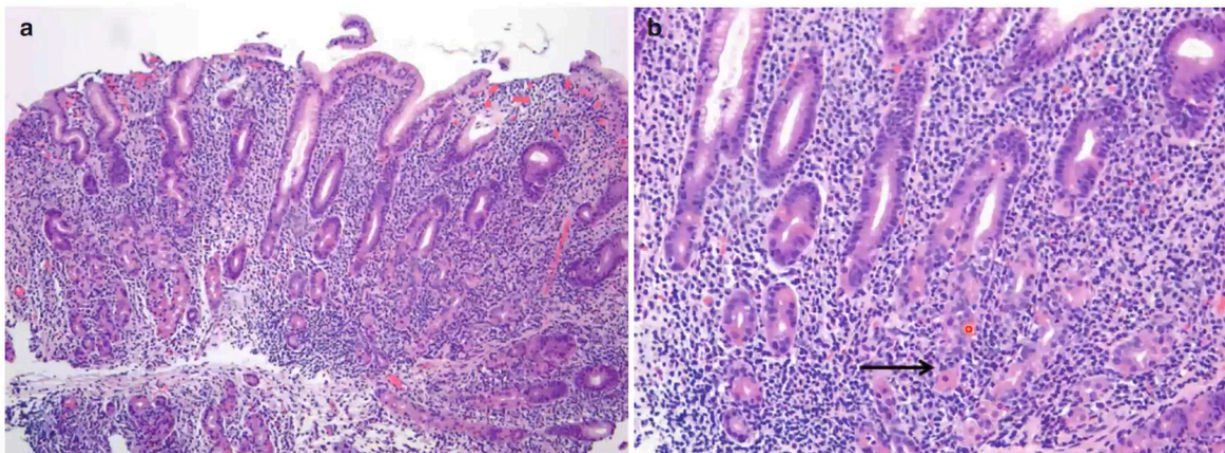


## Gastrite autoimune

- Presença de auto-anticorpos anti célula parietal e fator intrínseco
- Pode ocorrer Associação com outras doenças auto-imunes
- Habitualmente cursa com graus variados de atrofia da mucosa corporal
- Resultantes: hipocloridria, hipergastrinemia e anemia perniciosa

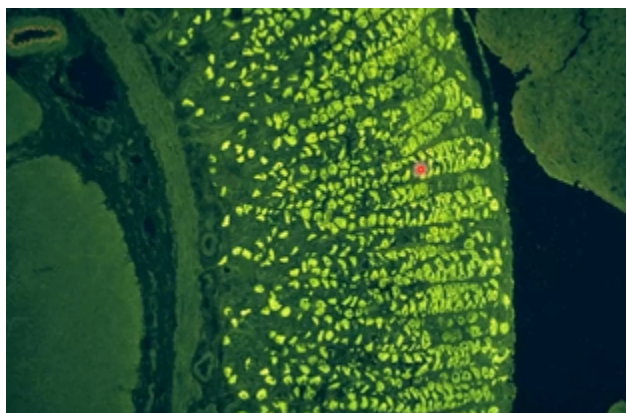
118

20 Noninfectious Inflammatory and Systemic Diseases Affecting the Stomach



**Fig. 20.2** As the disease progresses to the “florid” phase, parietal cell mass decreases and the mucosa begins to become atrophic. (a) At low magnification, the dense lymphoplasmacytic inflammation remains very prominent, but the loss of parietal cells is apparent in the lack of eosinophilic staining. At this point, the mucosa may begin to appear

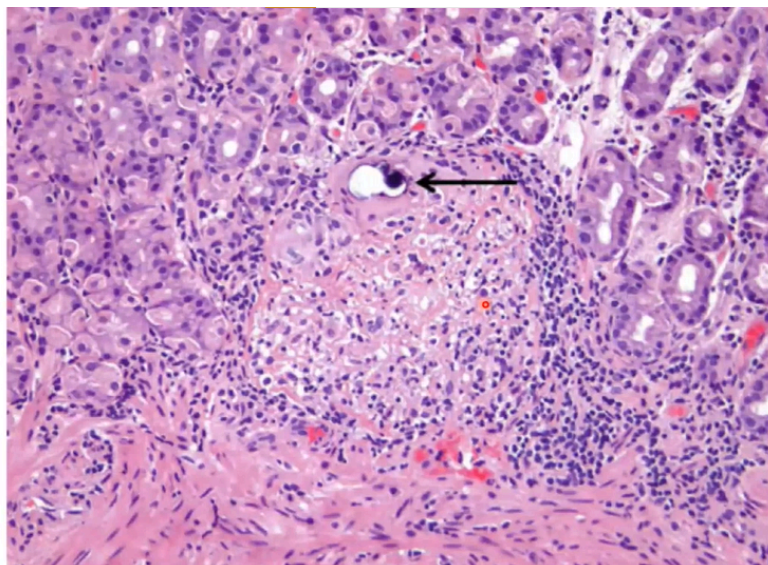
thinned or atrophic on endoscopic examination, and areas of metaplasia (intestinal and/or pancreatic) can make an appearance in biopsies of the mucosa. (b) The loss of parietal cells is apparent on this higher-magnification photomicrograph, and lymphocytes and plasma cells can be seen surrounding and infiltrating the oxyntic glands (arrow)



Na gastrite auto imune, é possível observar anticorpos anti-célula parietal por imunofluorescência.

### Gastrite granulomatosa

Doença de Crohn, histoplasmose, tuberculose, sarcoidose, corpo estranho, outras micobacterioses. Granuloma = coleção de macrófagos

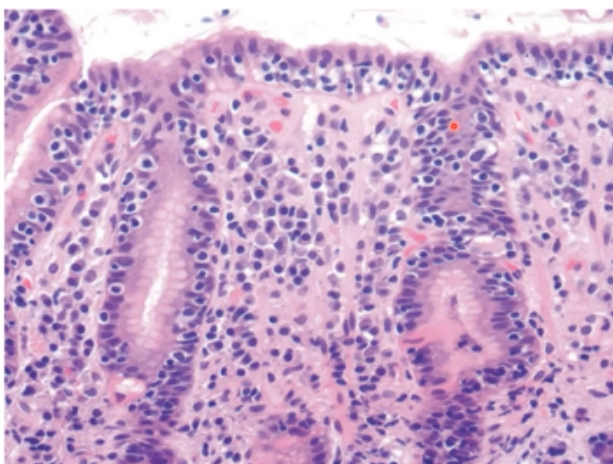


**Fig. 20.11** This gastric granuloma was found in a biopsy from a patient with sarcoidosis, and contains a Schaumann body (*arrow*). Note the suggestion on H&E-stained section that the granuloma incorporates bundles of collagen. This is characteristic of sarcoidal granulomas sugestivo da sarcoidose.

O corpúsculo de Schaumann é muito

**Outras gastrites:** eosinofílica e linfocitária





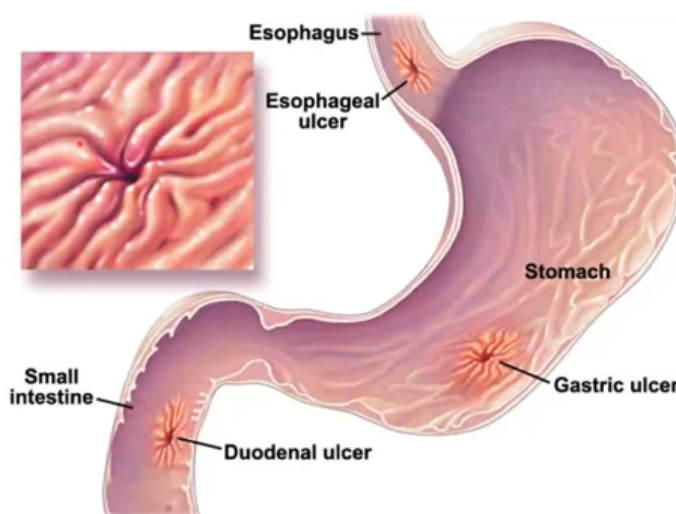
**FIGURE 12-40** Lymphocytic gastritis with marked intraepithelial lymphocytosis and a marked plasma cell and lymphocytic infiltrate in the lamina propria. This biopsy showed no evidence of *H. pylori* infection.

Doença semelhante = colite linfocítica

## Doença Ulcerativa Péptica Crônica

**Definição:** lesão escavada por perda de tecido no processo ulcerativo, habitualmente associada a um processo inflamatório, seja na mucosa gástrica, pele bexiga urinária, colo uterino, etc. Isso ocorre por quebra de barreira de defesa da mucosa gástrica. Lembrando que o processo de necrose gera restos de células no microambiente em que acontece.

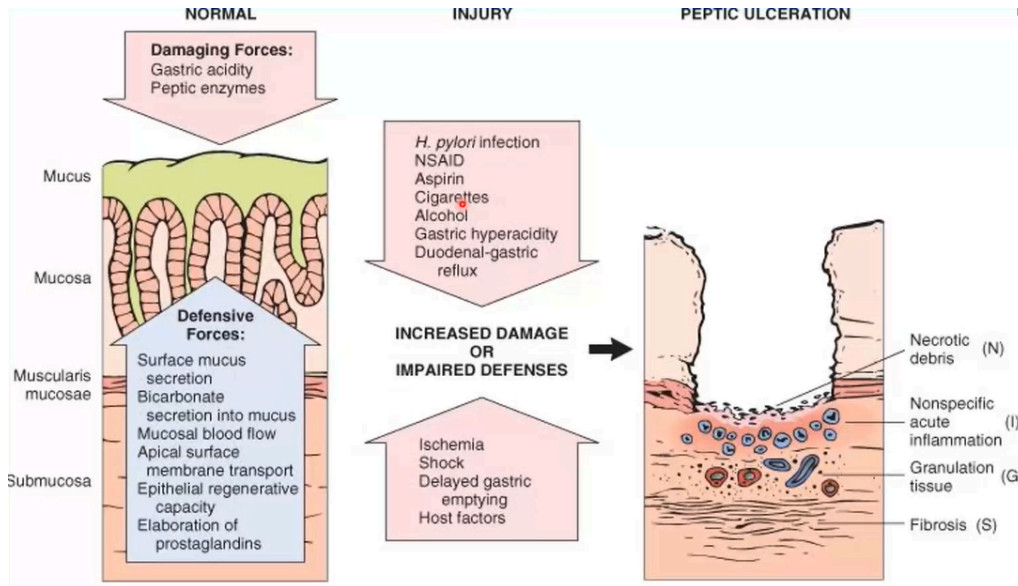
Esses restos de células eliminam substâncias do citoplasma e organelas da célula para o meio extracelular = fatores desencadeantes de inflamação = perda da solução de continuidade da mucosa, atravessa a muscular da mucosa, podendo atingir a submucosa e até outras profundidades mais distantes.



- **Úlcera:** Solução de continuidade da mucosa, que atravessa o muscular da mucosa, atingindo submucosa ou profundidades. Há uma convergência de pregueamento em direção ao centro da úlcera.
- **Úlcera Péptica:** Lesões crônicas, frequentemente solitárias, que atingem diversas porções do trato gastrointestinal exposto ao suco ácido péptico.

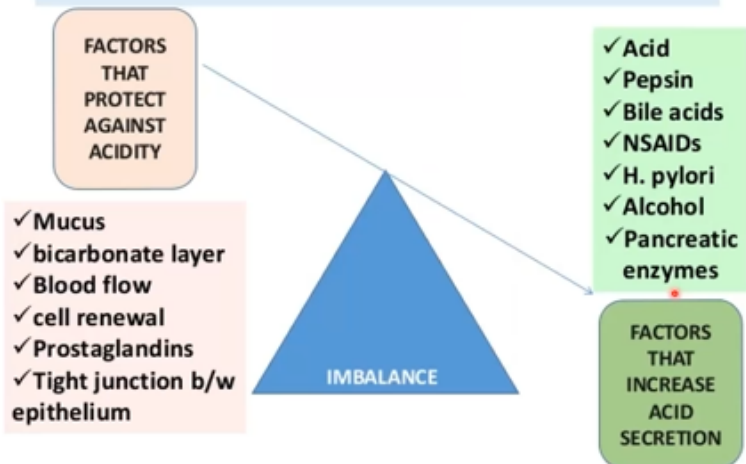
- **Erosão:** perda de parte superficial da mucosa (glandular) ou do etéreo superficial pelo processo de necrose = gastrites erosivas

### Forças de Ação e Reação no Organismo

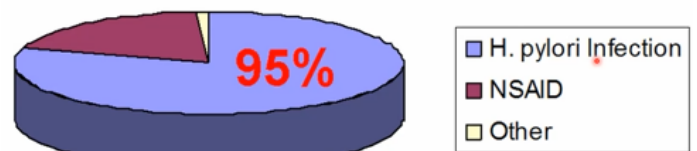


Se a lesão atingir a camada muscular, não haverá reparo desse tecido. Quando a muscular for comprometida, haverá um processo de fibrose, formando uma cicatriz.

### PEPTIC ULCER DISEASE



### Causes of peptic acid disease

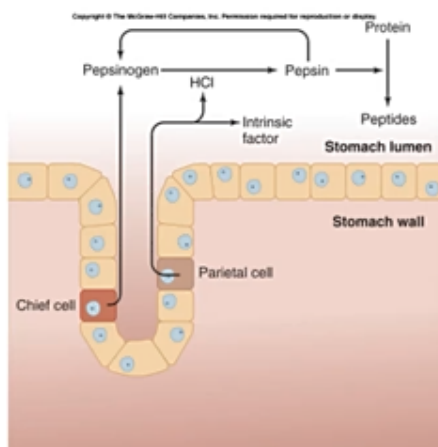


NSAID = Esteróides não Hormonais

**Figure 15-21**

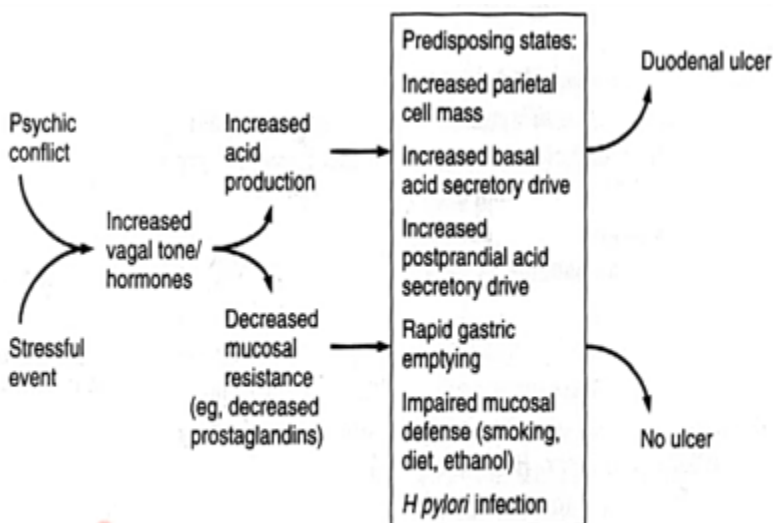
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

The acidity in the gastric lumen converts the protease precursor pepsinogen to pepsin; subsequent conversions occur quickly as a result of pepsin's protease activity.



O *H. Pylori* irá se aderir às células mucosas, ativar mecanismos inflamatórios transepteliais, que irão estimular os vasos capilares abaixo das células mucosas. Portanto a *H. Pylori* não é invasiva, é uma bactéria que vive aderida/na superfície das células mucosas. Invade apenas o gel mucoso, sem necessariamente destruí-lo.

Geralmente as biópsias para pesquisa de *H. Pylori* são feitas no antro gástrico. Mas algumas têm surpreendido pela presença de *H. Pylori* no corpo gástrico.



**Figure 9-11.** Pathophysiology of duodenal ulcer disease.

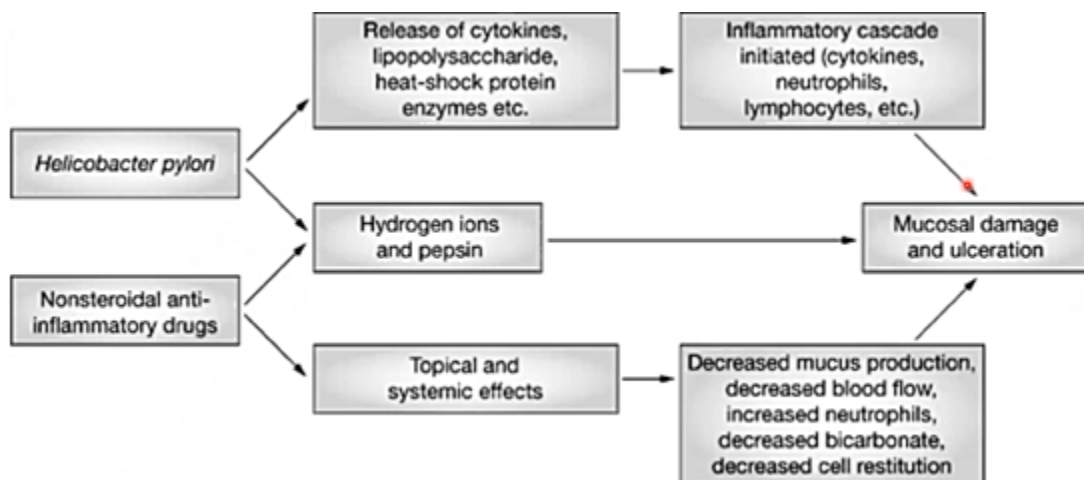
### Localização

localizada nos seguintes sítios, por ordem de preferência:

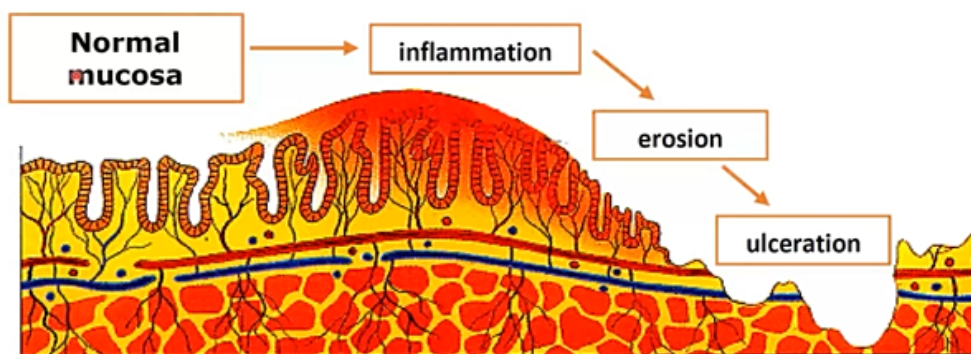
1. Duodeno, primeira porção
2. Estômago, geralmente no antro
3. Dentro da mucosa de Barrett
4. Na margem de gastroenterostomia (úlceras de estoma)
5. No duodeno, estômago ou jejuno de pacientes com Síndrome de Zollinger-Ellison
6. Dentro ou adjacente à divertículo de Meckel (+ ou - à 9cm do íleo terminal) que contém mucosa gástrica heterotópica

### Clínica

Dor epigástrica em queimação, piora à noite e após algumas horas da alimentação, pode melhorar com alimentação. Náusea, vômito e perda de peso.

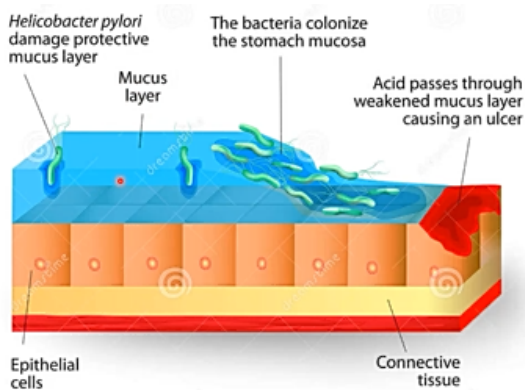


Representação diagramática da lesão



A inflamação começa a agredir o próprio epitélio, podendo chegar à processo ulcerativo.





### Clinical comparison of Gastric ulcer and Duodenal ulcer

Gastric Ulcer	Duodenal Ulcer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Occur in the stomach</li> <li>• Epigastric pain 1-2 hours after eating</li> <li>• Can cause hematemesis or melena</li> <li>• Heartburn, chest discomfort and early satiety are commonly seen</li> <li>• Can cause gastric carcinoma (mostly in the elderly)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Occur in the duodenum</li> <li>• Epigastric pain 2-5 hours after eating</li> <li>• Can cause melena or hematochezia</li> <li>• Heartburn, chest discomfort are less common but may be seen</li> <li>• Pain may awaken patient during the night</li> </ul>

### Macroscopia

Geralmente lesão única, menor que 4 cm de diâmetro, penetra muscular da mucosa, pode perfurar parede, frequentemente recorrente e cicatrizações intermitentes



→ Úlcera péptica em peça operatória, recorrente, não cicatrizada. Por falta de condições para cicatrização, foi feita uma ressecção cirúrgica.

É obrigatório a biópsia (múltiplas) de bordo da lesão ulcerada (até do fundo necrosado se possível) para afastar definitivamente a possibilidade de um câncer ulcerado.

**Importante:** a úlcera gástrica diagnosticada endoscopicamente sempre deve ser biopsiada em seus bordos e em sua base para diferenciá-la de um câncer ulcerado. Seu aspecto macroscópico não permite excluir câncer com absoluta certeza.

O Câncer de duodeno é extremamente raro e a imensa maioria das úlceras duodenais

### Peptic Ulcer Disease: Treatment

Drug Type/Mechanism	Examples	Dose
Acid-suppressing drugs		
Antacids		
H <sub>2</sub> receptor antagonists	Ranitidine	300 mg hs
	Famotidine	40 mg hs
	Nizatidine	300 mg hs
Proton pump inhibitors	Omeprazole	20 mg/d
	Lansoprazole	30 mg/d
	Rabeprazole	20 mg/d
	Pantoprazole	40 mg/d
	Esomeprazole	20 mg/d
Mucosal protective agents		
Sucralfate	Sucralfate	1 g qid
Prostaglandin analogue	Misoprostol	200 µg qid
Bismuth-containing compounds	Bismuth subsalicylate (BSS)	

são pépticas. No esôfago e no estômago é preciso tomar muito cuidado com lesões ulcerativas, podem ser cânceres ulcerados.

### Complicações de doença ulcerosa péptica

- **Sangramento:** Ocorre em 25 a 33% dos pacientes, é a mais frequente complicação, pode ser fatal, é responsável por 25% dos óbitos em doentes os ulcerosos e pode ser o primeiro indicativo de lesão ulcerosa.
- **Perfuração:** ocorre em cerca de 5% dos pacientes, é responsável por dois terços dos óbitos em doentes ulcerosos e raramente é o primeiro indicativo de lesão ulcerativa
- **Obstrução por edema ou cicatrização:** é mais frequente devido a úlceras do canal pilórico. também pode ocorrer em com úlceras duodenais, causa dor abdominal incapacitante e raramente pode levar a obstrução total com vômitos intratáveis
- **Dor intratável:** Refratária ao tratamento medicamentoso, é necessário intervenção cirúrgica.

11 de maio de 2021

## Tumores gástricos

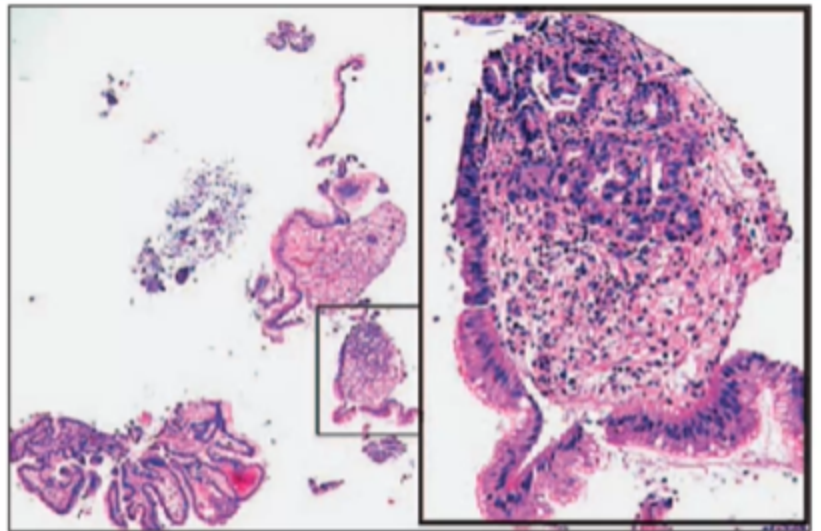
Malignos: derivados do epitélio

Tumor = lesão que ocupa espaço e câncer = neoplasia maligna

### Quiz

- 1) Presença de glândulas na submucosa do estômago representa processo neoplásico maligno.

- a) **Certo - não existem glândulas na submucosa do estômago.** Portanto, se existem gls na submucosa, essas gls não são normais. O normal é não existirem, a ÚNICA exceção é quando o paciente tem uma heterotopia pancreática na mucosa e na submucosa gástrica. Se fosse em relação ao duodeno, esta questão estaria errada, pois existem glândulas de Brunner na submucosa (que é normal). Já no



**Figure 5-2.** Double-bite inadequate biopsies of Barrett's esophagus taken for surveillance for dysplasia. All (except for one biopsy at the bottom) look like macrocytologies. One of these fragments (*inset*) shows high grade dysplasia.<sup>11</sup>

jejuno, não há mais glândulas na submucosa.

- b) Errado
- 2) Câncer gástrico se origina de células G
  - a) Certo
  - b) **Errado** - Os cânceres gástricos se originam de células mucosas (epiteliais produtoras de muco), células que estão tanto na mucosa gástrica corporal, fúndica e antral. Células G produzem gastrina, espalhadas nas glândulas do antro gástrico
- 3) Leiomioma (Leio = Liso, Mioma - músculo) é uma neoplasia da:
  - a) mucosa
  - b) Submucosa
  - c) **Muscular própria**
  - d) Serosa
  - e) Mais de uma está correta
- 4) Uma neoplasia primária da mucosa/submucosa gástrica
  - a) **Linfoma** (agregados linfóides são encontradas na mucosa e eventualmente na submucosa, a maioria dos linfomas gástricos são gerados dessa proliferação/oncogenicidade)
  - b) GIST (tumor derivado de uma célula marcapasso, localizada entre as camadas musculares)
  - c) Mesotelioma (É a camada peritoneal visceral, não existe mesotélio na parede gástrica)
  - d) Sarcoma mielóide
  - e) Leucemia
- 5) Uma neoplasia primária da serosa
  - a) Carcinoma
  - b) Leiomioma
  - c) GIST
  - d) **Mesotelioma** (mesotélio é peritônio parietal e visceral)
  - e) Linfoma
- 6) O conceito de pólipó é:
  - a) Microscópico
  - b) Endoscópico ←
  - c) Macroscópico ←
  - d) Bioquímico
  - e) Molecular
  - f) **Mais de uma está correta**

Jejuno é a grande área cega do endoscopista. Algumas endoscopias digestivas altas são usadas para punção aspirativa por agulha fina.

## Neoplasias gástricas

- Comportamento biológico: benignos ou malignos
- Histogênese: epiteliais e mesenquimais (todos derivados do mesênquima, estromais → GIST é um grande exemplo)

### Tumores gástricos

**Formas de apresentação macroscópicas/endoscópicas:** Vegetantes - elevados - polipóides - ulcerado - escavados - deprimidos - planos - rasos. Sempre pensar em uma neoplasia precoce gástrica quando o endoscopista faz uma biópsia de uma lesão plana, rasa, sem pregueamento habitual da mucosa.

### **Pólipos**

**Conceito:** qualquer nódulo ou massa que se projeta acima do nível normal da mucosa vizinha. Este conceito vale para qualquer órgão-tecido. Podem ter uma base larga ou pediculada. Se a lesão for plana é uma mácula, mas se for elevada é uma pápula.

### **Pólipos Gástricos**

São considerados "raros" (Nesses 20 anos passados foram encontrados uma pandemia de pólipos gástricos). Habitualmente não causam sintomatologia. Encontro casual (Endoscopia realizada por outro motivo). Eventualmente com clínica de dispepsia e sangramento. É restrito a algumas topografias como TGI, trato urinário, trato genital feminino particularmente (cervicais, endometriais, vulvares).

Hoje sabe-se que os inibidores de bomba de prótons estão associados ao aparecimento de pólipos gástricos.

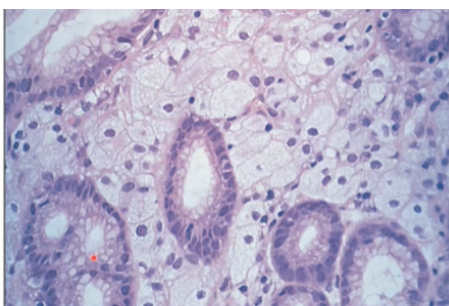


**Table 3** | Clinical characteristics of gastric polypoid lesions

Polypoid lesion	Prevalence (frequency relative to other polyps)	Gastric location	Size	Endoscopic appearance	Pathological features of background gastric mucosa	Comments
Xanthoma	0.3–3.9%	Antrum, lesser curvature, prepyloric	<3mm	Can be multiple in groups; sessile, pale-yellow nodule or plaque	Chronic gastritis	No association with hyperlipidemia. Lesions represent a reparative response
Pancreatic heterotopia	0.80%	Antrum, prepyloric	0.2–4.0 cm	Solitary; dome-shaped with central dimple; smooth surface	Normal	Very rare instances of associated pancreatitis, islet-cell tumors, adenocarcinoma
Gastrointestinal stromal tumor	1% of all gastrointestinal malignancies	Random, submucosal	Variable (median 6 cm)	Well-circumscribed; overlying mucosa may be ulcerated	Normal	25% are malignant: risk of aggressive behavior depends on size and mitotic count
Carcinoid	<0.5%	Body and fundus	<2cm, larger if sporadic	Hypergastrinemic lesions: firm, yellow, broad-based and multiple Sporadic lesions: large and single	Autoimmune atrophic gastritis with intestinal metaplasia; parietal cell hyperplasia in ZES; normal mucosa if lesion is sporadic	Associated with autoimmune atrophic gastritis, ZES or MEN

Abbreviations: MEN, multiple endocrine neoplasia; ZES, Zollinger–Ellison syndrome.

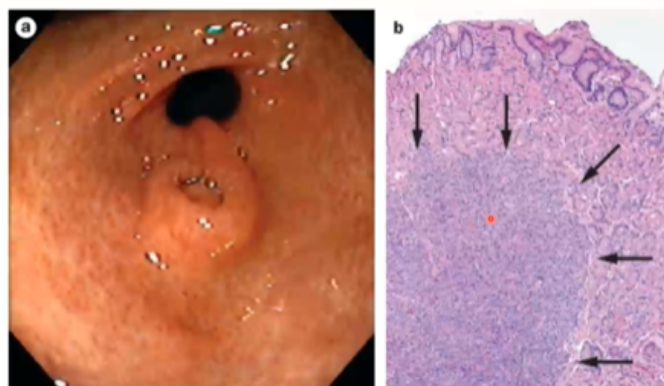
Lesão de bordos elevados e centro umbilicado



© 2007 Elsevier Ltd. Fletcher: Diagnostic Histopathology of Tumors → Chantoma com gls gástricas normais e macrófagos repletos de colesterol.

### Classificação dos pólipos gástricos

- Hiperplásicos (2º colocado em pólipos gástricos). Só perdem para os pólipos hamartomatosos
- Hamartomatosos (pólipos de glândulas fúndicas - malformação): são os mais comuns na rotina diagnóstica. Síndrome de Peutz-Jeghers (neoplasia colorretal benigna), Síndrome de Cowden e heterotopia pancreática.
- Mesenquimais: GIST, leiomioma, leiomiossarcoma
- Neoplásicos: adenoma e adenocarcinoma/NETs/ GIST



**Figure 8** | A pancreatic heterotopia. **a** | Endoscopic view showing a pyloric channel polyp with a central dimple, which may be a draining pancreatic duct. Although

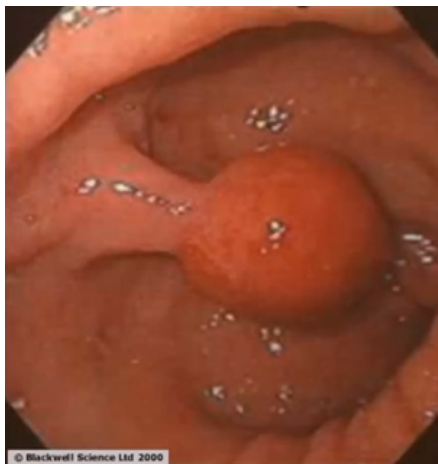
**Table 1** | Classification of gastric polyps and polypoid lesions

Classification	Polyp or lesion
Neoplastic	Adenomatous carcinoma (primary or metastatic) Carcinoid
Hyperplastic or inflammatory	Usual (gastritis-related) Polypoid hyperplasia near sites of repair (i.e. stomas, ulcers) Cardiac (reflux) Inflammatory fibroid polyp <sup>a</sup>
Hamartomatous or developmental	Fundic-gland polyp <sup>a</sup> Peutz-Jeghers Juvenile Cowden disease Pancreatic heterotopia
Mesenchymal	Gastrointestinal stromal tumor Smooth-muscle tumors Glomus tumor Neural tumors (Schwannoma/neuroma, ganglioneuroma, granular-cell tumor)
Miscellaneous	Xanthoma Lymphoid hyperplasia or lymphoma Hemangioma or lymphangioma

<sup>a</sup>Considered benign, but genetic mutations are common.

**Mais comumente:** não-neoplásicos (>90%), natureza (Hiperplásicos/glândulas fúndicas), sésseis ou pediculados, pequenos (mm), sésseis, solitários e às vezes múltiplos

Pólipo de glândulas fúndicas, são absolutamente benígnos. Uma pequena porção dos pólipos de glândulas fúndicas possuem uma relação histogenética e genética com algumas síndromes. A maioria dos pólipos do TGI estão localizados no cólon-retos.



Lesão polipóide pediculada

**Table 2 | Clinical characteristics of gastric polyps**

Polyp type	Prevalence (frequency relative to other polyps)	Gastric location	Size	Endoscopic appearance	Pathological features of background gastric mucosa	Comments
Fundic gland	13–77%	Fundus and upper body	<1cm	Smooth, glassy, transparent; usually multiple polyps are found	<i>Helicobacter pylori</i> -associated gastritis is rare	Associated with PPI use; may regress; dysplasia found in patients with FAP
Hyperplastic	18–70%	Random, adjacent to ulcers or stoma sites, or in the cardia if related to acid reflux	Generally <1cm	Small polyps have a smooth dome; large polyps are lobulated, and erosions are common	Atrophic gastritis with intestinal metaplasia; <i>Helicobacter pylori</i> -associated gastritis (25%)	Found in patients with gastritis; dysplasia is rare (<3%) and found in polyps <2 cm
Adenoma	0.50–3.75% (in Western hemisphere)	<i>Incisura angularis</i> , found more in the antrum than fundus	<2cm	Velvety, lobular surface; exophytic, sessile or pedunculated; usually solitary (82%)	Atrophic gastritis with intestinal metaplasia	May be accompanied by coexistent carcinoma
Inflammatory fibroid	0.1–3.0%	Submucosal, found near the pyloric sphincter	Median 1.5 cm; generally <3cm	Single, firm, sessile, well-circumscribed, ulceration is common	Pernicious anemia commonly found; atrophic gastritis	Etiology is believed to be reactive, but genetic mutations are common
Peutz-Jeghers	Rare	Random	<1cm	Pedunculated with a velvety or papillary surface	Normal	Risk of adenocarcinoma, but rare in gastric polyps
Juvenile	Rare	Found more in the body than in the antrum	Variable	More rounded than hyperplastic polyps; superficial erosions; multiple polyps are usually found	Normal	Polyps may exclusively involve stomach; risk of adenocarcinoma but rare in gastric polyps

Abbreviations: FAP, familial adenomatous polyposis; MEN, multiple endocrine neoplasia; ZES, Zollinger–Ellison syndrome.

Fundic gland	13–77%
Hyperplastic	18–70%

Os mais comuns são de glândulas fúndicas e hiperplásico.

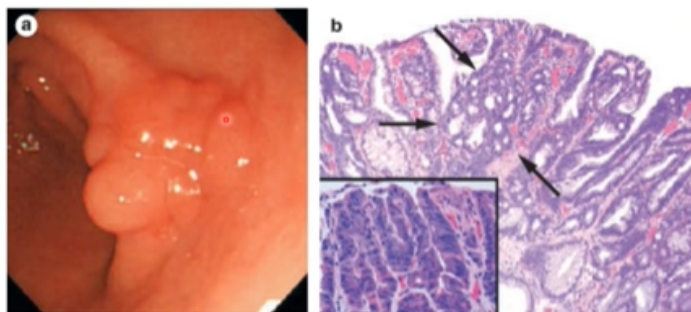
A FAP (Polipose Adenomatosa Familiar) aumenta as chances de um paciente desenvolver câncer colorretal e hoje sabe-se que está associada com pólipos de glândulas fúndicas e também trás um aumento da probabilidade de desenvolver cânceres gástricos.

### Pólipos gástricos neoplásicos

Morfologia: neoplásicos benignos = adenoma (5 - 10 % dos pólipos gástricos) ⇒ Pólipo Adenomatoso

### Adenoma gástrico/Classificação dos Pólipos

- Critério: epitélio proliferativo displásico
- Base (ampla = sésseis e com haste = pediculados). Para ser sésstil, basta ter uma elevação da superfície. Se for em formato de uma árvore, é pediculado. → Os pólipos adenomatosos são sésseis.
- Local mais comum: antro



**Figure 3 | An adenomatous polyp. a | An endoscopic view showing a velvety surface. b | A low-power histological view. Not unlike their colonic counterparts,**

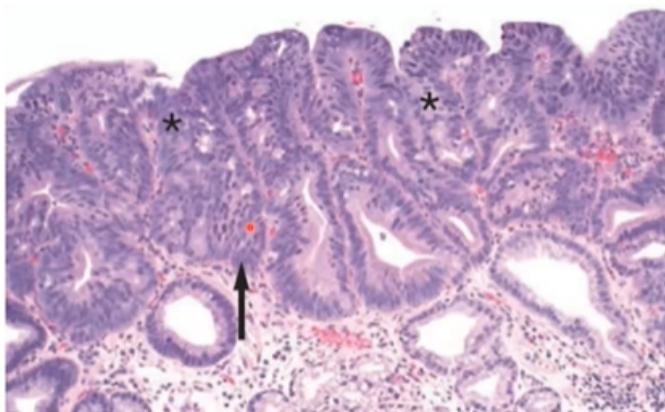
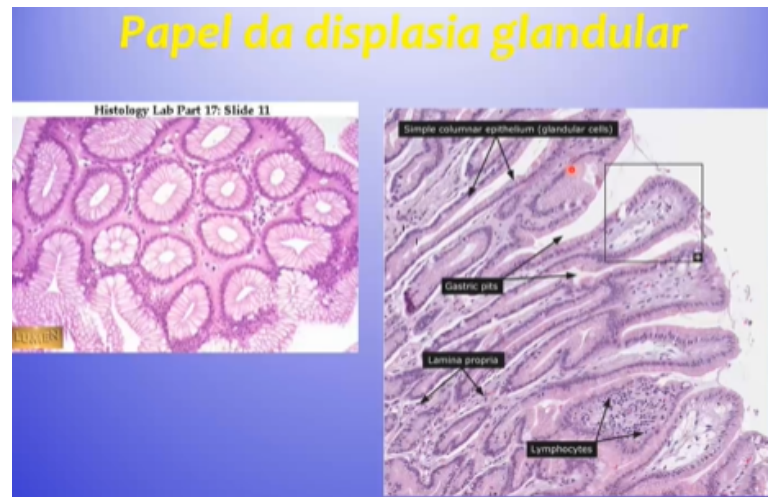


**Pólipo gástrico:** Potencial de malignidade → depende do achados de displasia epitelial → atipias em células epiteliais glandulares. A visão endoscópica de um pólipo gástrico NÃO PERMITE definir se é benigno ou se contém focos de malignidade. Portanto, todo pólipo gástrico precisa ser biopsiado/retirado para análise histológica.

A transformação carcinomatosa é muito mais comum no cólon-retos que no estômago.

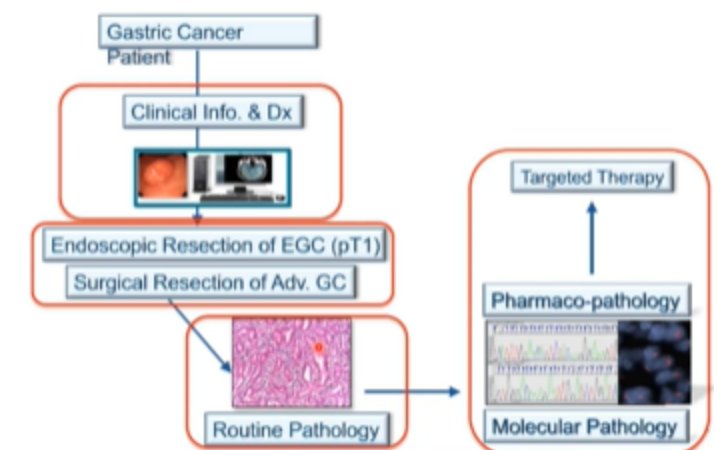


→ Polipose de glândulas fúndicas: 100% dos pacientes com FAP desenvolvem câncer colorretal. Por isso é indicado a colectomia profilática precoce



→ Displasia de alto grau

### A New Paradigm in Diagnosis, Classification and Treatment of Gastric Cancer

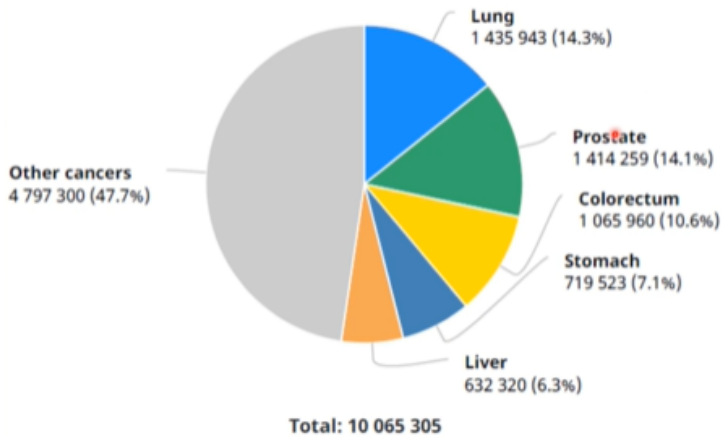




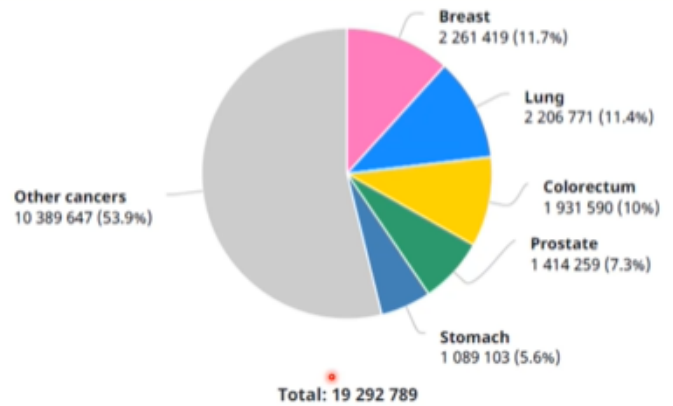
# World

Source: Globocan 2020



Number of new cases in 2020, males, all ages



Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



Estimated New Cases

			Males	Females			
Prostate	174,650	20%			Breast	268,600	30%
Lung & bronchus	116,440	13%			Lung & bronchus	111,710	13%
Colon & rectum	78,500	9%			Colon & rectum	67,100	8%
Urinary bladder	61,700	7%			Uterine corpus	61,880	7%
Melanoma of the skin	57,220	7%			Melanoma of the skin	39,260	4%
Kidney & renal pelvis	44,120	5%			Thyroid	37,810	4%
Non-Hodgkin lymphoma	41,090	5%			Non-Hodgkin lymphoma	33,110	4%
Oral cavity & pharynx	38,140	4%			Kidney & renal pelvis	29,700	3%
Leukemia	35,920	4%			Pancreas	26,830	3%
Pancreas	29,940	3%			Leukemia	25,860	3%
<b>All Sites</b>	<b>870,970</b>	<b>100%</b>			<b>All Sites</b>	<b>891,480</b>	<b>100%</b>

## Estimated Deaths

				Males	Females				
Lung & bronchus	76,650	24%				Lung & bronchus	66,020	23%	
Prostate	31,620	10%				Breast	41,760	15%	
Colon & rectum	27,640	9%				Colon & rectum	23,380	8%	
Pancreas	23,800	7%				Pancreas	21,950	8%	
Liver & intrahepatic bile duct	21,600	7%				Ovary	13,980	5%	
Leukemia	13,150	4%				Uterine corpus	12,160	4%	
Esophagus	13,020	4%				Liver & intrahepatic bile duct	10,180	4%	
Urinary bladder	12,870	4%				Leukemia	9,690	3%	
Non-Hodgkin lymphoma	11,510	4%				Non-Hodgkin lymphoma	8,460	3%	
Brain & other nervous system	9,910	3%				Brain & other nervous system	7,850	3%	
<b>All Sites</b>	<b>321,670</b>	<b>100%</b>				<b>All Sites</b>	<b>285,210</b>	<b>100%</b>	

## Câncer gástrico

Tumores malignos: + importante = carcinoma (90% - 95%) = adenocarcinoma (tumores formadores de glândulas ou cujas células de origem são produtoras de mucina)

### Outros tipos histológicos de câncer gástrico:

linfomas (4%), tumores neuroendócrinos (3% - são tumores de baixo grau de malignidade) e GIST (2% - têm aumentado a incidência)

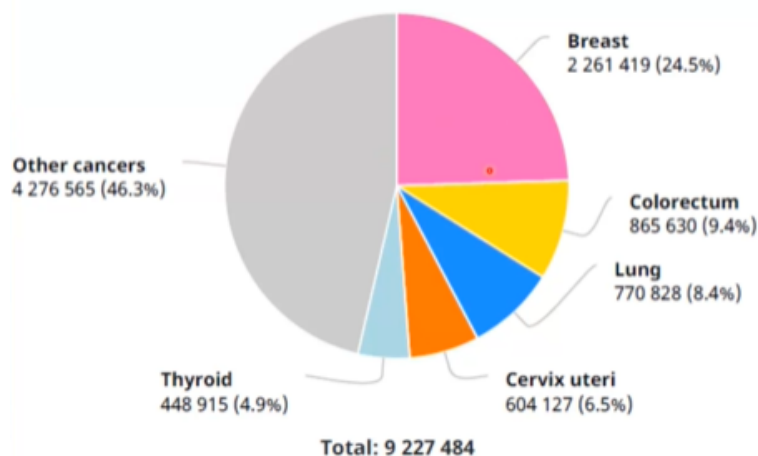
**Locais anatômicos:** 50-60% (píloro - antro), 25% (cárdia) e restante (corpo/fundo). Curvatura menor (40%) e maior (12%)

O carcinoma gástrico possui 3 padrões histológicos distintos:

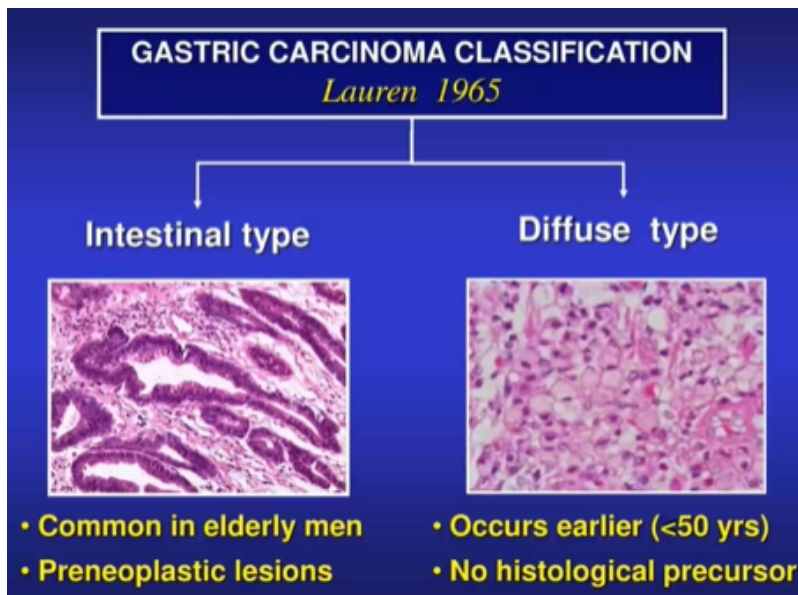
- Classificação de LAUREN:

- 1) Padrão intestinal: possui algumas lesões pré neoplásicas conhecidas como gastrite crônica atrófica e metaplasia intestinal, as quais aumentam o risco de desenvolver um câncer gástrico de padrão intestinal. Forma glândulas/túbulos neoplásicos malignos. Comparativamente, é menos agressivo.

### Number of new cases in 2020, females, all ages



- 2) Padrão difuso - células em anel de sinete. Ocorre mais precocemente (em termos de faixa etária), não tem um precursor histológico clássico/característico, aparentemente não tem relação com o *H. pylori*, enquanto o padrão intestinal sim. Não forma glândulas. Apresenta um “mar” de células espalhadas
- 3) Mistos



**Lauren's classification:**

- Intestinal (50-67%)
- Diffuse (29-35%)
- Indeterminate/ unclassified (3-21%)

(Lauren 1965)

	Intestinal	Diffuse
Gross	elevated	depressed
Spread	expansive	infiltrative
Liver mets	+	-
Peritoneal mets	-	+ (& ovary)
Mucosa	metaplastic	normal
Sex	male	female
Age	old	young
Incidence	decreasing	increasing

### Classificação de Lauren

- Tipo intestinal - associado com maioria dos fatores de risco ambientais, têm um melhor prognóstico e apresenta histórico familiar
- Tipo difuso - consiste em aglomerados de células dispersas com mau prognóstico

### Fatores de risco para carcinoma de padrão

**intestinal:** *gastrite crônica com metaplasia intestinal, infecção pelo *H. pylori*, nitritos*

derivados de nitratos (dieta), alimentos que possam gerar nitritos, anemia perniciosa e gastrectomia parcial

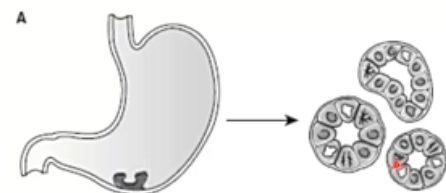
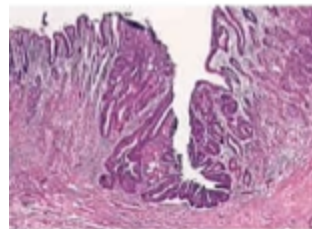
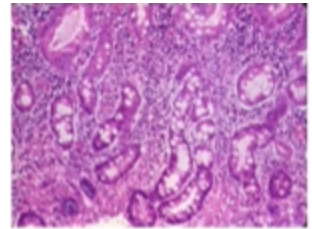
### Fatores de risco para carcinoma

**padrão difuso:** defeitos genéticos (mutações), *H. pylori*/gastrite crônica = papel não comprovado

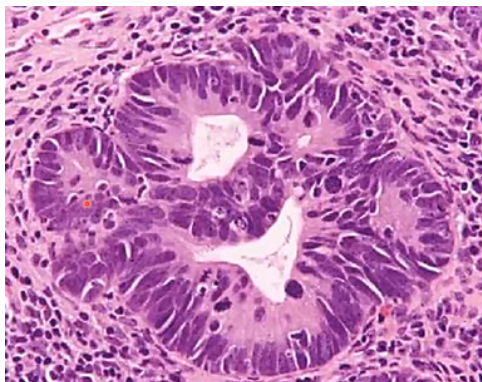
### Sequência de fenômenos

#### carcinogênicos gástricos (padrão

**intestinal):** Displasia glandular ⇒ Adenocarcinoma in situ (também chamado de adenocarcinoma intramucoso) ⇒ Adenocarcinoma invasivo



**Fig. 10** Types of gastric carcinoma. (A) Intestinal type. (B) Diffuse type.



Adenocarcinoma (neoplasia maligna formadora de gls dentro da mucosa)

### Morfologia Patológica

Classificação:

- 1) Profundidade de invasão
- 2) Padrão de crescimento macroscópico
- 3) Subtipo histológico

**O mais importante prognóstico em câncer gástrico** → é a profundidade de invasão da parede gástrica da neoplasia (neoplasia começa de células do epitélio glandular, que se proliferam difusamente sem formar túbulos, no carcinoma difuso, e proliferam lado a lado com células irmãs/coirmãs, assim formando túbulos no padrão intestinal)

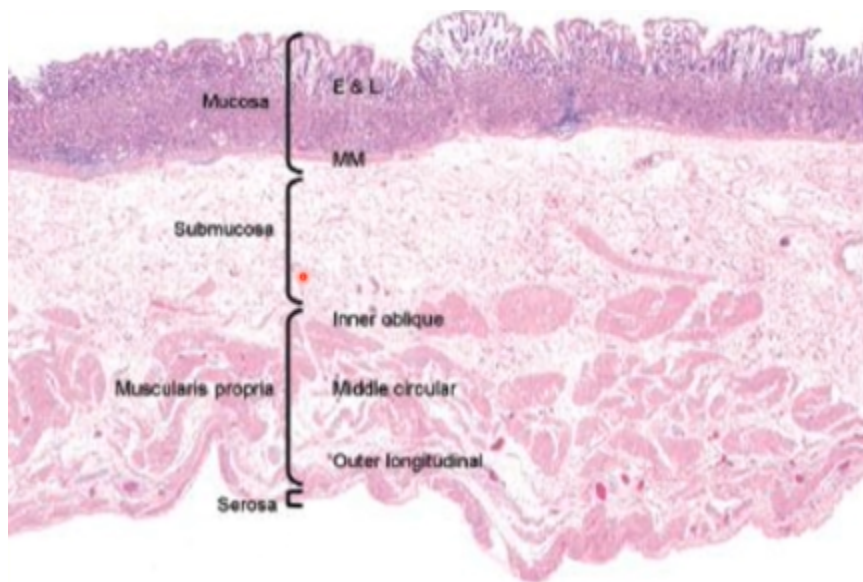
De acordo com a profundidade da invasão, o câncer gástrico pode ser: precoce ou avançado.

### Câncer gástrico precoce

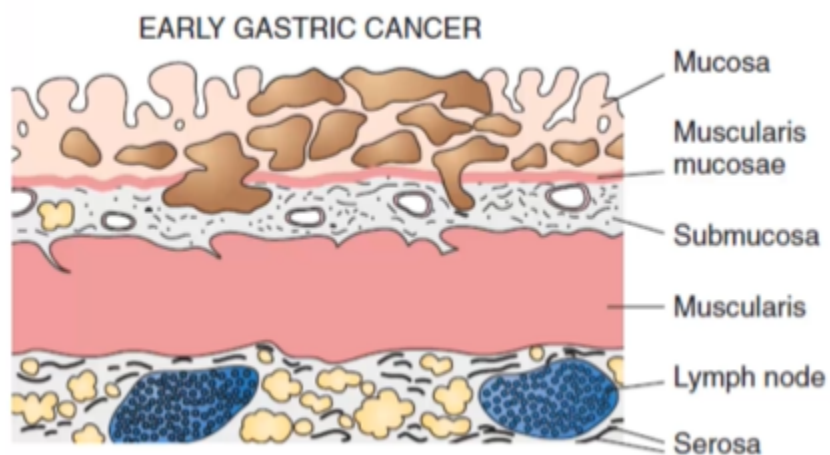
**Conceito:** neoplasia confinada à mucosa e/ou submucosa, independente da presença ou ausência de linfonodos metastáticos na peça operatória. Obs: no câncer gástrico avançado já há envolvimento da camada muscular. Rastreamento (30-50%) e sobrevida (90-95% 5 anos). **Importante:** o câncer gástrico precoce (pode ser da mucosa ou da submucosa conjuntamente) é diferente de câncer gástrico in situ (dentro das gls na mucosa).

**Todos os in situ são precoces, mas nem todo precoce são in situ**, pois os carcinomas in situ são aqueles que comprometem apenas a mucosa, já os precoces acometem a mucosa e/ou a submucosa, portanto o conceito de precoce é bem mais abrangente.





A invasão da muscular própria é o fator decisivo de malignidade

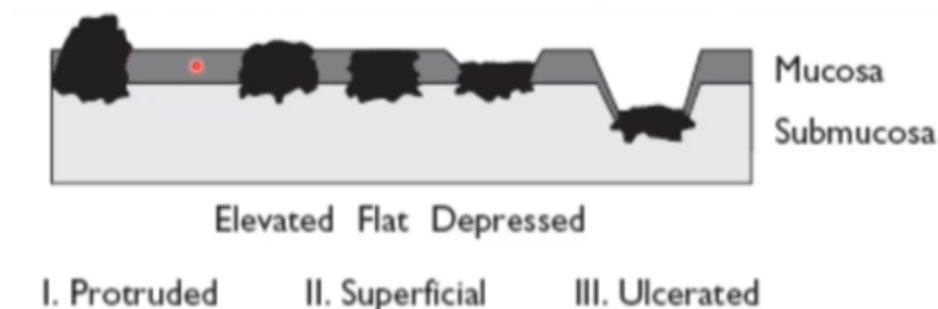


### **Carcinoma gástrico avançado**

→ Aquele que invadiu abaixo da submucosa, portanto a camada muscular própria

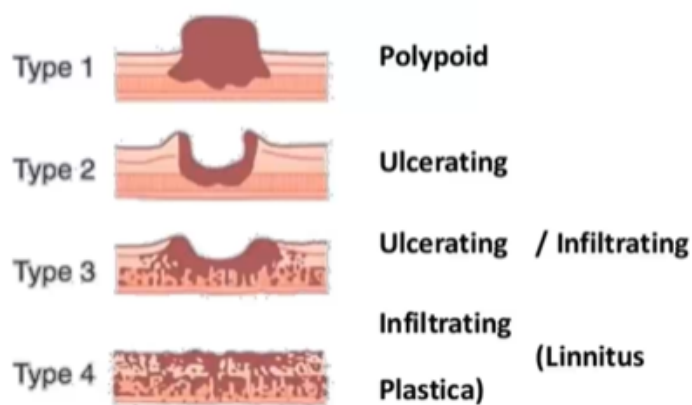
→ Sobrevida: cerca 10% dos pacientes em 5 anos.

**Padrões macroscópicos (precoce ou avançado):** exofítico (protuso, que forma uma massa em direção à mucosa), plano/deprimido e escavado



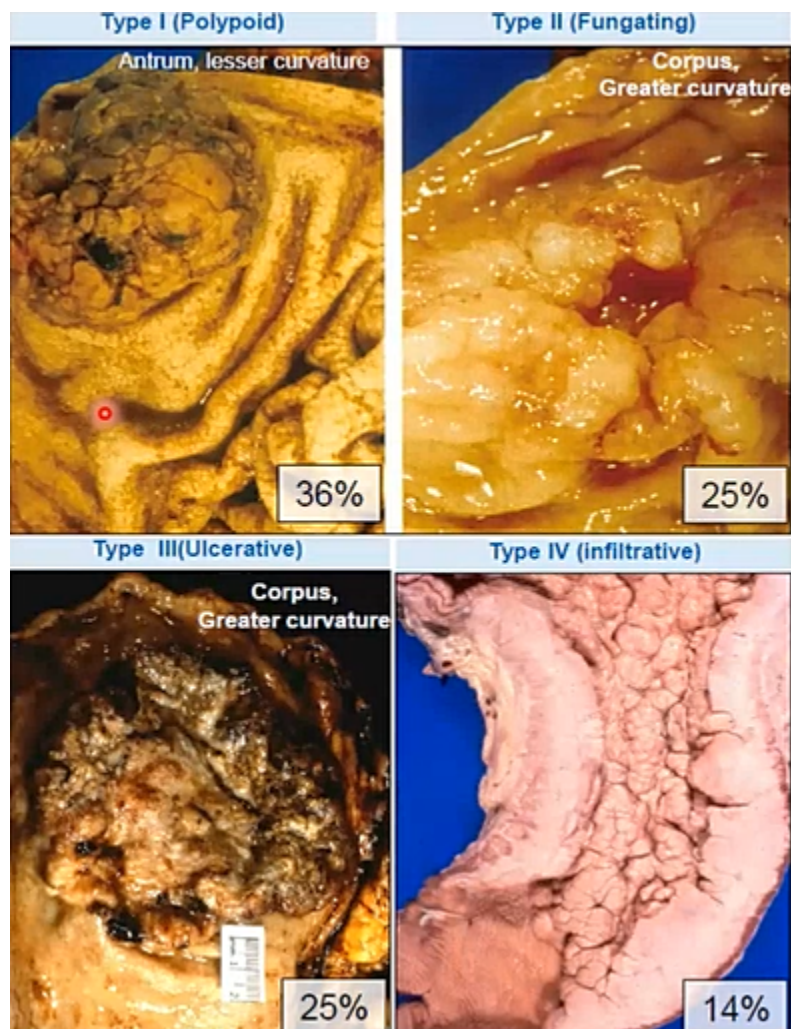
### Classificação de Borrmann

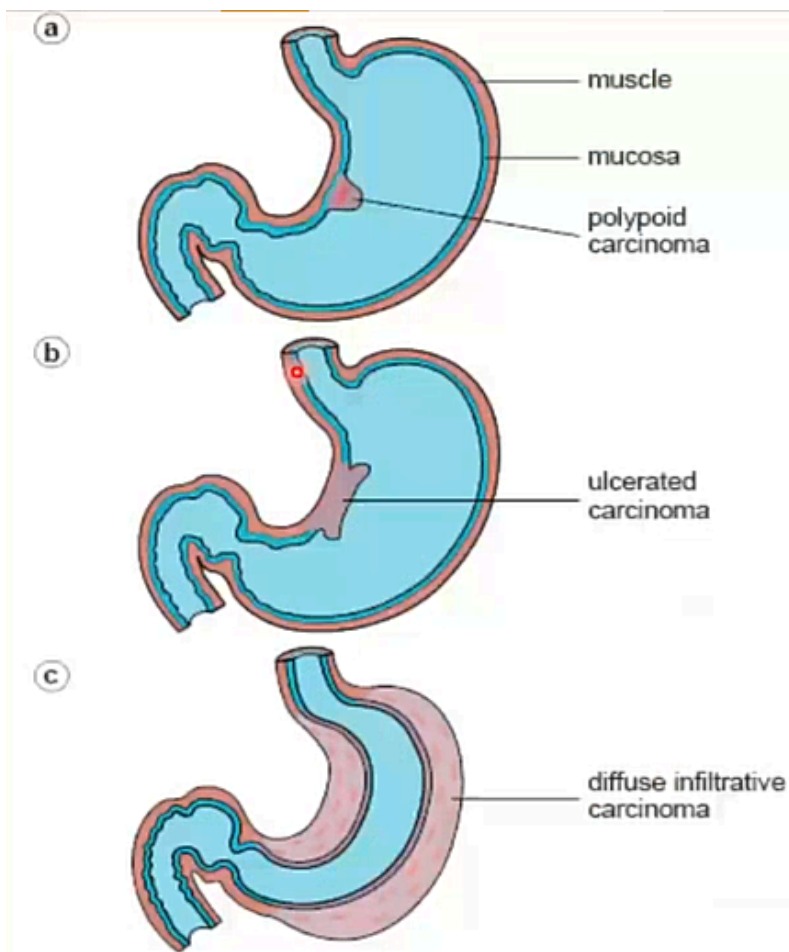
Quando o endoscopista usa a classificação de Borrmann, ele tem quase certeza de que está biopsiando um carcinoma, uma lesão maligna.



1. Polipóide: lesão polipóide, protusa
2. Ulcerado: lesão com bordos elevados e é ulcerada/escavada no centro
3. Ulcerado / infiltrado: leve elevação da superfície com infiltração da base. Tocando com a pinça o endoscopista percebe que há uma área mais endurecida, que não é uma mucosa flexível como a mucosa normal do estômago. Lesão escavada, hemorrágica, sangrante.
4. Infiltrado (Limite Plástica): é o

mais perigoso. Plano ou levemente deprimido. Nasce na mucosa, não faz elevação ou faz pequenas alterações em relevo, que infiltram na parede e percebe-se com o pinçamento que há uma parede rígida, denominada Limite Plástica.





**Fig. 13.5 Patterns of carcinoma of the stomach.**

(a) **Polypoid.** Tumor protrudes into the stomach lumen.

(b) **Ulcerating.** A thickened localized plaque of carcinoma undergoes central ulceration to mimic benign peptic ulcer.

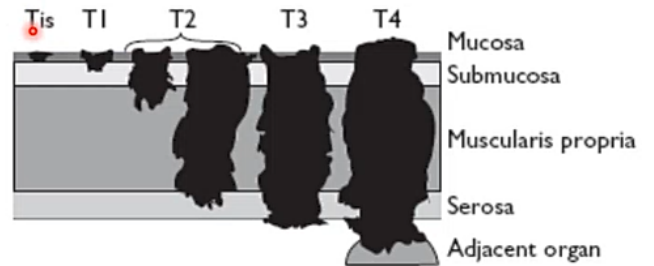
(c) **Diffuse infiltrative.** There is extensive spread of tumor within the mucosa and submucosa, without extensive ulceration. This diffuse infiltration produces a shrunken inexpandable rigid stomach ('linitis plastica' or 'leather-bottle stomach').

**Limite Plástica:** padrão macroscópico de carcinoma cuja parede gástrica revela difusa fibrose (reacional à presença de células tumorais). → Associado à carcinoma Difuso \*\* aspecto conhecido como “estômago em cantil”



### Classificação/Staging (TNM)

- Tis: Tumor in situ
- T1: Tumor de mucosa e submucosa
- T2: Infiltra a muscular, mas ainda não atinge a serosa
- T3: Invade toda a parede, mas não invade os tecidos vizinhos
- T4: invade os órgãos vizinhos, além de invadir também a parede



Anatomia patológica do câncer gástrico precoce



Câncer gástrico precoce e tbm difuso de Laurell

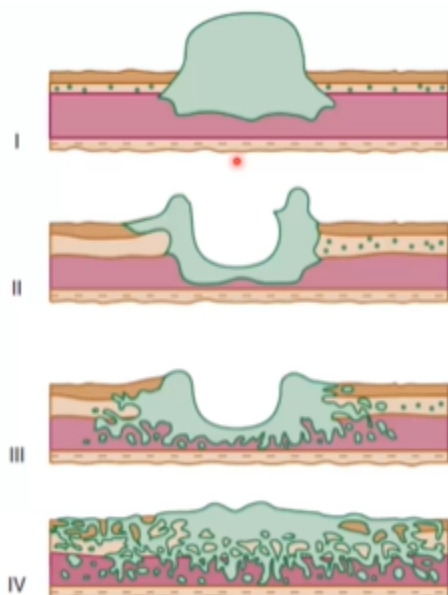


FIGURE 21-5 Borrmann's macroscopic classification of advanced gastric carcinoma.

#### INFILTRATING CARCINOMA (LINITIS PLASTICA)

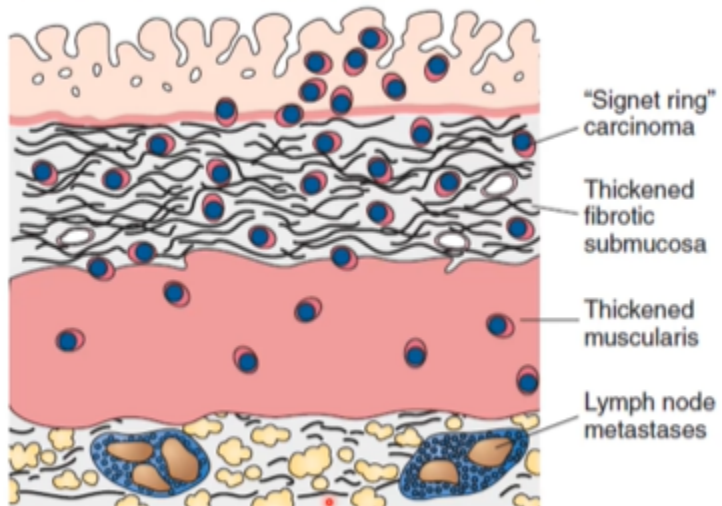
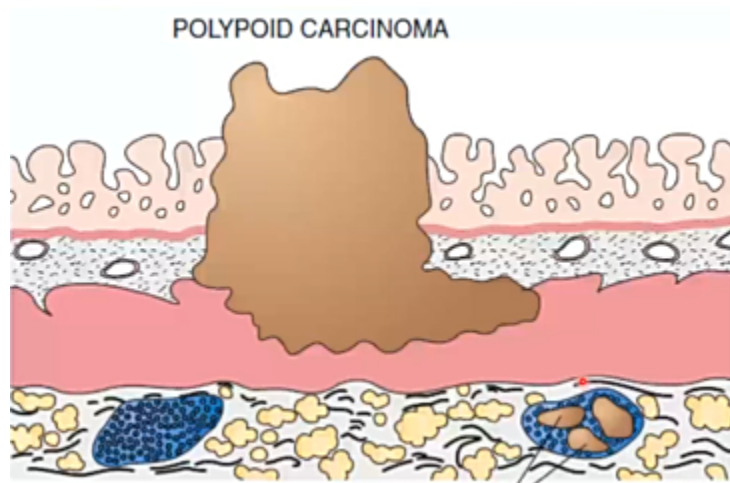
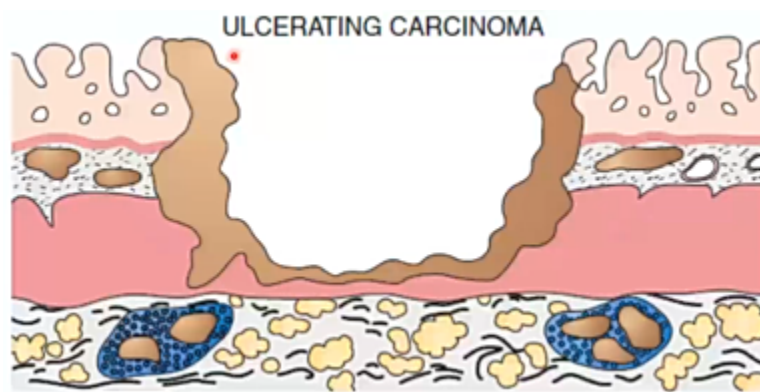


FIGURE 13-31. The major types of gastric cancer.

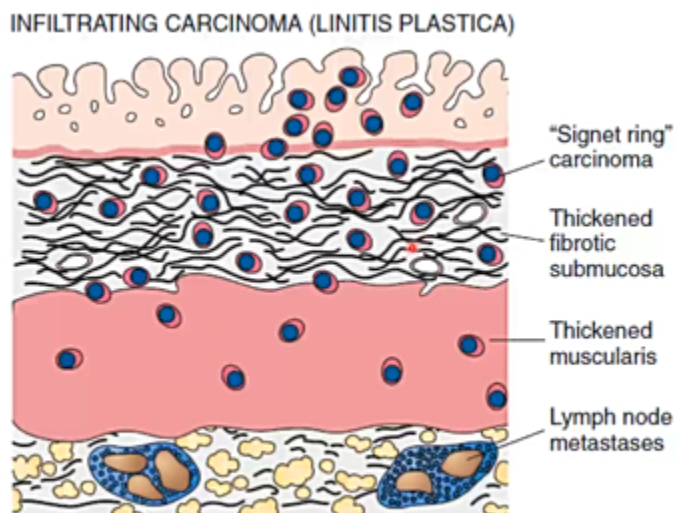


Lymph node metastases

Bormann 1

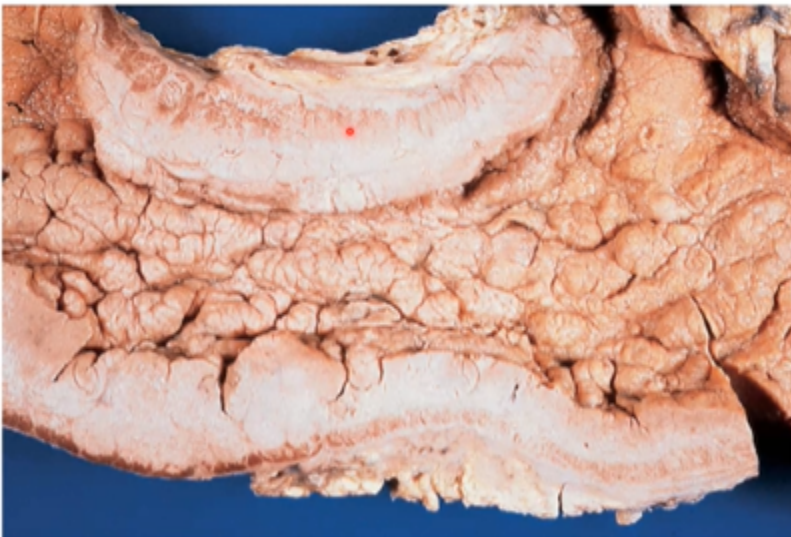


Bormann 2



**FIGURE 13-31.** The major types of gastric cancer.

Bormann 4: pode se disseminar para toda a cavidade peritoneal (carcinomatose peritoneal)



**FIGURE 21-7** Infiltrative carcinoma, Borrmann type IV (linitis plastica). The infiltrate of cancer cells has resulted in prominent rugal folds and a markedly thickened gastric wall.

86 Borrmann 4





**FIGURE 13-28.** Infiltrating gastric carcinoma (linitis plastica). Cross-section of gastric wall thickened by tumor and fibrosis.

Bormann 4



→ Vegetante polipóide

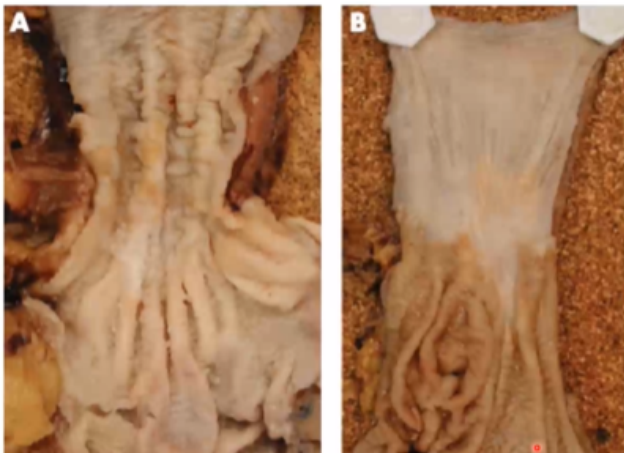
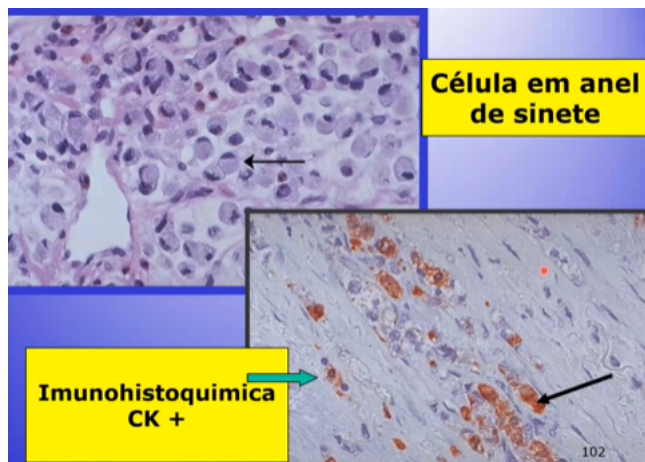


**FIGURE 21-6** Growth patterns of gastric carcinoma. *Top*, Polypoid carcinoma, Borrmann type I. *Bottom*, Ulcerated carcinoma, Borrmann type III.



**FIGURE 13-27.** Ulcerating gastric carcinoma. In contrast to the benign peptic ulcer, the edges of this lesion are raised and firm. Note the atrophy of the surrounding mucosa (*left of ulceration*).

O padrão de câncer intestinal forma túbulos infiltrativos



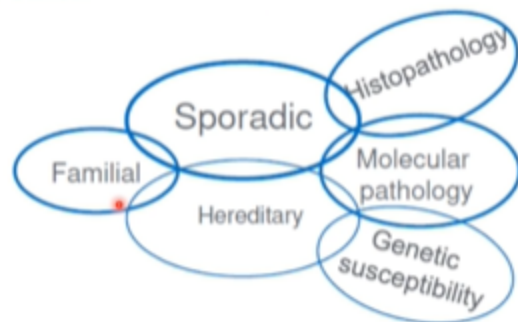
**Figure 3** Effect of preoperative chemotherapy. No mass is seen but there is mucosal irregularity and fibrosis.

Carcinoma gástrico avançado: prognóstico variável de acordo com vários parâmetros distintos

### Infiltração:

- gânglios (metástases),
- peritônio (carcinoma peritoneal - se aplica para o carcinoma gástrico difuso de Laurell. Pode ocorrer em: pâncreas, endométrio, ovário, cólon-retos)
- e a distância
  - ovários (tumor de krukemberg - qualquer tumor do TGI)

### Gastric Cancer




(principalmente estômago e colon-retos. Originariamente foi descrito como uma metástase ovariana bilateral por um carcinoma difuso gástrico. De qualquer forma o tumor de krukemberg representa no ovário metástase oriunda de outro órgão do TGI)

- pulmões, fígado e ossos

## Carcinoma peritoneal

Disseminação peritoneal de carcinomas (geralmente do aparelho digestivo) com múltiplos implantes na serosa das alças intestinais.

Gene	Alteration	“Glandular”	“Discohesive”
<b>APC</b>	LOH, mutations	30-40%	< 2%
<b>PTEN</b>	LOH, mutations	20-30%	
<b>TP53</b>	LOH, mutations	25-40%	0-21%
<b>CDH1</b>	LOH, mutations, hypermethylation	—	> 50%
<b>DCC</b>	LOH	60%	< 1%
<b>KRAS</b>	Mutations	1-28%	< 1%
<b>CTNNB1(beta-catenin)</b>	Mutations	17-27%	
<b>MYC (cMYC)</b>	Overexpression	40-45%	
<b>BCL2</b>	Overexpression	—	10-30%
<b>Cyclin E</b>	Overexpression	15-20%	
<b>ERBB2</b>	Amplification	9-15%	< 1%
<b>FGFR2 (K-SAM)</b>	Amplification	—	35% <sup>b</sup>
<b>MET (c-MET)</b>	Amplification	20-40%	
<b>RB1</b>	Reduced expression	—	30%
<b>CDKN1B (p27Kip1)</b>	Reduced expression	40-50%	



# Genetic & Molecular Classifications of GC

Drug Responsive Gastric Cancer Subtypes.  
"Singapore-Duke" study  
(Lei et al. Gastroenterology.2013)

## PROLIFERATIVE

- High number of TP53 mutations

LAUREN  
INTESTINAL

## METABOLIC

- Low TP53 mutations
- Expression of genes characteristic of normal gastric mucosa

No histologic correlate

5-FU+ Surgery

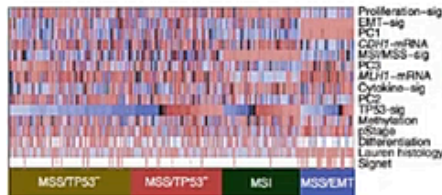
## MESENCHYMAL

- Low TP53 mutations
- Low level of CDH1 (E-Cadherin)

LAUREN  
DIFFUSE

PI3K-AKT-Mtor  
Inhibitors

Molecular analysis of gastric cancer identifies  
subtypes associated with distinct clinical outcomes.  
(Cristescu R. et al. Nature Medicine.2015)



Proliferation-sig  
EMT-sig  
PC1  
CDH1-mRNA  
MSS/MSI-sig  
PC2  
MLH1-mRNA  
Cytokine-sig  
PC2  
TP53-sig  
Methylation  
(stage)  
Differentiation  
Lauren histology  
Signet

ACRG gastric  
300 tumors

MSI  
68 tumors

MSS  
232 tumors

MSS/EMT  
46 tumors

MSS/epithelial  
186 tumors

MSS/TP53+  
79 tumors

MSS/TP53-  
107 tumors

"THE CANCER GENOME ATLAS (TCGA)"  
(Bass et al. Nature.2014)



CIN

- Intestinal histology
- TP53 mutations

EBV

- EBV-CIMP
- PIK3CA mutations
- PD-L1/2 expression

MSI

- Gastric-CIMP
- MLH1 silencing

GS

- Diffuse histology
- CDH1, RHOA mutations

CIN: Chromosomal instability  
GS: Genomically stable

## Histological classifications of gastric cancer



WHO, 5th edition

Laurén (1965)	Nakamura (1968)	JGCA (2017)	WHO (2018)
Intestinal	Differentiated	Papillary: pap Tubular 1, well-differentiated: tub1 Tubular 2, moderately-differentiated: tub2	Papillary Tubular, well-differentiated Tubular, moderately-differentiated
Indeterminate	Undifferentiated	Poorly 1 (solid type): por 1	Tubular, poorly-differentiated (solid)
Diffuse	Undifferentiated	Signet ring cell carcinoma (SRC): sig Poorly 2 (non-solid type): por2	Poorly cohesive, SRC type Poorly cohesive, NOS
Intestinal/diffuse/indeterminate	Differentiated/ Undifferentiated	Mucinous	Mucinous
Mixed		Description according to the proportion (e.g. por2>sig>tub2)	Mixed
Not defined	Not defined	<b>Special type:</b> Adenosquamous carcinoma Squamous cell carcinoma Undifferentiated carcinoma Carcinoma with lymphoid stroma Hepatoid adenocarcinoma Adenocarcinoma with enteroblastic differentiation Adenocarcinoma of fundic gland type	<b>Histological variants:</b> Adenosquamous carcinoma Squamous cell carcinoma Undifferentiated carcinoma Carcinoma with lymphoid stroma Hepatoid carcinoma Adenocarcinoma with enteroblastic differentiation Adenocarcinoma of fundic gland type Micropapillary adenocarcinoma

\*JGCA, Japanese Gastric Cancer Association (978-4-307-20375-3). \*\*Table prepared in collaboration with Prof. Ryoji Kushima, Japan

### Molecular Features of Gastric Cancer

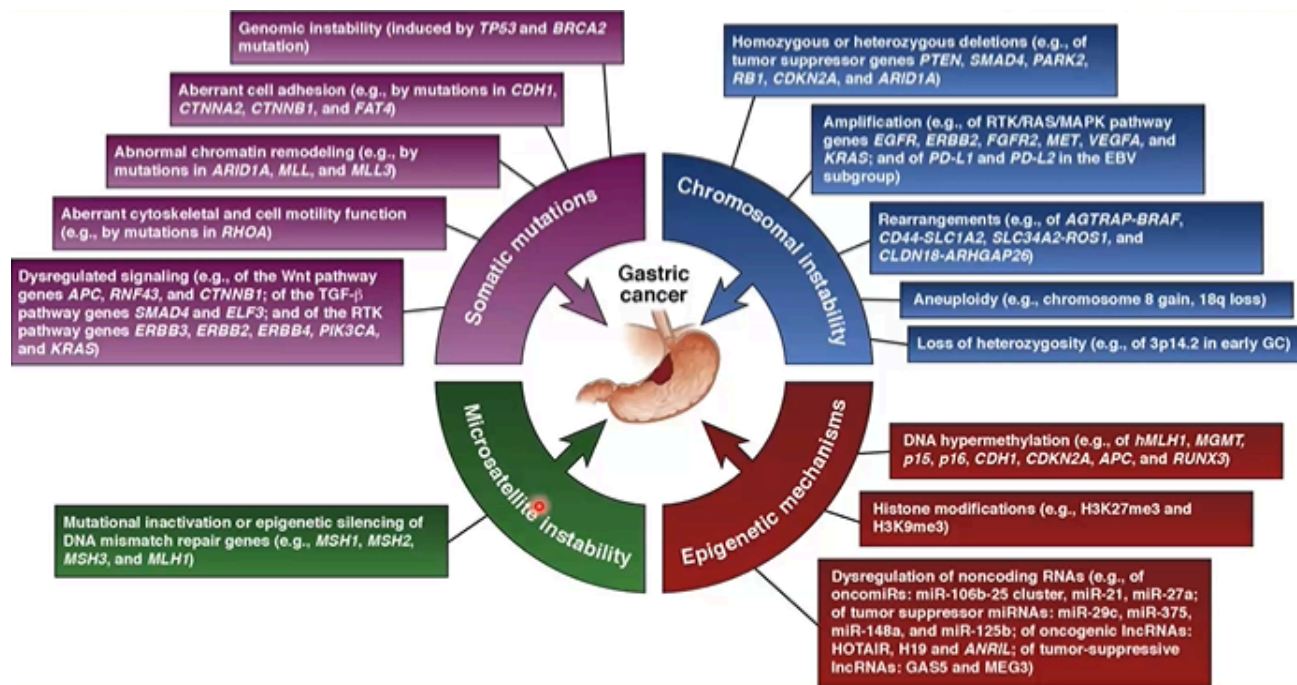
Gastroenterol Res. 2019;12(6):275-282

**Table 1.** Intrinsic Subtypes

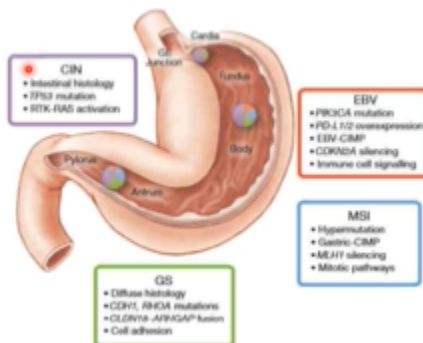
	G-INT GC	G-DIF GC
Histology	Intestinal histology (91/133)	Diffuse histology (64/107)
Molecular alterations	Genes up-regulated were related to carbohydrate and protein metabolism ( <i>FUT2</i> ) and cell adhesion ( <i>LGALS4</i> , <i>CDH17</i> )	Cell proliferation ( <i>AURKB</i> ) and fatty acid metabolism ( <i>ELOVL5</i> ) functional annotations were enriched
Treatment reaction	<i>In vitro</i> study, G-INT cell lines were sensitive to 5-FU and oxaliplatin  Patients with G-INT tumors may derive benefit from adjuvant 5-FU-based therapy	<i>In vitro</i> study, G-DIF cell lines were more sensitive to cisplatin
Prognosis	Superior overall survival	Poor

G-INT: genomic intestinal; G-DIF: genomic diffuse; GC: gastric cancer; AURKB: aurora kinase B; CDH17: cadherin 17; ELOVL5: ELOVL family member 5; FUT2: fucosyltransferase 2; LGALS4: lectin; 5-FU: 5-fluorouracil.

Moderna visão dos cânceres gástricos



## Molecular classification of gastric cancer (TCGA)



### ARTICLE

#### Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma

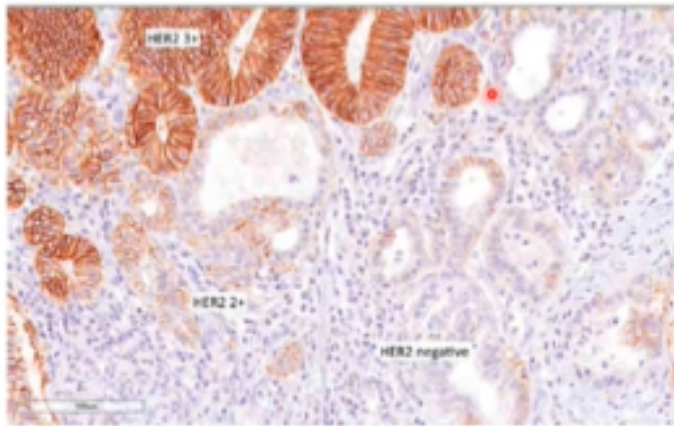
The Cancer Genome Atlas (TCGA) project; Nature 2014

The Cancer Genome Atlas (TCGA) project; Nature 2014

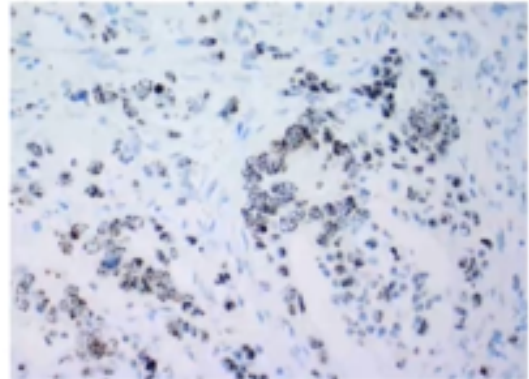
Câncer gástrico mais comum: carcinoma gástrico

## Evaluation of HER2 status

Immunohistochemistry



In situ hybridization



Limite plástica: associada ao carcinoma gástrico difuso (não provoca sintomatologia clínica). Quando envolve todo o estômago é chamado de limite plástica.

25 de maio de 2021

### Linfoma gástrico

Originário de tecido linfóide da mucosa gástrica (Linfoma Tipo Malt), associado fortemente com H.pylori (92-98%) e regressão com tratamento é alto (67-84%), principalmente com antibioticoterapia.

Por natureza, o linfoma é uma neoplasia maligna, que ocorre predominantemente em linfonodos. São tumores chamados nodais. No entanto, existe uma categoria de Linfoma não Holdings chamados de extranodais.

No estômago, existe os extranodais que são na sua grande maioria não Holdings (linfoma B). O helicobacter tem uma forte associação com os linfomas gástricos. Boa parte dos linfomas MALT regredem e até desaparecem com tratamento antitumoral.

No estômago esse tipo representa 2 a 5% dos tumores malignos; no trato digestivo, é o linfoma mais comum, em 70% dos casos.

Os linfomas de modo geral não são tratados por cirurgias removedoras, por serem sistêmicos, mas sim com quimioterapia.



As manifestações clínicas são inespecíficas; as mais frequentes são dor abdominal, perda de peso, náuseas, vômitos e anorexia. Em 20% dos casos, o tumor ulcera e causa hemorragia.

Em muitos casos a mucosa gástrica torna-se hipertrófica e surge espessamento irregular das pregas, que podem tornar-se evidentes ao exame radiográfico. Outras vezes, a lesão tem aspecto infiltrativo, com formação de úlceras irregulares, solitárias ou múltiplas, ou erosões superficiais. Em outros casos, o tumor apresenta-se como nódulos que deformam o pregueamento da mucosa e infiltram-se na parede, espessando-a, o que ocorre principalmente em linfomas de alto grau. Endoscopia digestiva alta com biópsias é o método mais apropriado para o diagnóstico. Por definição, todos são malignos.

### *Tumores neuroendócrinos (NETs)*

São tumores derivados de células neuroendócrinas do epitélio gástrico, que podem aparecer em qualquer local do TGI e também na mucosa gástrica.

Separado em 2 grupos por uma classificação por contagem de mitoses e Ki67 por imuno-histoquímica. Quanto mais mitose maior a chance de ser um carcinoma neuroendócrino = NET e NEC (carcinoma neuroendócrino). De acordo com aspectos morfológicos de largo espectro e grande variabilidade: carcinóides – indolentes e carcinomas neuroendócrinos de alto grau.

### *Neoplasia neuroendócrina (NEN)*

WHO 2019 (NEN): NET (tumores neuroendócrinos) e NEC (carcinomas neuroendócrinos)

Classificação histológica baseada em 2 critérios: contagem de mitoses no HE e Ki 67 por imunohistoquímica

Aspectos morfológicos/prognósticos de largo espectro e grande variabilidade: carcinóides (indolentes) e carcinomas neuroendócrinos de alto grau (alta agressividade)

Quanto mais mitose, começa a surgir carcinomas neuroendócrinos. Há grande espectro de neoplasias e grande variedade de desfechos.

Quando há dúvida se é um carcinoma, um carcinóide ou um linfoma ou qualquer linhagem diferente (histogênese), utiliza-se alguns marcadores histoquímicos, por exemplo na foto abaixo. Na imagem vemos uma mucosa gástrica que tem uma proliferação positiva em marrom, que indicam marcação de neoplasias neuroendócrinas em geral. Possui infiltração, nasce na mucosa e infiltra a submucosa, o que indica não ser uma neoplasia muito tranquila. Essas neoplasias no estômago são frequentemente polipóides.



Graus de neoplasias neuroendócrinas (WHO 2019)

Grau	Diferenciação	Contagem de mitoses/Ki 67
1 (baixo) - NET	Bem diferenciado	<2 mitoses/10 HPF <3% índice Ki 67
2 (Intermediário) - NET	Bem diferenciado	2-20 mitoses/10 HPF 3-20% índice Ki 67
3 (alto) - NET	Bem diferenciado	>20 mitoses/10 HPF >20% índice Ki 67
Carcinoma neuroendócrino (NEC)	Poucamente diferenciado Pequena célula (SCNEC) Grande célula (LCNEC)	>20 mitoses/10 HPF >20% índice Ki 67

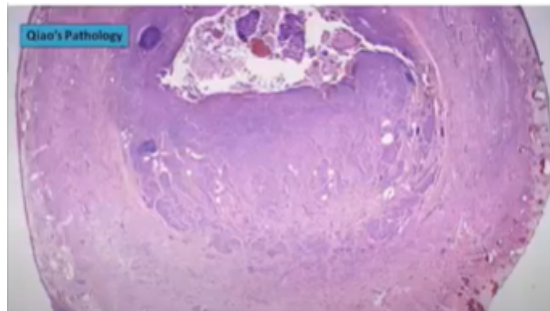
Neoplasia mista neuro endócrina não-neuroendócrina (MiNEN) - veja dentro feocromocitoma e paraganglioma usam o sistema GAPP para classificação - Veja dentro

Ki 67: marcador de proliferação celular/divisão mitótica. Habitualmente a histologia destes NETs são variáveis. Tumores de grandes e pequenas células não são diferenciados pelo CAI 67

Table 1. WHO 2019 classification for gastroenteropancreatic NENs <sup>9</sup>			
Morphology	Grade	Mitotic count (2 mm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	Ki-67 Index (%) <sup>b</sup>
Well-differentiated NETs	G1	<2	<3
Well-differentiated NETs	G2	2–20	3–20
Well-differentiated NETs	G3	>20	>20
Poorly-differentiated NECs	G3	>20	>20
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Small-cell</li> <li>• Large-cell</li> </ul>			
MINEN			
Tumour-like lesions			

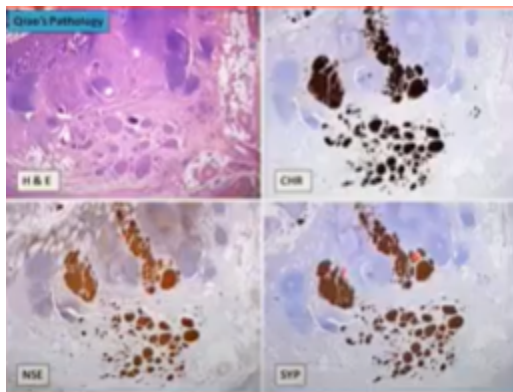
**Table 2.** Classification and grading criteria for neuroendocrine neoplasms (NENs) of the GI tract and hepatopancreatobiliary organs

Terminology	Differentiation	Grade	Mitotic rate* (mitoses/2 mm <sup>2</sup> )	Ki-67 index*
NET, G1	Well differentiated	Low	<2	<3%
NET, G2		Intermediate	2–20	3–20%
NET, G3		High	>20	>20%
NEC, small-cell type (SCNEC)	Poorly differentiated	High <sup>†</sup>	>20	>20%
NEC, large-cell type (LCNEC)			>20	>20%
MINEN	Well or poorly differentiated <sup>‡</sup>	Variable <sup>‡</sup>	Variable <sup>‡</sup>	Variable <sup>‡</sup>



Carcinoma

neuroendócrino do apêndice bem diferenciado, NET G1. O NET G3 tem uma histologia bem diferenciada também.



Marcação de células neuroendócrinas

Exemplo de NET GRAU 3 - marcação pelo Ki 67 +20%

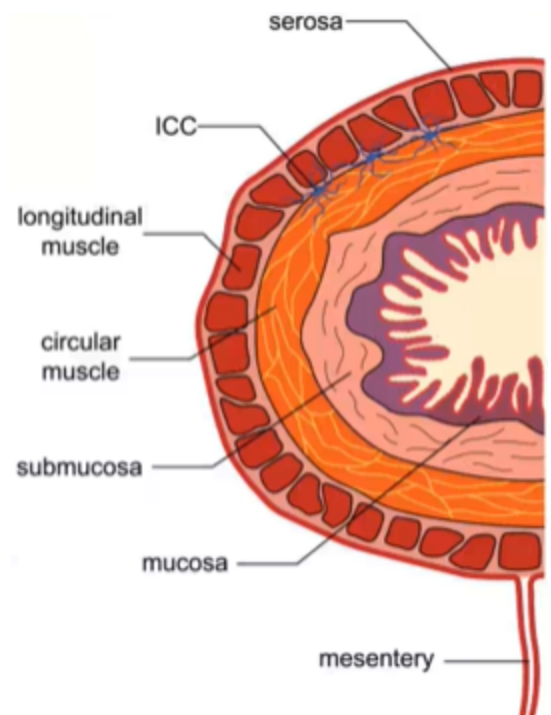
### Tumores músculo liso

Leiomioma e leiomiossarcoma são tumores de exclusão, pois há outro tumor que imitam-nos, o GIST.

### Tumores de histogênese controversa

GIST: "GastroIntestinal Stromal Tumor" (Tumor estromal gastrointestinal). Uma das primeiras neoplasias a ter classificação molecular. São tumores estromais, não são tumores de m.liso, isso porque, pela imuno-histoquímica não tem linhagem de células musculares. Grande grupo de neoplasias de comportamento espectral, variável com histologia. Acontece em vários pontos diferentes do TGI.

- Possuem um índice mitótico baixo e apresentam falta de pleomorfismo, além de outras características que sugerem malignidade.
- O risco de que essas proliferações benignas tornem-se um GIST é estimado em um a cada 2.000. Entre 75% e 80% de todos os GISTs possuem mutações oncogênicas de ganho de função no receptor tirosina-cinase KIT. Tanto as mutações germinativas quanto as esporádicas resultam em receptores de tirosina-cinase de PDGFRA ou KIT constitutivamente ativos e produzem sinais intracelulares que promovem a proliferação e a sobrevivência das células tumorais. mais comuns são as mutações que ocorrem em genes que codificam os componentes do complexo da succinato-desidrogenase mitocondrial. Essas mutações, as quais causam perda da função SDH, são comumente herdadas na germinação e conferem um aumento no risco de TEGI e paraganglioma (síndrome





de Carney-Stratakis — não confundir com a tríade de Carney), com a segunda cópia do gene afetado tendo sofrido mutação ou sendo perdida no tumor. Pode haver GISTs sem ligação direta com a parede abdominal, mas é raro, e podem ser múltiplos e reentrantes.

- Os GISTs gástricos primários podem ser bem grandes, com até 30 cm de diâmetro. Eles geralmente formam uma massa carnosa, bem circunscrita e solitária, coberta por uma mucosa intacta ou ulcerada, mas também podem se projetar para fora, em direção à serosa. O corte da superfície exibe um aspecto em espiral. As metástases podem tomar forma de múltiplos nódulos serosos por toda a cavidade peritoneal ou como um ou mais nódulos no fígado; a disseminação para fora do abdome é incomum, mas pode ocorrer.
- Os GISTs compostos de células delgadas e alongadas são classificados como tipo celular fusiforme, enquanto os tumores dominados por células aparentemente epiteliais são chamados de tipo epitelióide. Misturas dos dois padrões também ocorrem. O marcador de diagnósticos mais útil é o KIT, o qual é detectável em células de Cajal e em 95% dos GISTs gástricos, através das colorações imuno-histoquímicas.
- Temos GISTs gástricos, duodenais, jejunoileais e retais. Um dos maiores problemas são as diversas facetas, fenótipos diferentes.
- O diagnóstico então é feito por imuno-histoquímica e molecular. Não é exclusivo de adultos! Acontece em faixas pediátricas

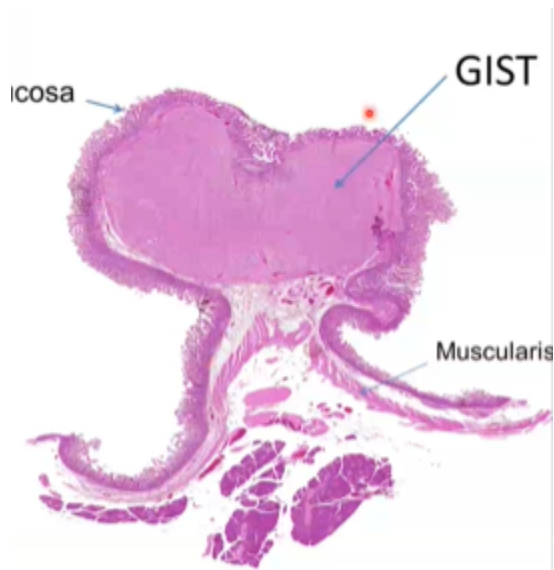
Em azul: a célula intersticial de Karral (conhecida como o marcapasso do peristaltismo do TGI). Ficam na parede gástrica.

OBS.: Se tenho tumor de mucosa (ou seja, carcinoma), ele pode crescer para mucosa, fazer vegetação e obstruir intestino ou estômago. Diferindo dos Leiomiossarcoma ou Leiomioma, que são tumores de parede, podendo crescer para obstrução de luz ou para fora, ou seja, fazendo protrusão de massa tumoral não alterando a luz, tendo sintomatologia mais tardia.

Esses tumores são de parede intestinal!



Endoscopia digestiva que mostra uma massa tumoral polipóide na luz gástrica, que deixa a mucosa preservada.



Lesão obstrutiva no intestino delgado.



Tumor nodular, pequeno, bem delimitado.

© 2007 Elsevier Ltd. Fletcher: Diagnostic Histopathology of Tumors

## GIST Sites

<b>Stomach</b>	<b>50-60%</b>
<b>Small bowel</b>	<b>20-30%</b>
<b>Large bowel</b>	<b>10%</b>
<b>Esophagus</b>	<b>5%</b>
<b>Mesentery, omentum, retroperitoneum</b>	<b>Rare</b>

Crítérios de malignidade: tamanho do tumor e número de mitoses por campo microscópico, todos são malignos!

## BENIGNO X MALIGNO

Table 2

### Modified Criteria for Estimation of Malignant Potential of GIST

#### National Institutes of Health

#### **Very Low-Risk**

< 2 cm, < 5/50 HPF

#### **Low-Risk**

2–5 cm, < 5/50 HPF

#### **Intermediate-Risk**

< 5 cm, > 5/50 HPF

5–10 cm, any mitosis

#### **High-Risk**

> 5, > 5/50 HPF

> 10 cm, any mitosis

> 10/50 HPF, any size

#### Modified

#### **Risk Level I**

< 5 cm, < 5/50 HPF

#### **Risk Level II**

< 5 cm, < 6–10/50 HPF

5–10 cm, < 5/50 HPF

#### **Risk Level III**

< 5 cm, > 10/50 HPF

5–10 cm, < 6–10/50 HPF

> 10 cm, < 5/50 HPF

#### **Risk Level IV**

> 5 cm, > 10/50 HPF

GIST = gastrointestinal stromal tumor; HPF = high-power field.

Based on data from Huang et al.[17]

Table 1. Guidelines for Risk Assessment of Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)

Tumor Parameters		Risk of Progressive Disease <sup>a</sup> (%)			
Mitotic Rate	Size	Gastric	Duodenum	Jejunum/Ileum	Rectum
≤5 per 5 mm <sup>2</sup>	≤2 cm	None (0%)	None (0%)	None (0%)	None (0%)
	>2 - ≤5 cm	Very low (1.9%)	Low (8.3%)	Low (4.3%)	Low (8.5%)
	>5 - ≤10 cm	Low (3.6%)	(Insufficient data)	Moderate (24%)	(Insufficient data)
	>10 cm	Moderate (10%)	High (34%)	High (52%)	High (57%)
>5 per 5 mm <sup>2</sup>	≤2 cm	None <sup>ab</sup>	(Insufficient data)	High <sup>ab</sup>	High (54%)
	>2 - ≤5 cm	Moderate (16%)	High (50%)	High (73%)	High (52%)
	>5 - ≤10 cm	High (55%)	(Insufficient data)	High (85%)	(Insufficient data)
	>10 cm	High (86%)	High (86%)	High (90%)	High (71%)

GIST - Benigno x Maligno

Principais critérios:

1. Tamanho do tumor (<2cm, 2-5cm, 5-10cm e >10 cm)
2. Número de mitoses por campo microscópico de 5mm<sup>2</sup> (≥ 5/5mm<sup>2</sup> e <5/5mm<sup>2</sup>)

**Diagnóstico = imunohistoquímica**


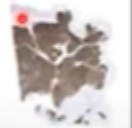





H&E	CD117 (KIT)	CD34	Smooth muscle actin	S100 protein	Desmin	Pan-keratin
	95%	70%	30%	5%	2%	<1%
						
	+	+	+	+	+	+

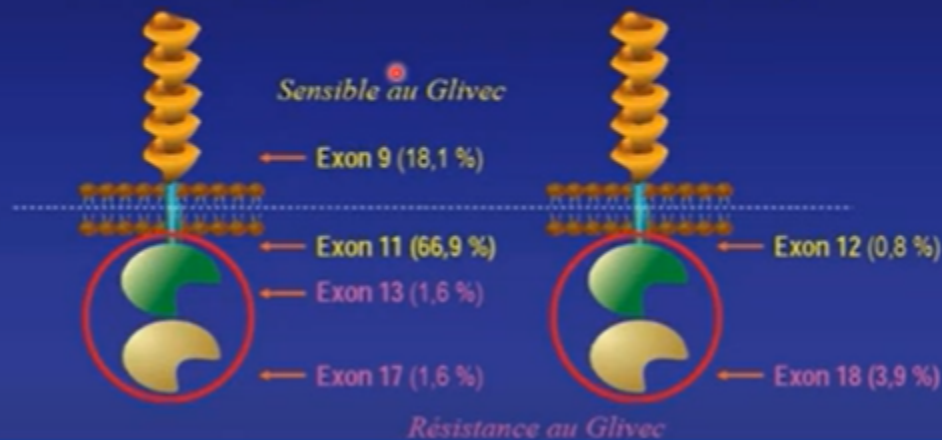
Fig. 6. The most common immunohistochemical pattern for GIST is diffuse reactivity for KIT (CD117) and CD34. SMA can be reactive, but desmin, S-100 protein and pan-cytokeratin are usually uniformly negative (1×). Percentages of immunoreactivity for each of these markers are listed above.



- Intérêts diagnostique (GIST CD117-) et prédictif de réponse

**KIT (85%)**

**PDGFR $\alpha$  (5%)**



**Table 1. Molecular Classification of GISTs**

Genetic type	Relative Frequency	Anatomic Distribution	Familial Examples
<b>KIT Mutation</b>	80%		
Exon 8	Rare	Small bowel	1 Family
Exon 9	10%	Small bowel, colon	None
Exon 11	67%	All sites	Several families
Exon 13	1%	All sites	2 Families
Exon 17	1%	All sites	2 Families
<b>PDGFR<math>\alpha</math> Mutation</b>	5-8%		
Exon 12	1%	All sites	1 Family
Exon 14	<1%	Stomach	None
Exon 18 D842V	5%	Stomach, mesentery, omentum	None
Exon 18 other	1%	All sites	1 Family
Wild-type	12-15% Adult > 90% Pediatric GIST	All sites	None
Carney triad-related	Rare	Stomach	Not inherited
NF1-related	Rare	Small bowel	Numerous

**Table 1. Prevalence of genetic subtypes of clinically significant gastric gastrointestinal stromal tumour**

Mutation	Prevalence	Notes
<b>KIT</b>	75%	
Exon 9	2%	More common in small intestinal GIST
Exon 11	72%	
Exon 13	<1%	More common in small intestinal GIST
Exon 17	<1%	More common in small intestinal GIST
<b>PDGFR<math>\alpha</math></b>	10%	Nearly all occur in stomach
Exon 12	2%	
Exon 14	1%	
Exon 18	7%	Most commonly D842V New targeted therapy: avapritinib
SDH deficiency	10%	Nearly all occur in stomach
SDH inactivating mutation	~8.5%	
SDHB, SDHC, SDHD inactivating mutations	~8%	Associated with Carney-Stratakis syndrome
SDHC promoter hypermethylation	~8.5%	Associated with Carney triad
Uncommon gastric GIST subtypes	<5%	
BRAF V600E	< 1%	
FGFR3 rearrangement	< 1%	
AP1 bi-allelic inactivation	< 1%	Only rarely occur in stomach, most occur in small intestine
ECFR mutations	< 1%	

GIST, Gastrointestinal stromal tumour; SDH, Succinate dehydrogenase.

<b>Table 1. Treatment in Localized and Advanced Phase of the Different Molecular Subtypes of GIST</b>		
	<b>Adjuvant Phase</b>	<b>Metastatic Phase</b>
KIT Exon 11	Imatinib 400mg/d	Imatinib 400mg/d
KIT Exon 9	Imatinib 400mg/d	Imatinib 800mg/d
KIT other sites	Imatinib 400mg/d	Imatinib 400mg/d*
PDGFRA D842V	No imatinib	No imatinib
PDGFRA non D842V	Imatinib 400mg/d	Imatinib 400mg/d
NF1	No concensus*	Imatinib 400mg/d**
BRAF	No concensus*	Imatinib 400mg/d**
K-Ras/N-Ras	No concensus*	Imatinib 400mg/d**
SDHB or C	No concensus*	Imatinib 400mg/d**
IGF1R overexpression	No concensus*	Imatinib 400mg/d**
*, no consensus on the utility of adjuvant imatinib was reached in the 2012 meeting on ESMO sarcoma and GIST guidelines; **, the activity of imatinib in these subsets is not precisely established.		

Diversos outros tumores gástricos...

**Cólon**



fístula perianal

## Colite

Por que não colite?

- |                                 |                        |
|---------------------------------|------------------------|
| • ulcerative colitis            | • drug-induced colitis |
| • Crohn's colitis               | • eosinophilic colitis |
| • infective colitis             | • microscopic colitis  |
| • self-limiting colitis         | • lymphocytic colitis  |
| • pseudomembranous colitis      | • collagenous colitis  |
| • antibiotic-associated colitis | • phlegmonous colitis  |
| • diversion colitis             | • focal active colitis |
| • diverticular colitis          | • transient colitis    |
| • segmental colitis             | • necrotising colitis  |
| • crescentic colitis            | • radiation colitis    |
| • secondary colitis             | • ischaemic colitis    |
| • obstructive colitis           | • neutropaenic colitis |
| • minimal change colitis        | • haemorrhagic colitis |

Causas

Infecção (viral, bacteriana, fúngica e parasitária), toxicidade (drogas), alergia, isquemia, radiação, doença graft-vs-host e idiopática

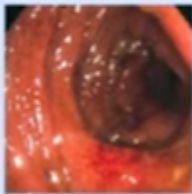
Caso

- patient sued hospital for damages because of erroneous diagnosis and treatment
- case settled out of court with lawyers accepting the joint analysis of the plaintiff's gastroenterologist & pathologist that a combination of clinical and pathological factors led to the erroneous designation of ulcerative colitis and inappropriate treatment thereof
- Biopsy report summary:  
*Colonic biopsies - Mild active chronic colitis*
- settled out of court - young patient, severe complications of total colectomy, incapable of active employment, etc, etc

## The pathologist reporting CIBD

### Perfect world

download endoscopy report and images



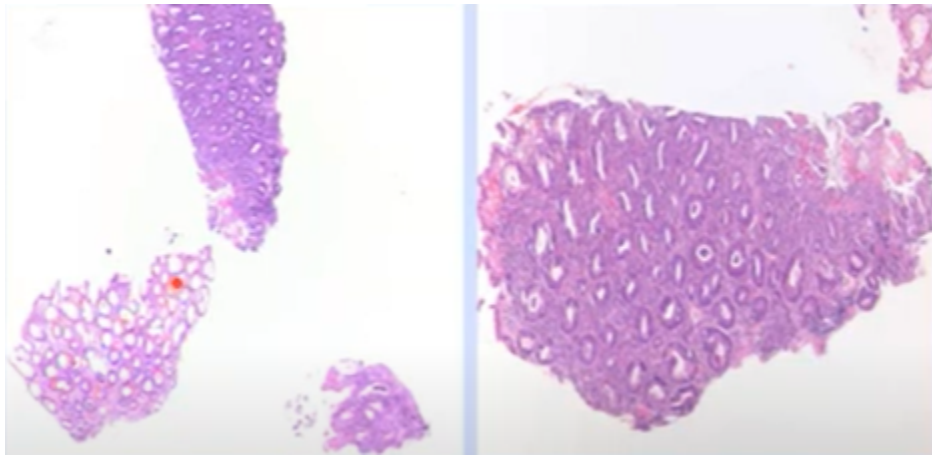
full knowledge of site & distribution of generous biopsies, with diagnostic features

### Real world

Clinical information: ? colitis

two (if you're lucky) scrappy biopsies, from unknown sites, without specific features





### Case 1: report at the time

Histological examination shows rectal mucosa with variable inflammation in the three submitted biopsies. One biopsy is intensely inflamed, with sloughing superficial ulceration and neutrophil exudation. The crypt pattern is quite regular, but goblet cells are almost entirely lost and there are intense regenerative changes. The lamina propria contains a dense mixed inflammatory infiltrate with multiple foci of neutrophils. A second biopsy shows more crypt irregularity but there is some retention of goblet cells and a less intense inflammatory infiltrate. The third biopsy shows variable goblet cell depletion and only limited inflammation, with no active cryptitis. Granulomatous lesions are not identified in any of these biopsies, but, although the appearances are not diagnostically specific, the features are certainly consistent with Crohn's disease.

**RECTAL MUCOSA - ACTIVE CHRONIC INFLAMMATION; FEATURES CONSISTENT WITH CROHN'S DISEASE**

## IBS vs. IBD

The two conditions are both gut-related and can cause serious symptoms, but they are very different.

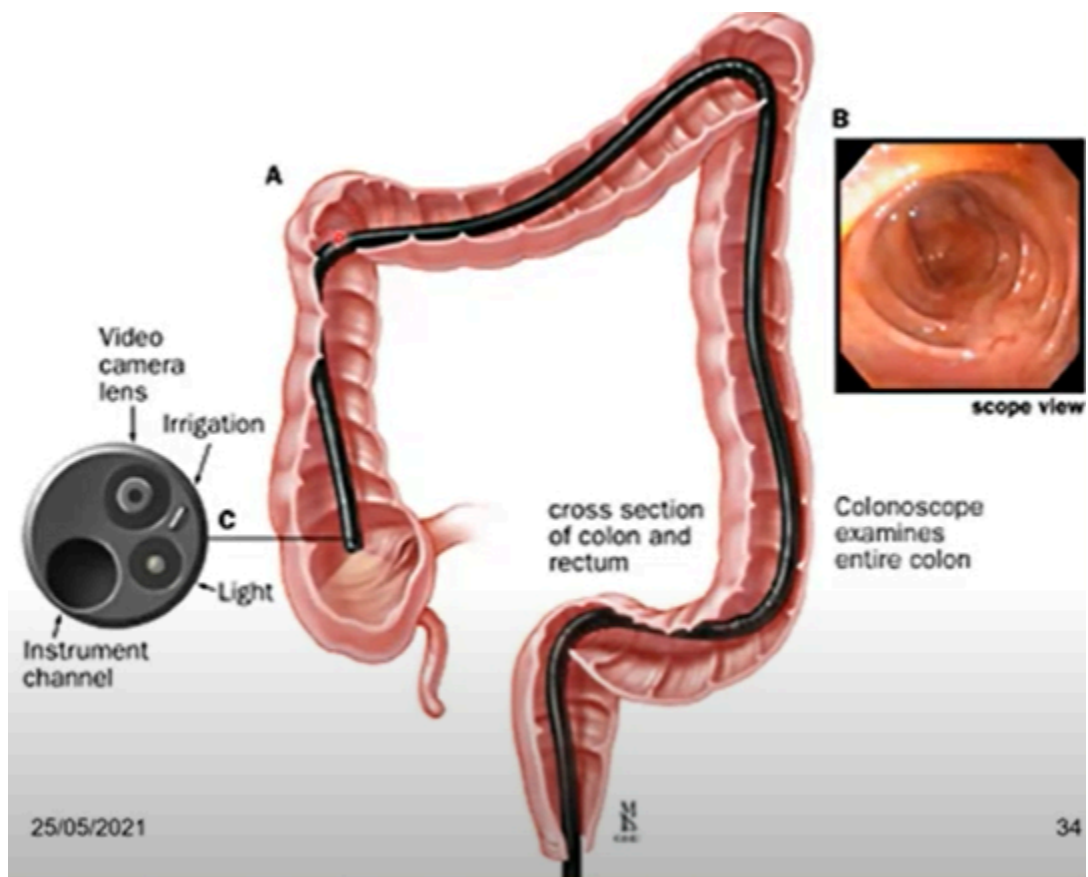


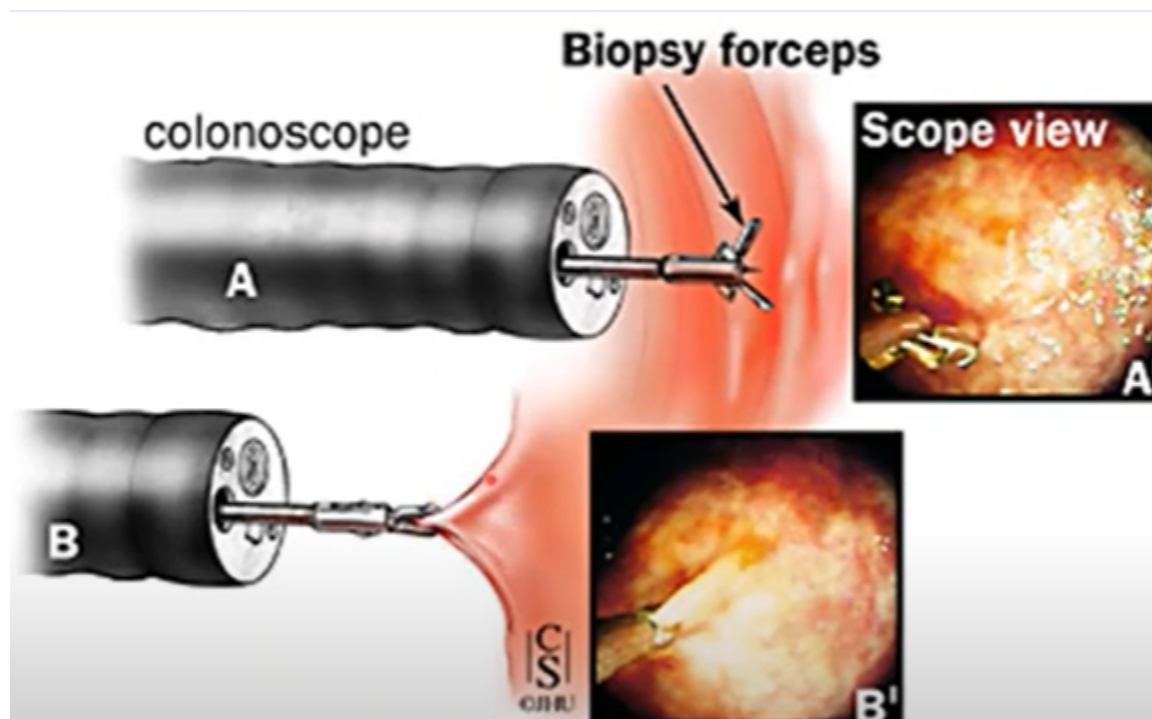
Doença inflamatória idiopática de Bowel (IBD)

- **Incidence:** 1-2 million Americans
- **Frequent in Jews (Ashkenazi)**
- **Genetic predisposition:**  
1<sup>st</sup> degree family members 30-100 times; twin studies
- **Candidate genes on chromosomes 12 and 16**
- **Interaction of epithelial factors (trefoil factors) and immune system factors (interleukins, IFN-gamma, TNF)**

Doença intestinal crônica recorrente, etiologia desconhecida, períodos de exacerbações, períodos de remissão e diarreia aquosa

Importante: Colonoscopia. Biópsia. Exame anatomo-patológico





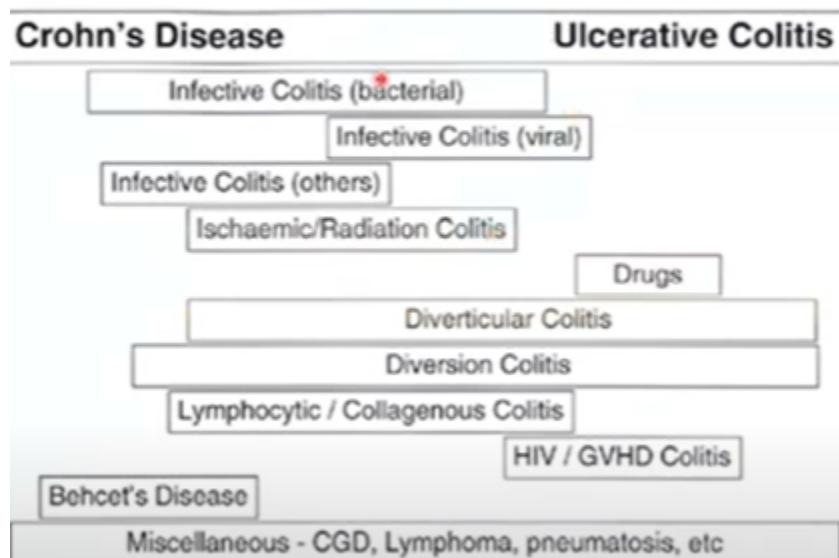
## Anatomia do cólon







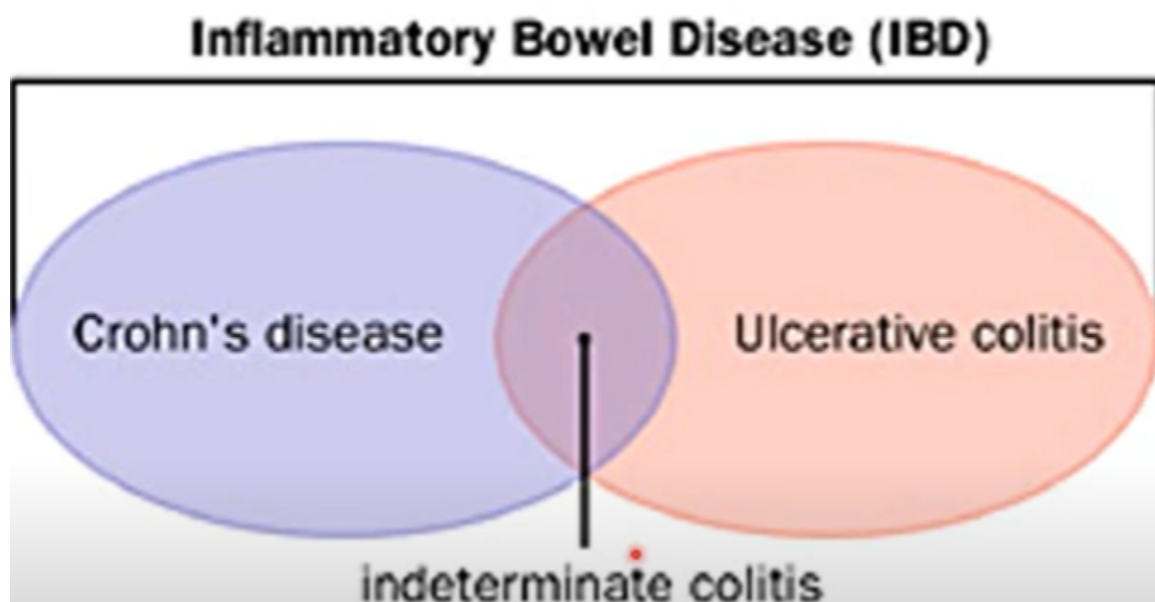
## The histopathological spectrum of CIBD

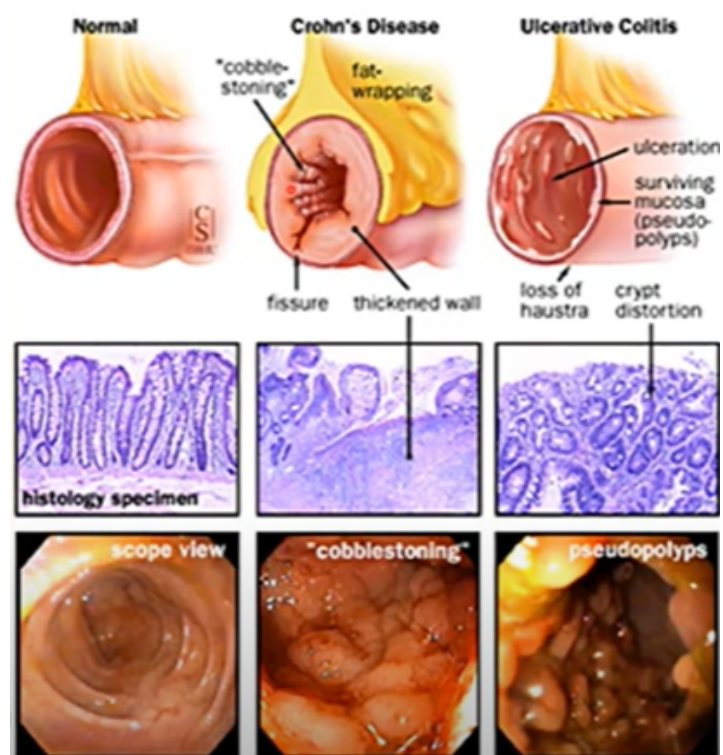
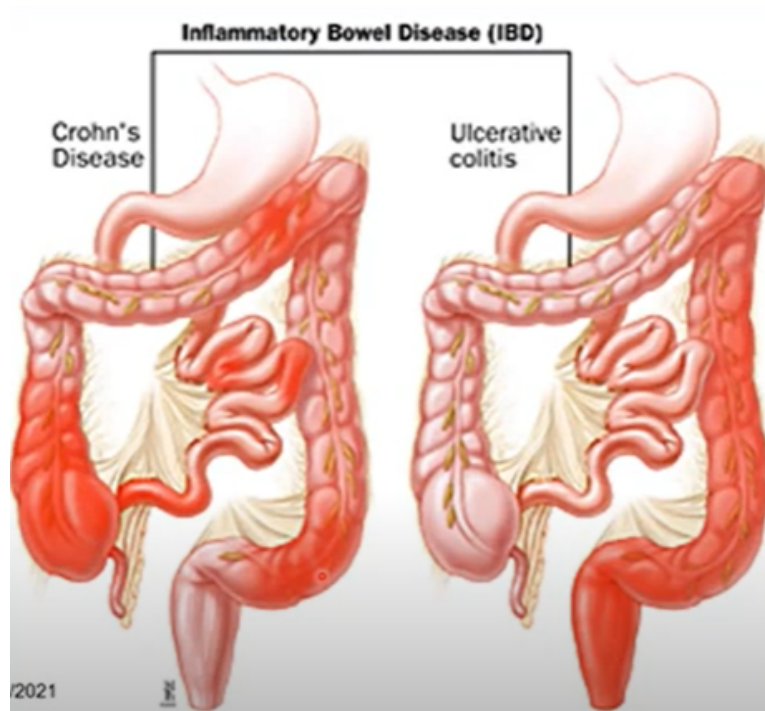


IBD - Differential Diagnosis		
	Acute Infections	IBD
Duration symptoms	<2 weeks	>4 weeks
Onset of symptoms	abrupt	insidious
Platelets	normal	>450,000
Hct	normal	low
Biopsy	neutrophils predominate	mixed infiltrate, abnormal crypt architecture, ↑ lymphoid aggregates, basal plasmacytosis

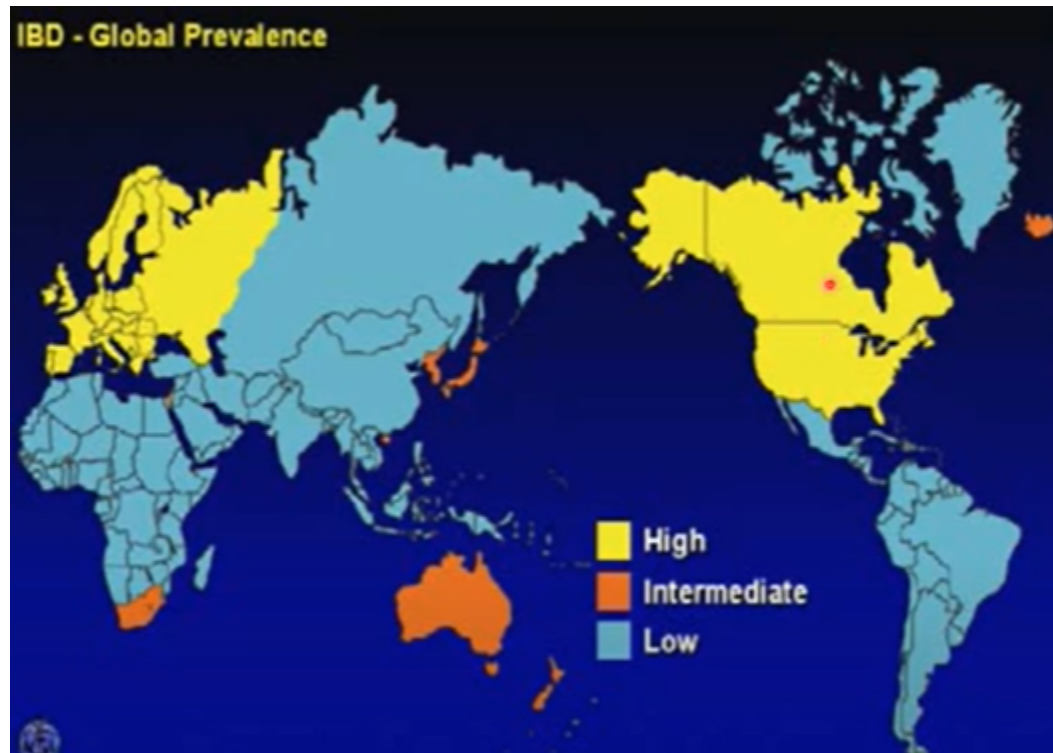
Doença inflamatória intestinal (DII)

Retocolite ulcerativa e doença de crohn

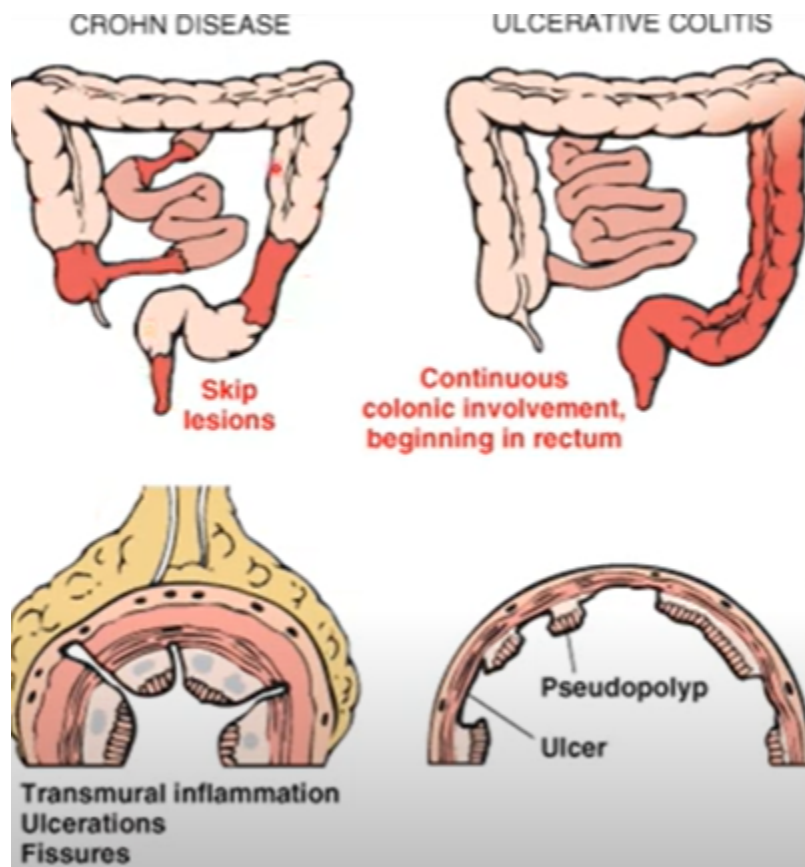




Câncer colorretal mais comum em RCUI que em DC

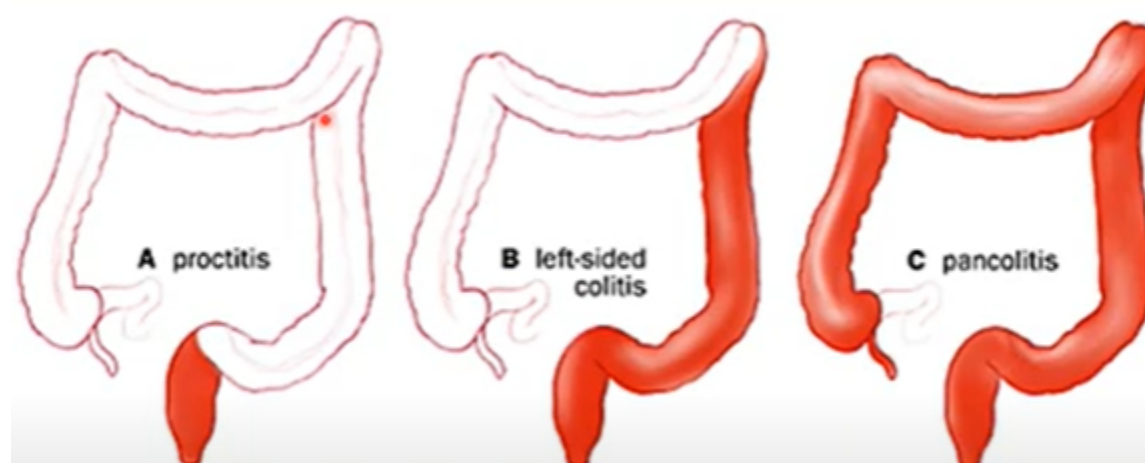






**Clinical, Endoscopic, Histological and Radiological Findings in Patients with Inflammatory Conditions of the Colon**

	Ulcerative Colitis	Crohn's Disease	Collagenous Colitis	Ischemic Disease	Infectious Colitis
Age	20-30 and 50+	15-35	50+	60+	Any age
Diarrhea	In most	Very frequent	In most	Occasional	In most
Bleeding	Very frequent	May occur	None	Occurs	Frequent
Mucus	Frequent	Occurs	Variable	Occurs	Frequent
Pain	Variable	Frequent	Variable	Frequent	Frequent
Anal lesions	Occasional	Common	None		
Scope appearance	Mucosa inflamed w/edema, Contact bleeding, Mucopus, Ulceration	Mucosa inflamed or normal, +/- aphous ulcers	Lamina propria normal or inflamed, Intestinal secretions	Normal mucosa for up to 12-15 cm, then edematous, Hemorrhagic, Friable, Ulcerated	Erythema, Ulceration, Hemorrhage, Inflamed mucosa, Proctitis, Diffuse inflammation
Histology	Mucosal inflammation, Goblet cell depletion, Crypt abscess, Superficial ulceration	Transmural inflammation, Deep ulceration, Fissuring, Granuloma, Patchy involvement	Int. epithelial lymphocytes, Subepithelial collagen band > 10 µm thick	Hemosiderin deposition, Superficial hemorrhagic necrosis, Crypt ghost	Fecal leukocytes, Crypt architecture intact, Necrosis with granulomas
Barium contrast studies	Rectal involvement w/edema, Superficial ulceration w/collar stud ulcer in severe, Pseudopolyps	Skin lesions, Rectal sparing, Ileal disease, Aphous ulceration, Fistulae, Strictures, Cobblestone mucosa, Asymmetric involvement	Normal	Inflammatory lesion with segmental distribution, Edema, Saccululation, Narrowing of involved segment	



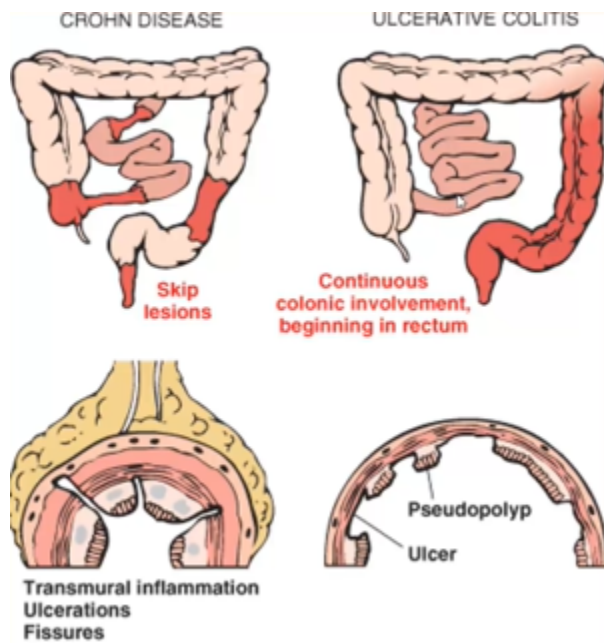
01 de junho de 2021

## Neoplasia Colorretal

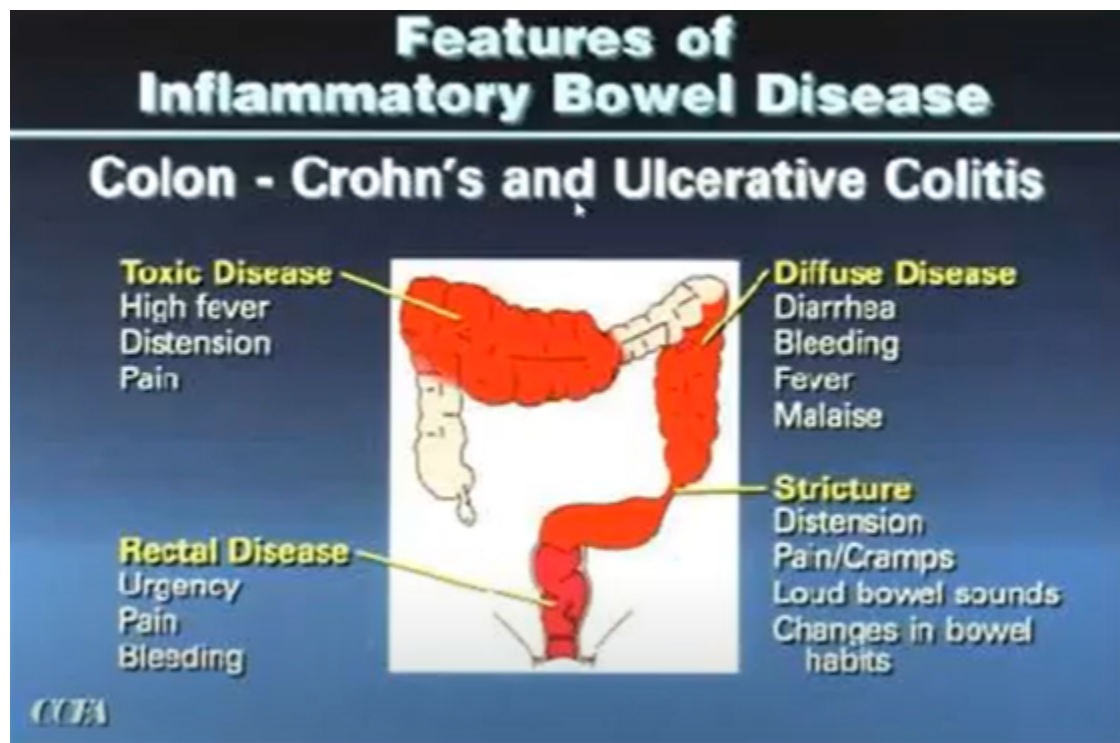
Entero = intestino delgado. Colite = cólon

O que difere a Doença de Crohn para a Colite Ulcerativa = transcorrer do tempo

## Anatomia patológica

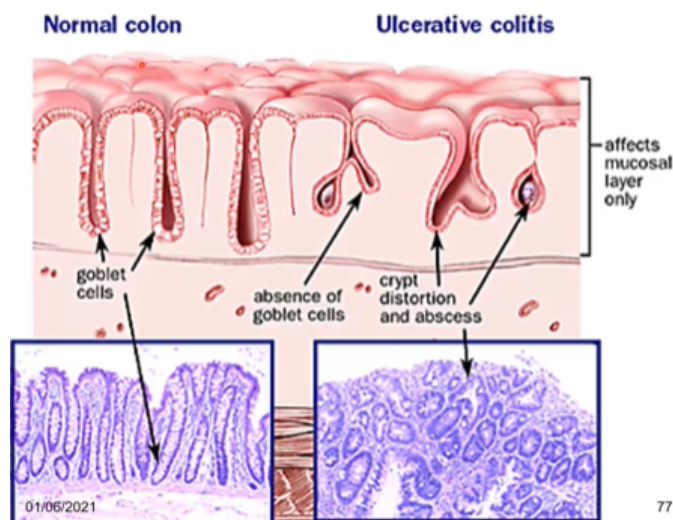


A Doença de Crohn tem uma distribuição transmural



## Colite Ulcerativa

Úlcera nos Cóloons

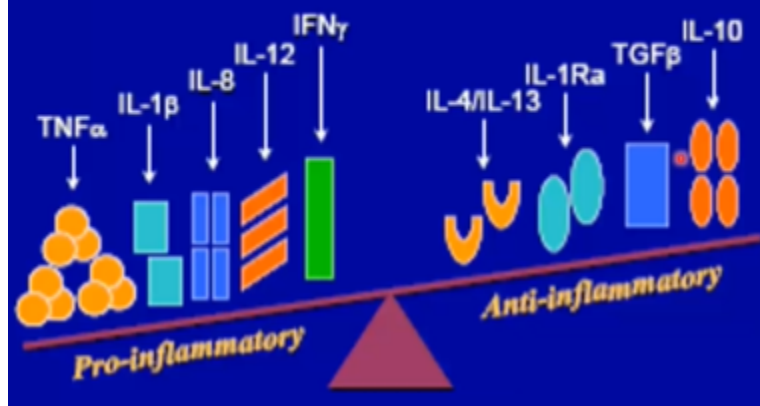


Evolutivamente vai alargando a lâmina própria. Misto de células inflamatórias que acabam agredindo a mucosa superficial.

77

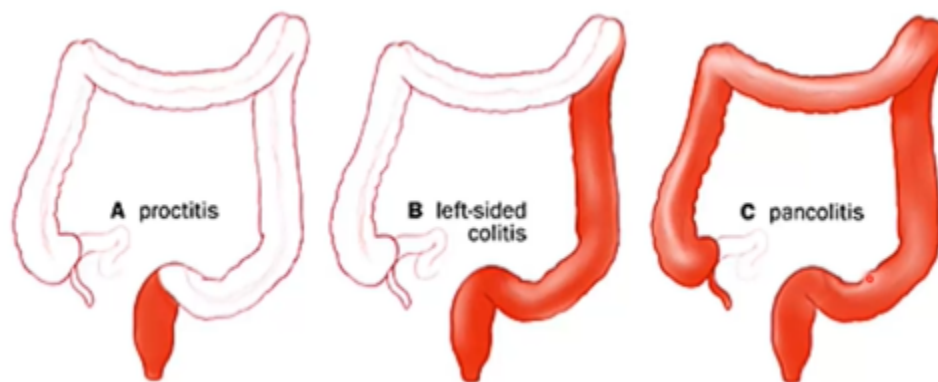


## Chronic Inflammation: Imbalance Between Mediators

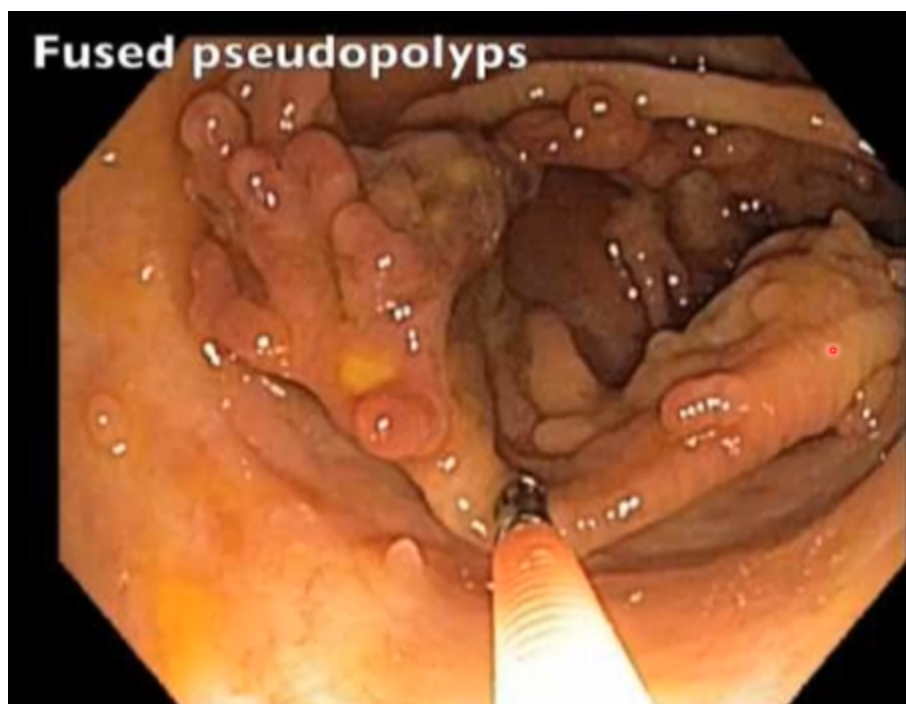


### Clinical, Endoscopic, Histological and Radiological Findings in Patients with Inflammatory Conditions of the Colon

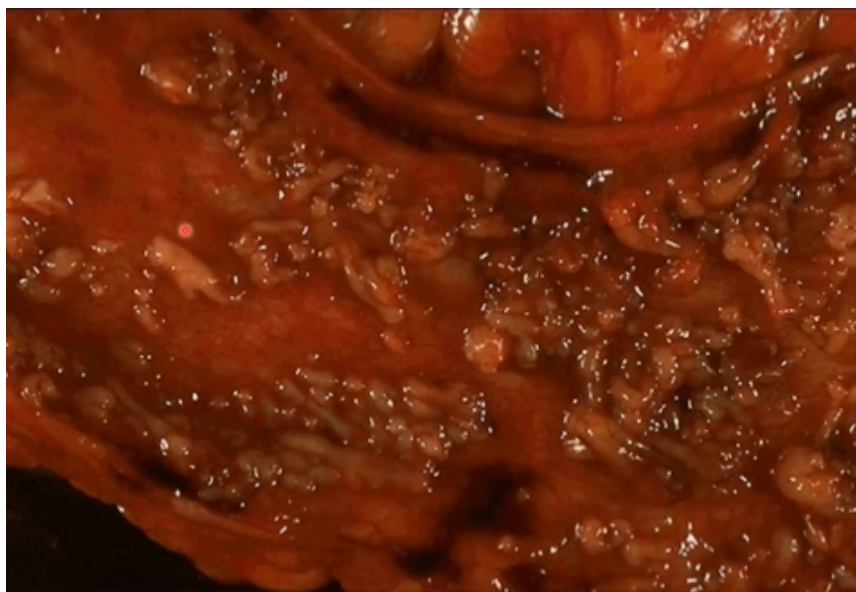
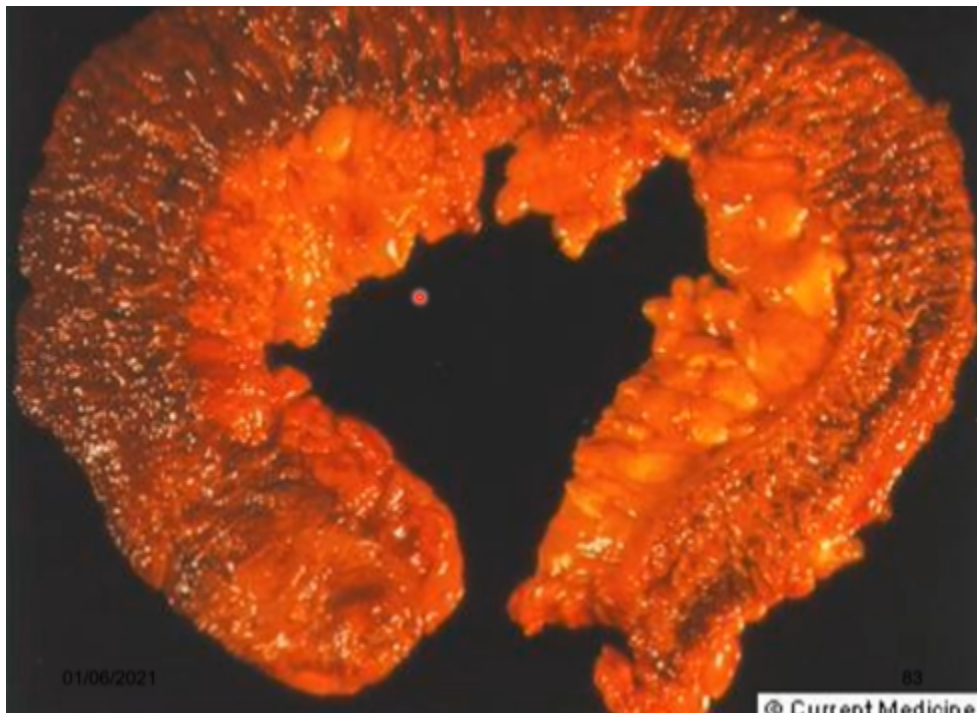
	Ulcerative Colitis	Crohn's Disease	Collagenous Colitis	Ischemic Disease	Infectious Colitis
Age	20-30 and 50+	15-35	50+	60+	Any age
Diarrhea	In most	Very frequent	In most	Occasional	In most
Bleeding	Very frequent	May occur	None	Occurs	Frequent
Mucus	Frequent	Occurs	Variable	Occurs	Frequent
Pain	Variable	Frequent	Variable	Frequent	Frequent
Anal lesions	Occasional	Common	None		
Scope appearance	Mucosa inflamed w/edema, Contact bleeding, Mucopus, Ulceration	Mucosa inflamed or normal, +/- aphous ulcers	Lamina propria normal or inflamed, Intestinal secretions	Normal mucosa for up to 12-15 cm, then edematous, Hemorrhagic, Friable, Ulcerated	Erythema, Ulceration, Hemorrhage, Inflamed mucosa, Proctitis, Diffuse inflammation
Histology	Mucosal inflammation, Goblet cell depletion, Crypt abscess, Superficial ulceration	Transmural inflammation, Deep ulceration, Fissuring, Granuloma, Patchy involvement	Intraepithelial lymphocytes, Subepithelial collagen band > 10 µm thick	Hemosiderin deposition, Superficial hemorrhagic necrosis, Crypt ghost	Fecal leukocytes, Crypt architecture intact, Necrosis with granulomas
Barium contrast studies	Rectal involvement w/extension, Superficial ulceration w/collar stud ulcer in severe, Pseudopolyps	Skin lesions, Rectal sparing, Ileal disease, Aphous ulceration, Fistulae, Strictures, Cobblestone mucosa, Asymmetric involvement	Normal	Inflammatory lesion with segmental distribution, Edema, Sacculation, Narrowing of involved segment	



O processo inflamatório no reto aumenta a suspeita diagnóstica para colite. Se estiver ausente, no entanto, não afasta essa suspeita. Pancolite = cólon totalmente doente (completar + aqui)



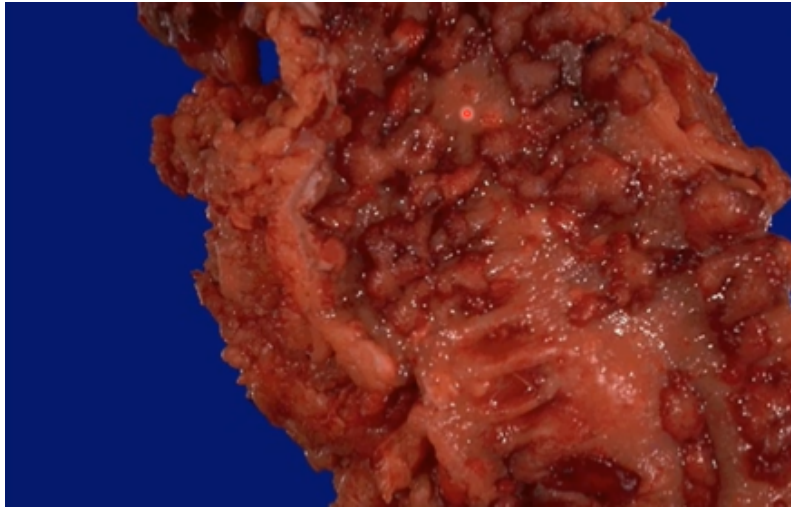
Uma das características importantes da doença ativa são os pseudopólipos.



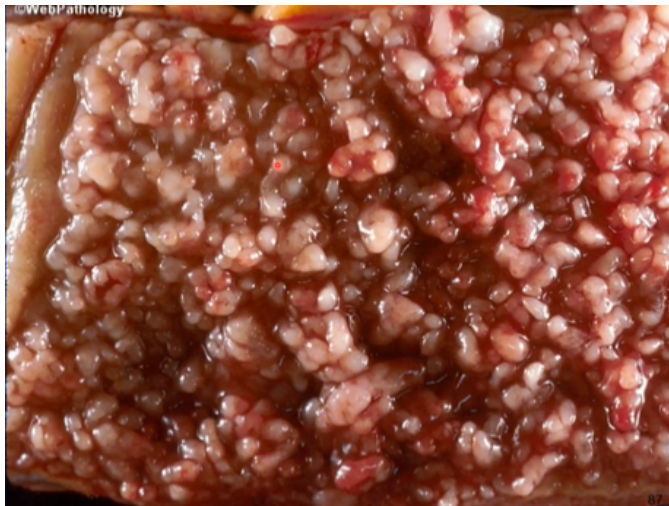
Ilhotas de mucosa

sobrevivente = pseudopólipos. Extensas úlceras da mucosa

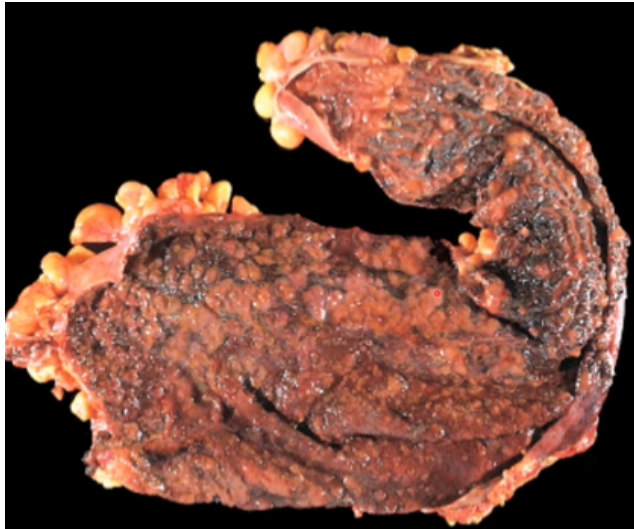




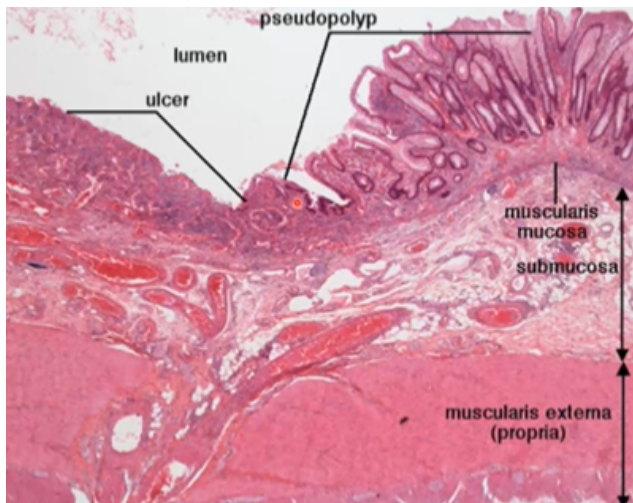
Lesão ulcerada extensa com pseudopólipos (mucosa inflamatória sobrevivente)

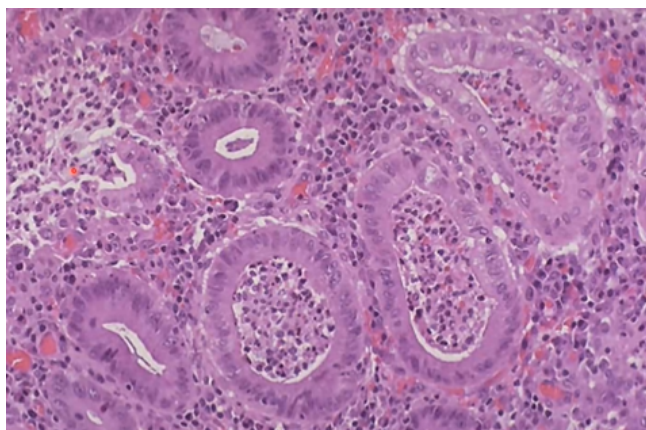


Polipose (milhões de pólipos em paciente que não tem úlcera)



Colectomia com uma dilatação tóxica do cólon





inflamatório

O restante da cripta foi destruída pelo processo

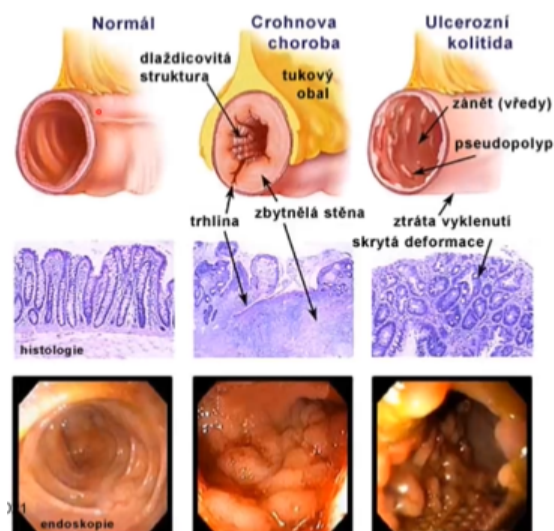
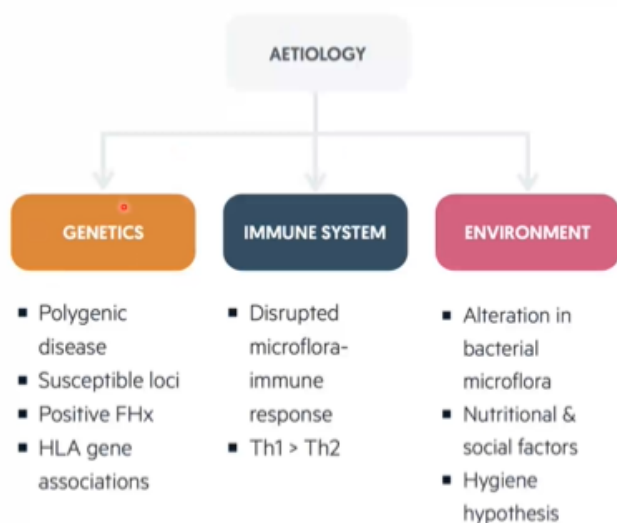
Tratamento começou com infliximab 10 mg/Kg e azatioprina 2,5 mg/Kg. Depois de 18 meses, o paciente está em remissão clínica com recuperação mucosa e histológica.

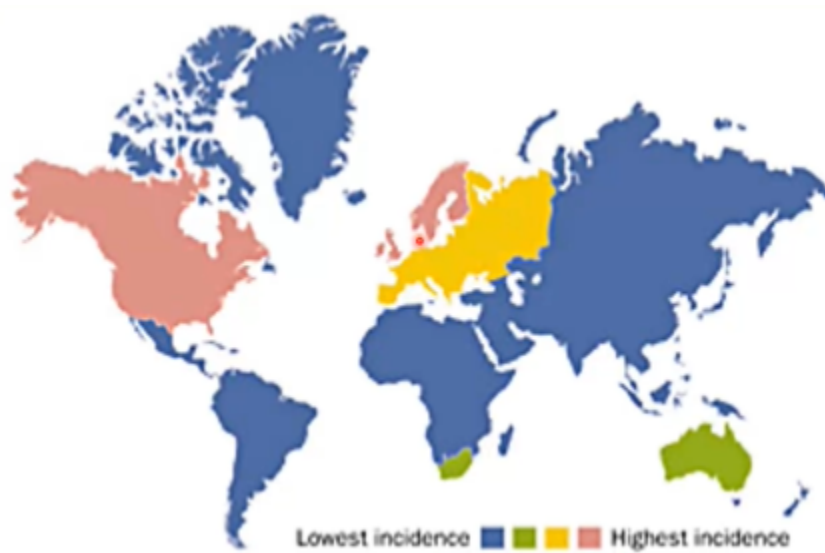


## Doença de Crohn

O nome teve origem em Burill Crohn, quem descobriu a doença

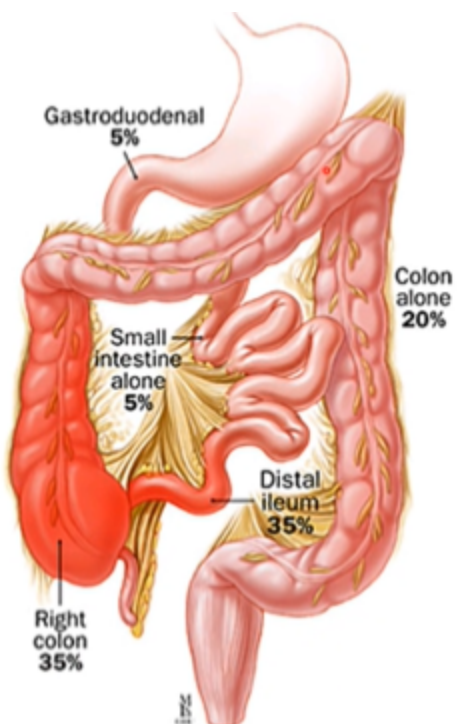
O diagnóstico da doença de Crohn é baseado em uma composição de achados endoscópicos, radiográficos e patológicos documentando o foco, assimétrico, transmural ou recursos granulomatosos. A sequência de manobras diagnósticas é baseada na aparição de sintomas, achados físicos e anormalidades laboratoriais





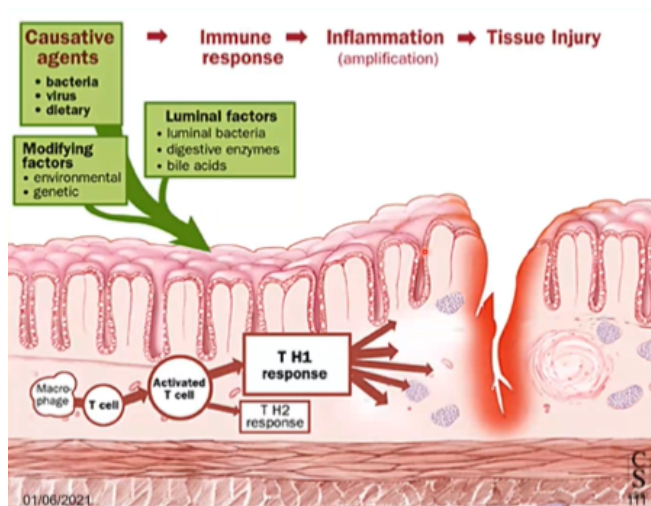
Europa.

Está mais presente nos EUA e na

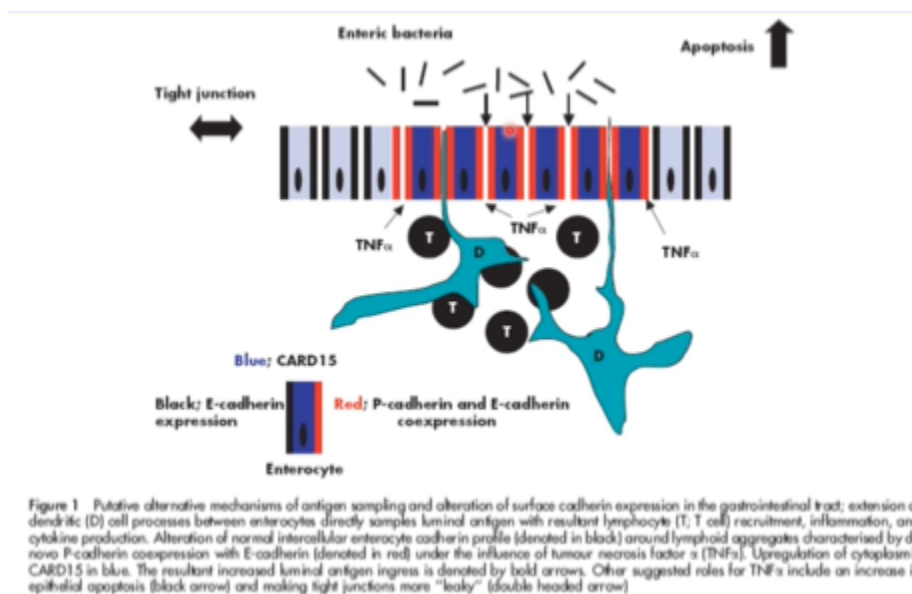


A DC pode afetar também estômago, duodeno e mucosa oral.





Enquanto na colite ulcerativa a espessura da mucosa se mantém, na DC essa mucosa tem uma aumento de espessura.



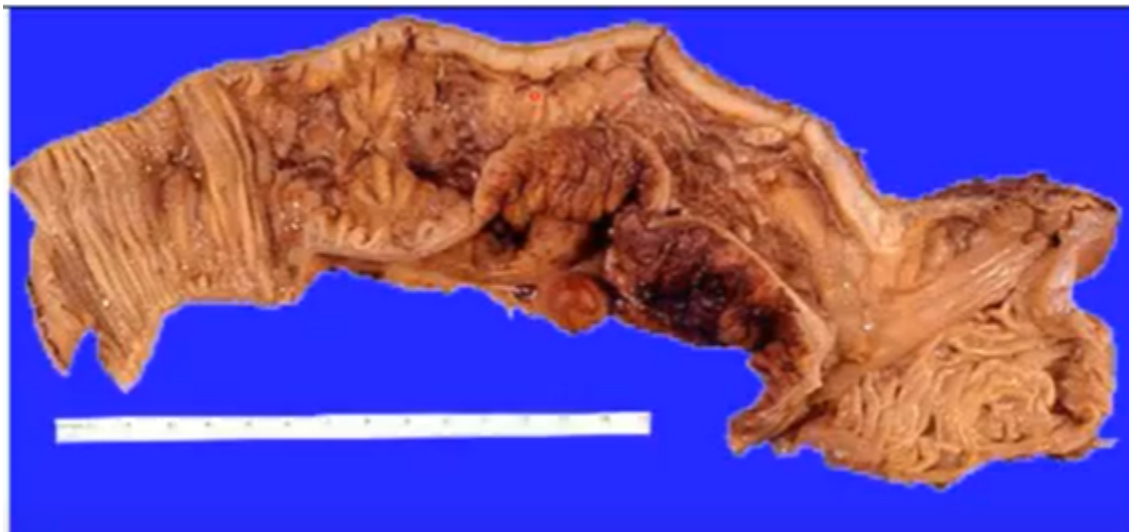
Célula epitelial granulomatosa em biópsias intestinais

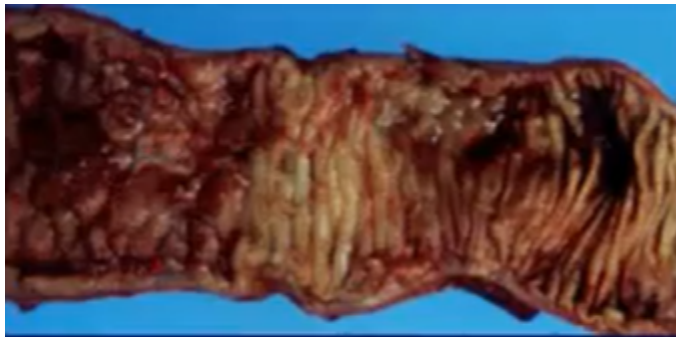
Doença de Crohn, sarcoidose, tuberculose, yersiniose, enterocolite infecciosa (especialmente microgranulomas), diversificação proctocolite, colite diverticulite, colite ulcerativa (especialmente granuloma cryptólico), pouch mucosa e pouchite,

## Epithelioid cell granulomata in intestinal biopsies

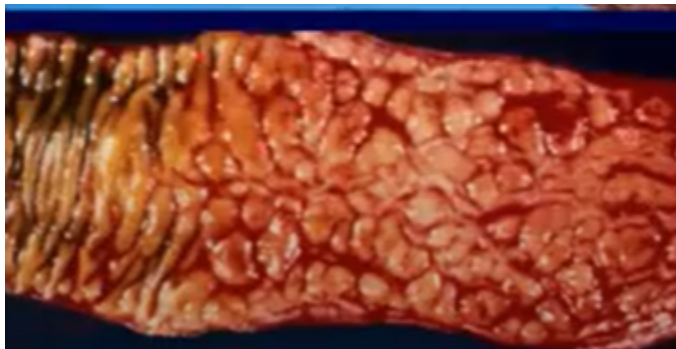
- Crohn's disease
- sarcoidosis
- tuberculosis, yersiniosis
- infective enterocolitis, especially microgranulomas
- diversion proctocolitis
- diverticular colitis
- ulcerative colitis, especially cryptolytic granulomata
- pouch mucosa and pouchitis
- granulomatous disease of childhood
- drugs, especially with 'microscopic colitis'
- pneumatosis cystoides intestinalis
- For a diagnosis of Crohn's disease, even granulomas are beholden to context
- location - basal, submucosal
- commoner the more distal in the gut
- size is important
- effete in diverted CD
- microgranulomas
- cryptolytic granulomas

A DC pode ser granulomatosa. Neoplasia colorretal

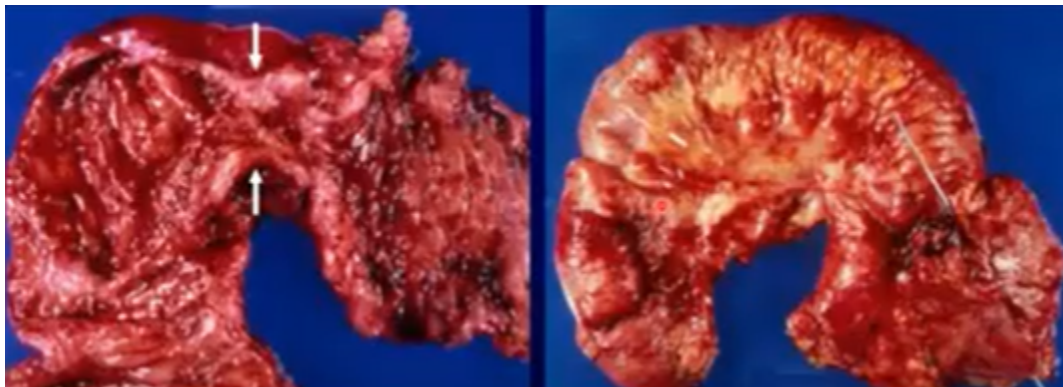


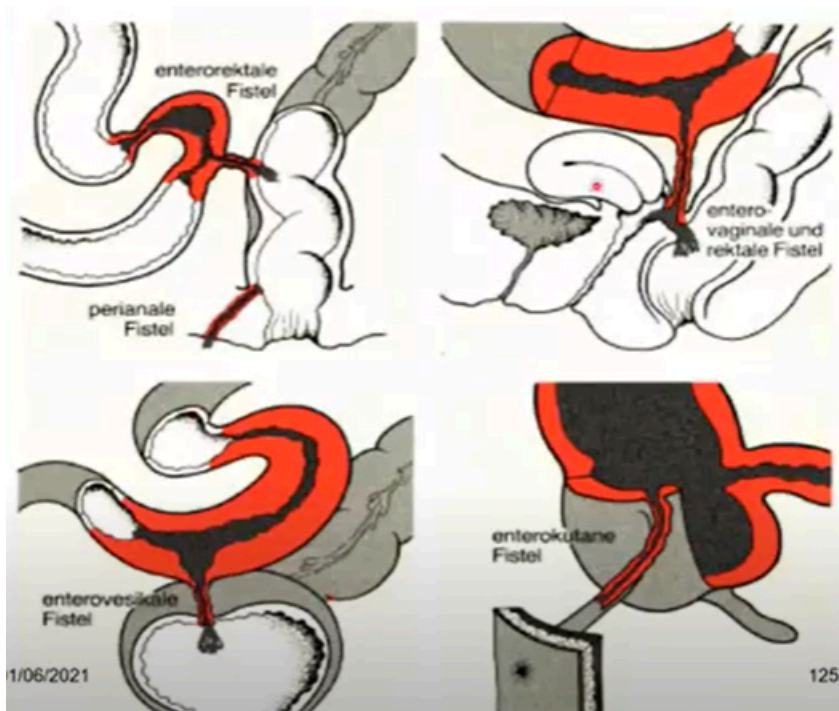


Doença de Crohn



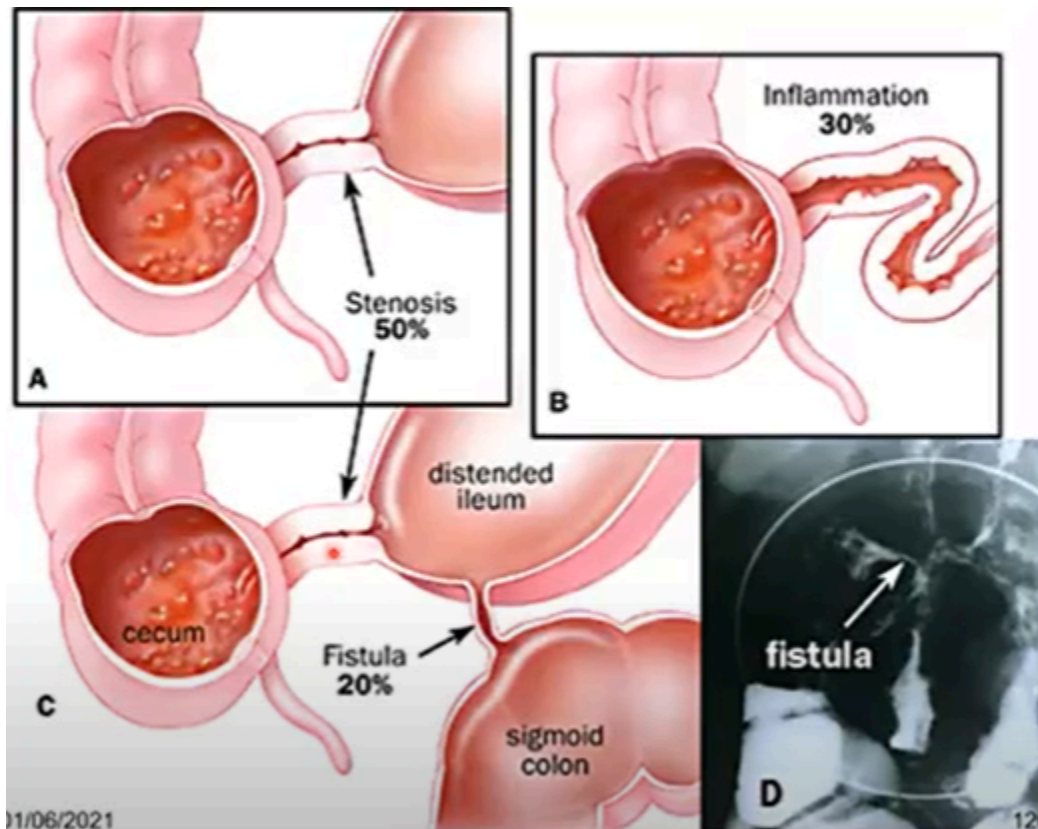
Retocolite ulcerativa







## Doença inflamatória intestinal



Complicações: DOENÇA DE CROHN, obstrução do intestino delgado, fístulas perianais ou perirretais e perfuração

Diagnóstico: história e exame físico, laboratório, retossigmoidoscopia/colonoscopia, endoscopia alta e radiografia contrastada

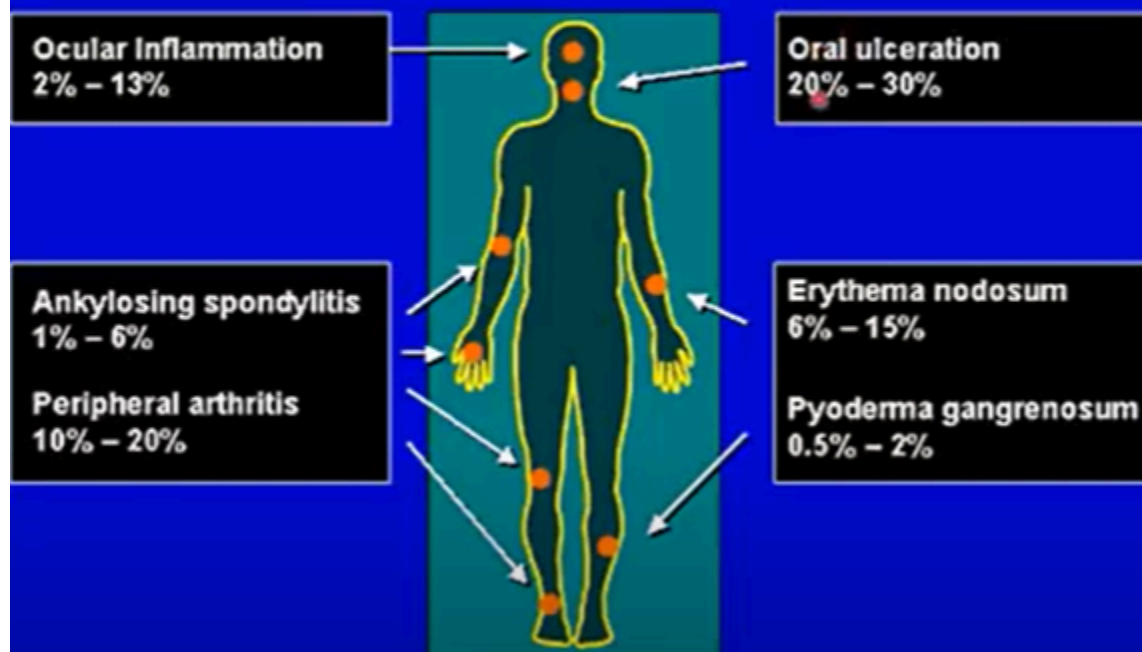
Diagnósticos diferenciais: RCUIxDC, enfermidades infecciosas, colite (isquêmica, por radiação e pseudomembranosa), diverticulite, apendicite e síndrome do cólon irritável

Sinais e sintomas extra intestinais: artrite (periférica e central), uveíte, irite e episclerite, alterações dermatológicas e colangite esclerosante

### Complicações

Colite ulcerativa: Megacólon tóxico (dilatação aguda do cólon, ocorre em 1%, emergência cirúrgica, pode causar perfuração e estrias - deve ser distinguida de câncer)

## Extraintestinal Complications Common in Patients With CD



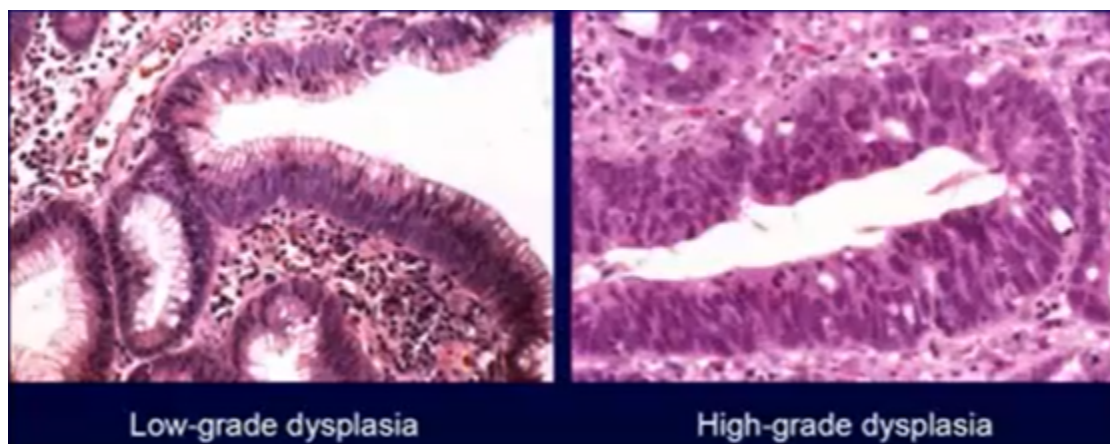
Feature	Ulcerative colitis	Crohn's disease
Disease distribution	Diffuse and continuous	Segmental
Rectal involvement	Always (adults)	Occasionally
Disease severity	Increased distally	Patchy and variable
Ileal involvement	Occasional ('backwash')	Often
Disease location in colonic wall	Superficial (mucosal)	Transmural
Transmural lymphoid aggregates	Rare, underneath ulcers	Any location
Fissures	Rare, superficial in fulminant colitis	Deep, any location
Sinuses and fistulas	Absent	Present
Granulomas	Related to ruptured crypts	Not crypt related

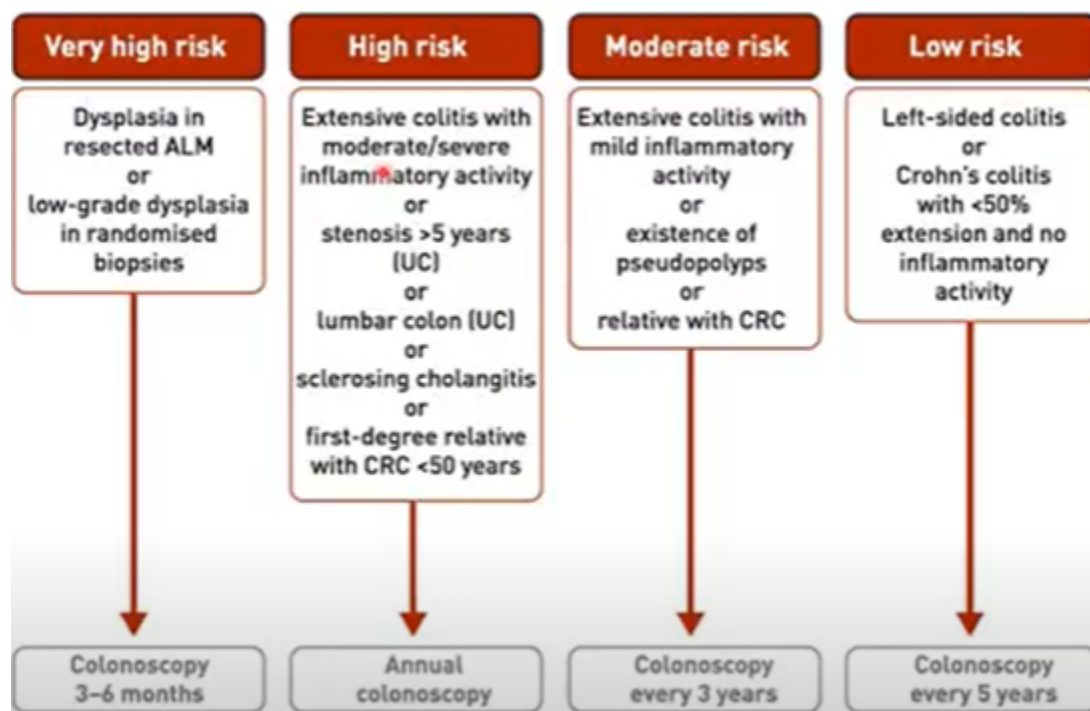
**Table 2.** Conditions that may cause diagnostic confusion with inflammatory bowel disease (IBD)

Fulminant colitis
Diseases that may mimic IBD
Infectious colitis
Radiation injury
Chronic recurrent ischaemic colitis
Other
Ulcerative colitis complicated by
Cytomegalovirus infection
Pseudomembranous colitis
Medication effect
Other
Morphological variants of ulcerative colitis with Crohn's-like features
Discontinuous disease
Backwash ileitis
Upper gastrointestinal tract involvement
Granulomas
Aphthous and superficial fissuring ulcers
Transmural inflammation
Crohn's disease with ulcerative colitis-like features
Unusual pathological manifestations of other forms of colitis
Microscopic colitis with features of IBD
Diverticular disease-associated colitis
Combined ulcerative colitis or Crohn's disease with diverticular disease
Diversion colitis
Chronic recurrent pouchitis

Feature	Microscopic colitis	Inflammatory bowel disease
Clinical presentation	'Watery' diarrhoea	Malabsorptive or bloody diarrhoea ± systemic signs
Endoscopic appearance	Normal or mildly abnormal (erythema)	Segmental or diffuse erythema, friability
	Rare ulcers	Ulcers common
Pathological findings		
Mononuclear cell inflammation	Stromal and intraepithelial	Predominantly stromal
Cryptitis/crypt abscesses	Rare and focal	Common and abundant
Ulceration	Rare and focal	Common, occasionally extensive
Paneth cell metaplasia	Uncommon	Usually present
Basal plasmacytosis	Rare	Usually present
Basal lymphoid aggregates	Rare	Usually present
Crypt distortion	Uncommon, focal	Usually present and multifocal or diffuse
Granulomas	Rare	Present in Crohn's disease (crypt rupture-related in ulcerative colitis)

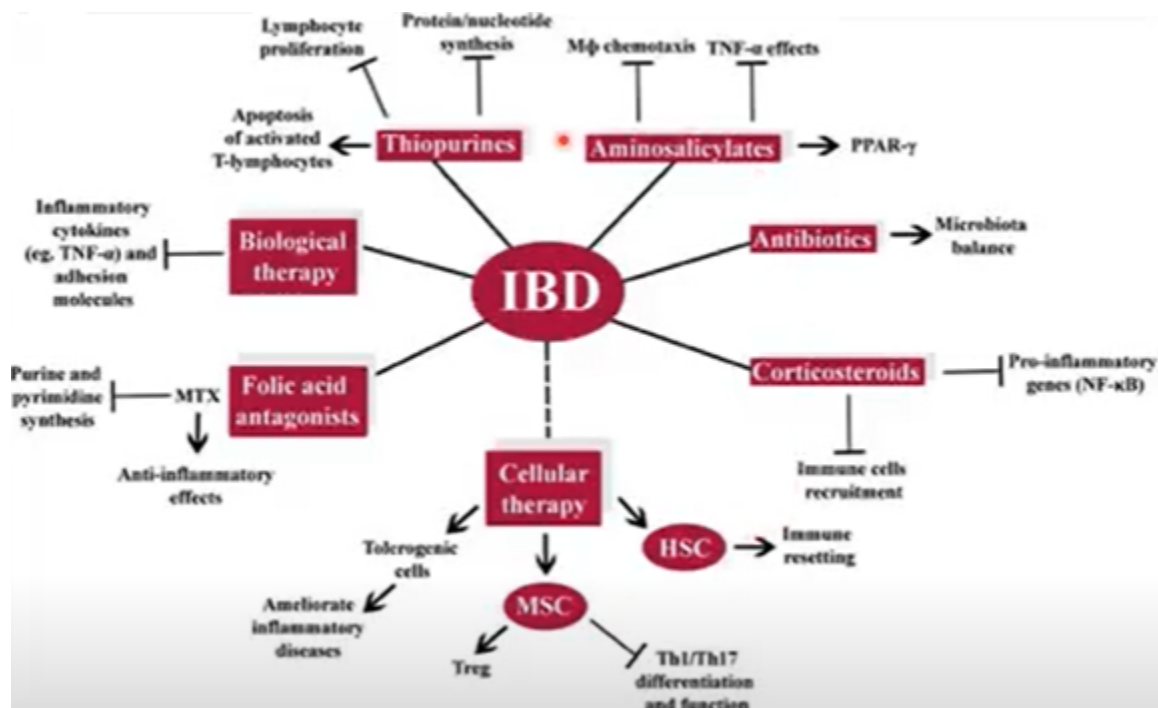
## Displasia em IBD





Key features	Crohn's disease	Ulcerative colitis
Location		
Upper parts of GIT	Rarely	Never
Distal Ileum	Very common	Never
Colon	Common	Always
Rectum	Rarely	<del>Never</del>
Signs and symptoms	Pain in the lower right abdomen, swelling, thickening of the bowel wall	Pain in the lower left abdomen, diarrhea, weight loss, rectal bleeding
Abbreviation: GIT, gastrointestinal tract.		





## Colites

Compreende 2 entidades: colite linfocítica e colagênica

### Histopathology of ...

Collagenous Colitis	Lymphocytic Colitis
Lymphocyte infiltration of epithelium without neutrophils	Lymphocyte infiltration of epithelium without neutrophils
Distinct pattern of fibrosis	
Localized subepithelial collagen banding in right and transverse colon	No collagenous thickening
Lack of crypt distortion	Minimal to no crypt distortion
Chronic inflammation in lamina propria	Chronic inflammation in lamina propria

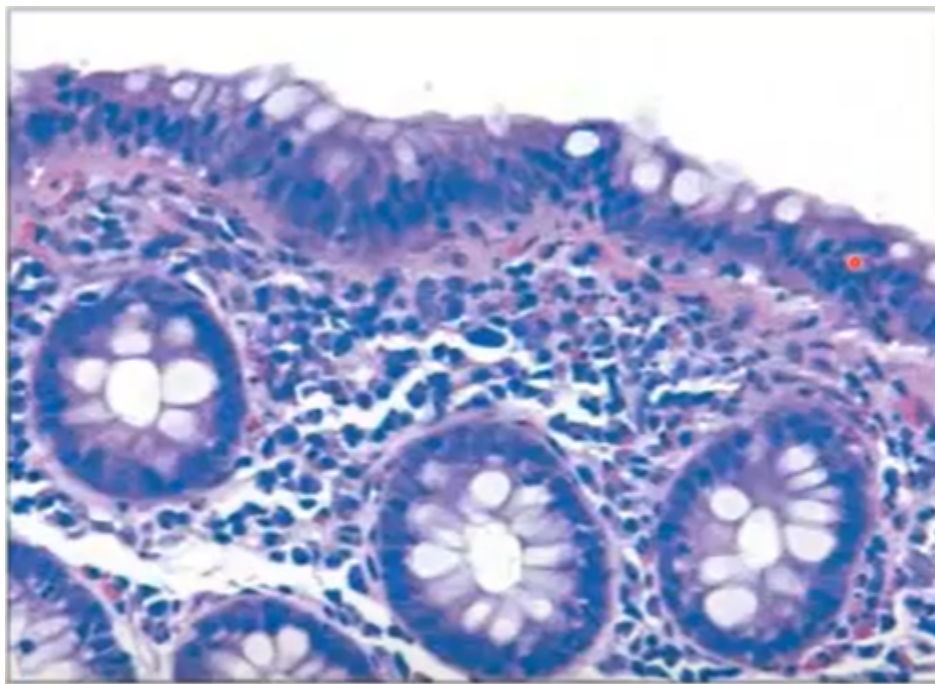
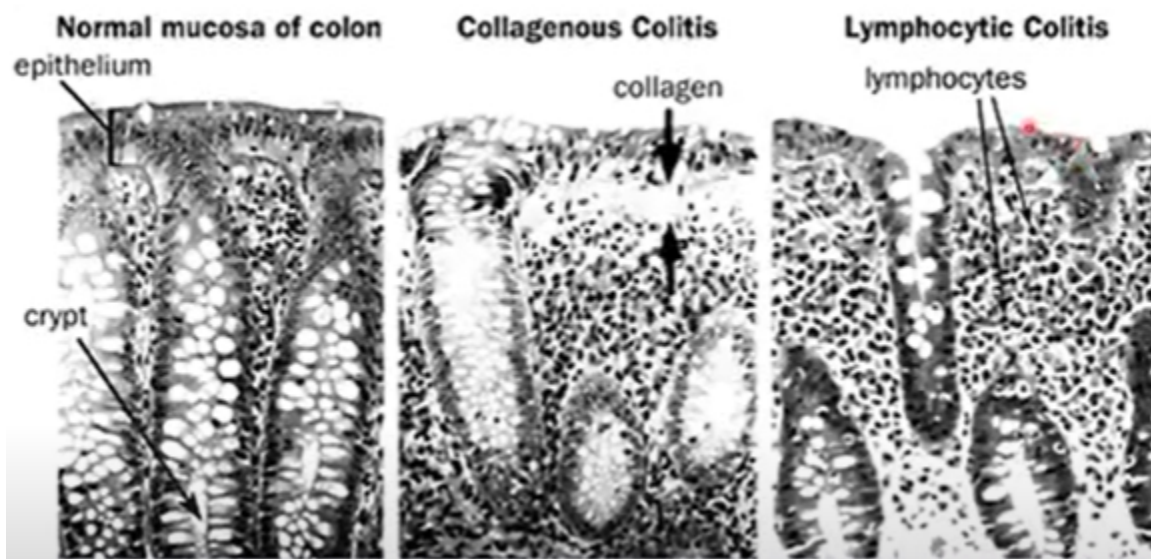
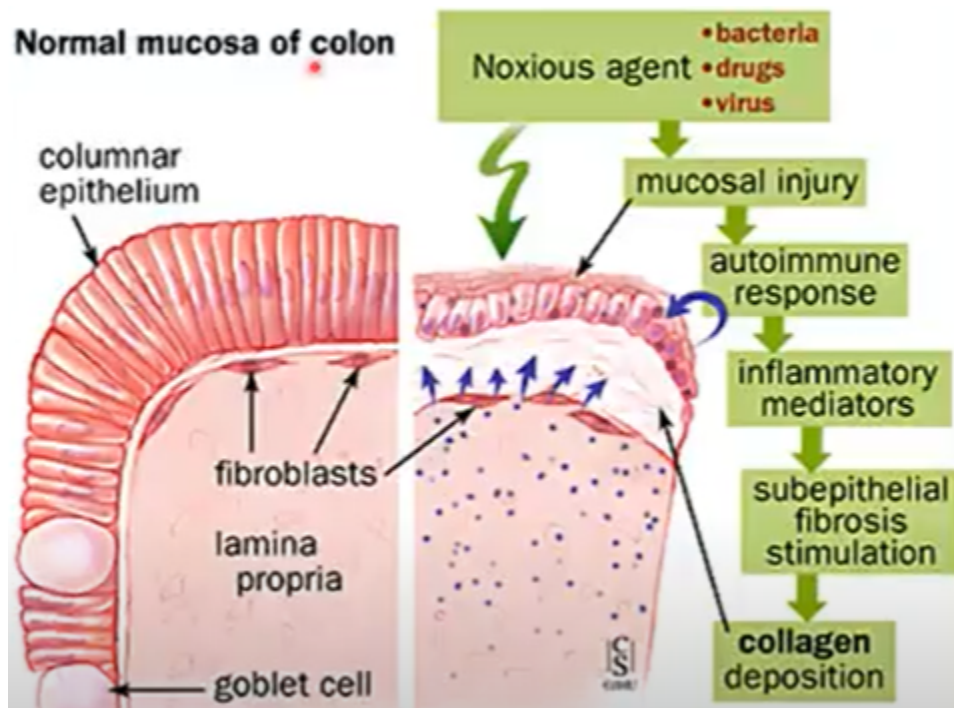
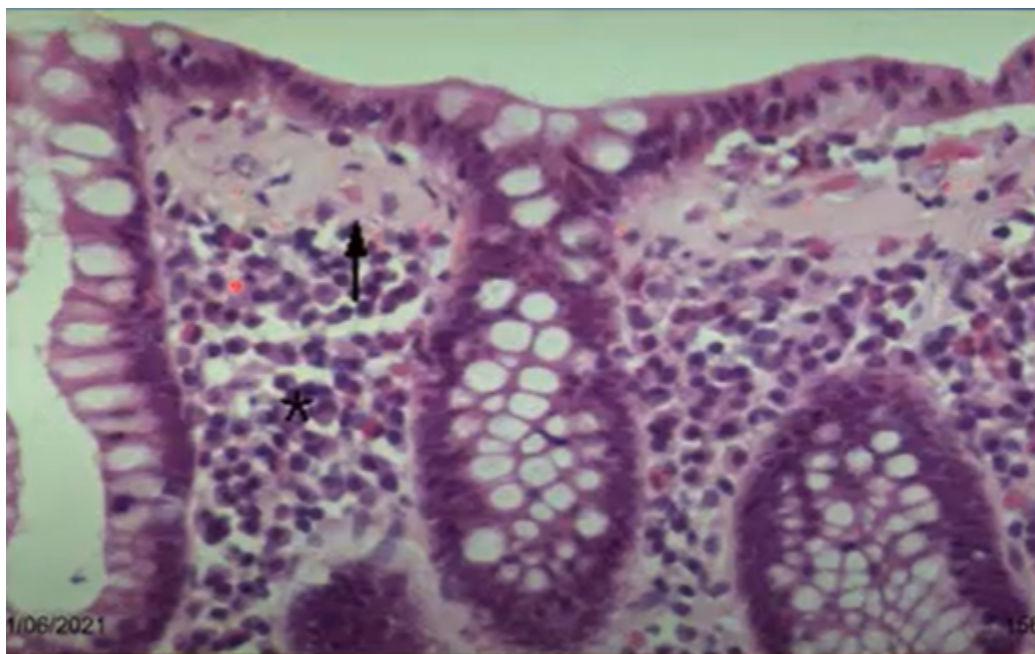


Figure 1. Colonic biopsy in 81-year-old woman who presented with non-bloody diarrhea. Note intraepithelial lymphocytes and subepithelial collagen deposition.

## Colite colagênica

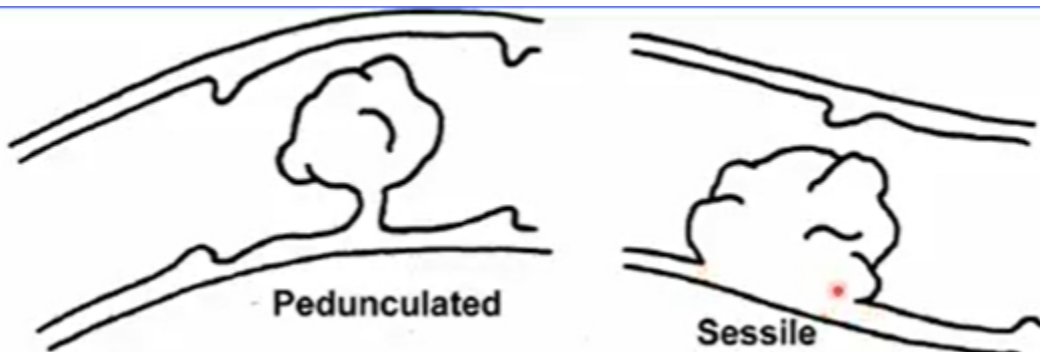






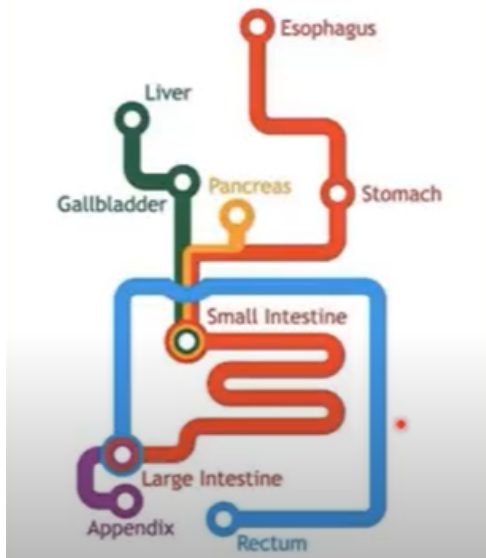
Afinamento

subepitelial da tabela de colágeno e plasmocitose superficial






The Gastrointestinal system represented as a subway map. Designed by Jack Anderson



Importância do tema: Estabelecer medidas de rastreamento (vigilância de grupos populacionais com alta chance de desenvolvimento). Não existe estrutura hospitalar e sanitária no Brasil suficiente para realizar essa busca.

Como derrubar a incidência de câncer colorretal? - Buscar a sintomatologia, busca de lesões precedentes ao câncer.

Estimated New Cases							
		Males		Females			
Prostate	174,650	20%			Breast	268,600	30%
Lung & bronchus	116,440	13%			Lung & bronchus	111,710	13%
Colon & rectum	78,500	9%			Colon & rectum	67,100	8%
Urinary bladder	61,700	7%			Uterine corpus	61,860	7%
Melanoma of the skin	57,220	7%			Melanoma of the skin	39,260	4%
Kidney & renal pelvis	44,120	5%			Thyroid	37,810	4%
Non-Hodgkin lymphoma	41,090	5%			Non-Hodgkin lymphoma	33,110	4%
Oral cavity & pharynx	38,140	4%			Kidney & renal pelvis	29,700	3%
Leukemia	35,920	4%			Pancreas	26,830	3%
Pancreas	29,940	3%			Leukemia	25,660	3%
All Sites	870,970	100%			All Sites	891,480	100%



Mácula enegrecida, que muito provavelmente é uma melanose, mas ela pode estar esporádica/isolada ou estar dentro de uma síndrome genética.

O único jeito de diminuir a estatística de câncer colorretal é fazendo um rastreamento, identificando os fatores de risco



milhares de pólipos na mucosa intestinal. Um ou vários podem se transformar em maligno

**Grupos de maior risco:** doença inflamatória intestinal (retocolite ulcerativa e doença de Crohn), câncer colo-retal prévio, adenoma, síndrome hereditária não polipóide colônica (síndrome de Lynch), síndrome de polipose adenomatosa familiar (FAP) e variantes e história familiar

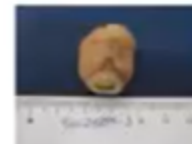
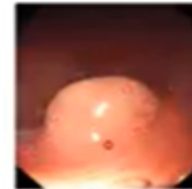
**Pólipo**

**Conceito de pólipos**: qualquer lesão elevada acima do nível da mucosa/pele/superfície

**Classificação endoscópica**: baseada na visão macroscópica da lesão

**Classificação macroscópica**: pediculados (base de implantação estreita e longa), semi-pedicularos (base de implantação intermediária) ou sésseis (base de implantação larga)

- **LST (Lateral Spreading Tumour)** - crescimento lateral e ligeiramente elevada



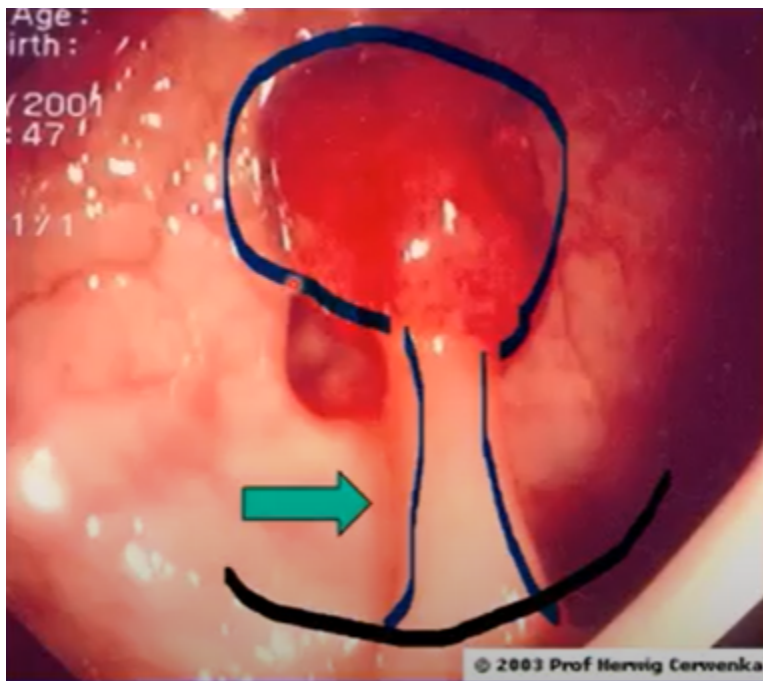
Tubular Adenoma



Sessile Serrated Adenoma



Hyperplastic Polyp



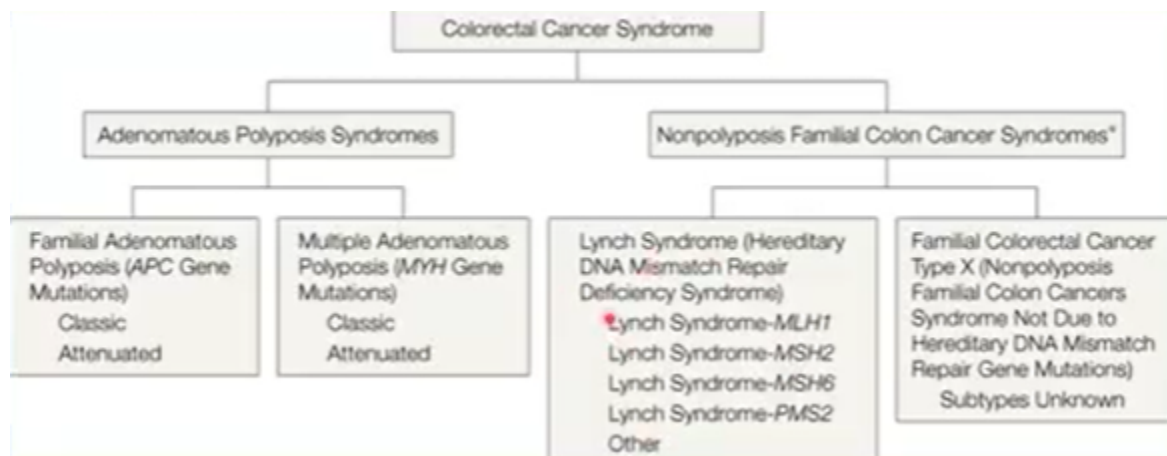
pólipo pediculado

## Tipos

Hiperplásicos (maioria dos pólipos CR), hamartomatosos, lesão de glândulas serrilhadas, neoplásicos [adenoma (convencional e glândulas serrilhadas) e adenocarcinoma] e outros

## Classificação

Esporádicos (maioria), familiares e hereditários

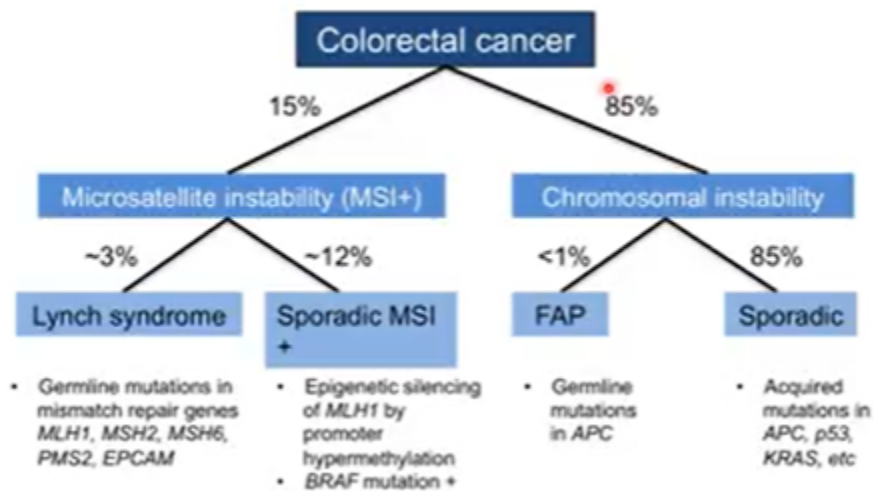




### Summary of colon polyposis syndromes

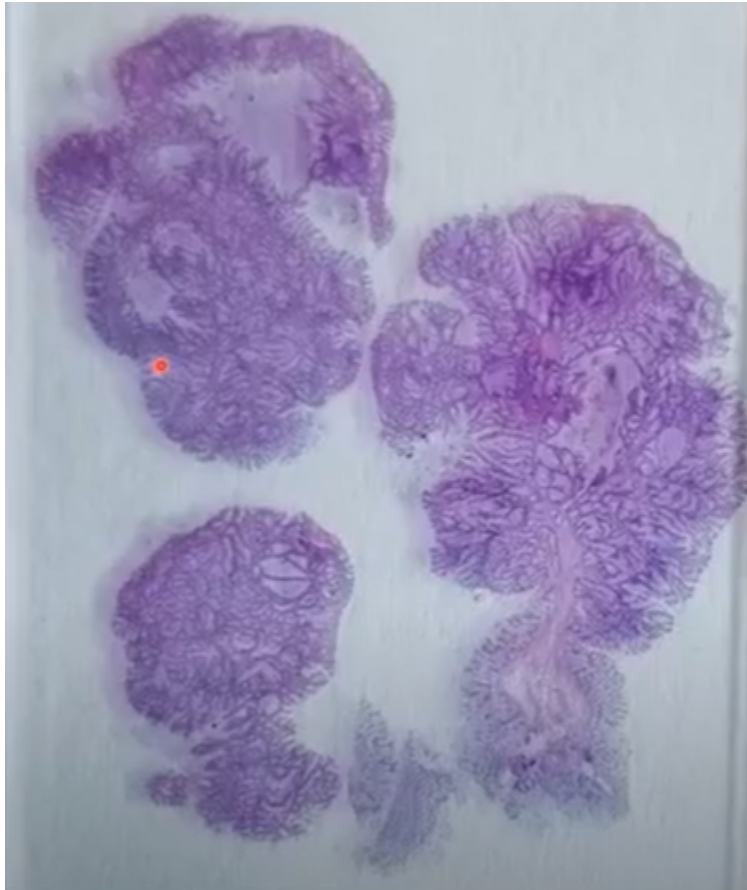
Syndrome	Inheritance type	Gene	Chromosome	Polyp type	Cancer risk
Familial adenomatous polyposis	Autosomal dominant	<i>APC</i>	5	Adenomas	Colon, small bowel, extra-GI sites
Attenuated familial adenomatous polyposis	Autosomal dominant	<i>APC</i>	5	Adenomas	Colon; risk in other sites less clear
<i>MUTYH</i> polyposis	Autosomal recessive	<i>MUTYH</i>	1	Adenomas, serrated polyps	Colon, small bowel, extra-GI sites
Juvenile polyposis	Autosomal dominant	<i>SMAD4</i> , <i>BMPRI1A</i>	18, 10	Hamartomatous polyps	Colon, small bowel, stomach
Cowden syndrome	Autosomal dominant	<i>PTEN</i>	10	Hamartomatous polyps	Extra-GI sites; risk in colon less clear
Peutz–Jeghers syndrome	Autosomal dominant	<i>STK11/LKB1</i>	19	Hamartomatous polyps	Colon, small bowel, stomach, extra-GI sites
Cronkhite Canada syndrome	Acquired (not inherited)	NA	NA	Hamartomatous polyps	None

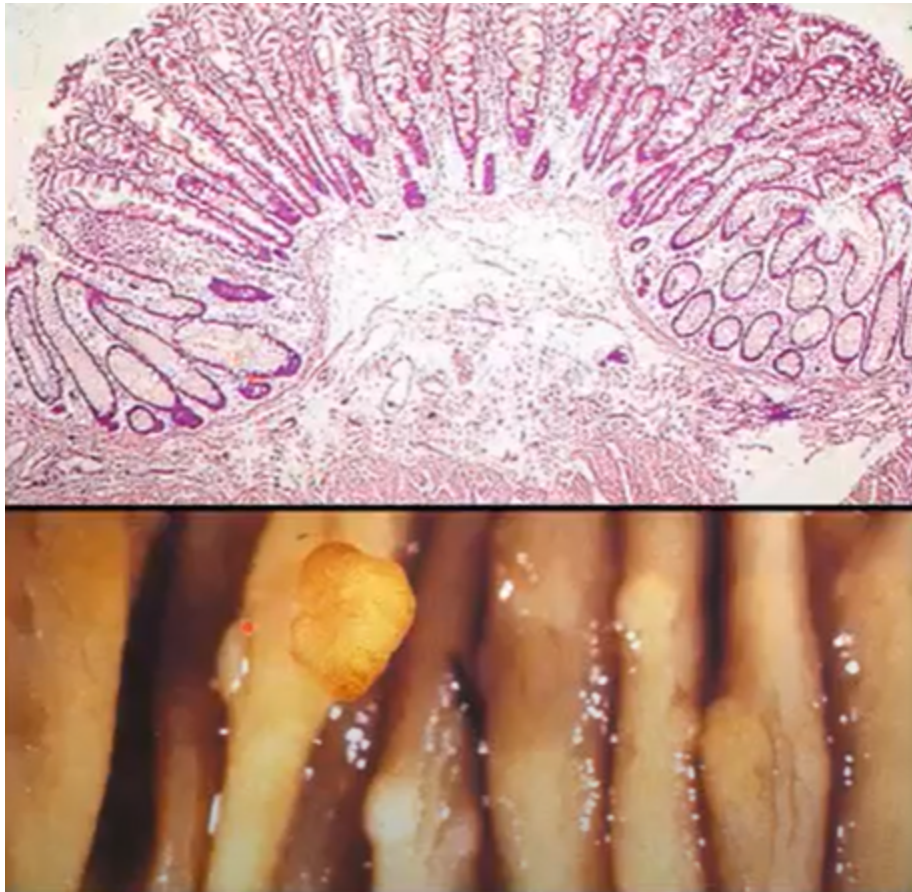
Table 1



### Síndrome de Peutz Jeghers

- STK11(LKB1) mutations
- Oral and buccal mucosal hyperpigmentation
- Colorectal cancer, breast, stomach, small bowel, pancreas, testis, cervix, uterus, ovary, lung





### **Síndrome de Lynch**

Síndrome hereditária colônica não-poliposa: 6% dos casos de câncer colorretal, aparecimento de câncer em idade precoce, câncer frequentemente múltiplos, preferência cólon proximal (direto), associação com outros cânceres (ovariano, mama, endometrial) e colonoscopia (diagnóstico de lesões precoces)

## HEREDITARY NON POLYPOSIS COLORECTAL CANCER (LYNCH SYNDROME)

- 2-5% of all CRC
- Germline Mutation in Mismatch repair genes: MLH1, MSH2, MSH6, PMS1
- Patients usually have only a few adenomas
- Autosomal dominant
- 70% penetrance
- Cancers at young age
- Rightward distribution
- Cancers at other sites: endometrium, small bowel, renal pelvis, ureter, brain, ovary, stomach
- Microsatellite instability
- Screening: colonoscopy
- Commercial genetic testing available

**Table 4**

Management Recommendations for High Risk Conditions

Condition	Cancer	Recommendations
<b>Lynch syndrome</b>	<i>Colon</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colonoscopy, every 1–2 years, beginning at age 20–25 years</li> </ul>
	<i>Endometrium/Ovary</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider prophylactic TAH/BSO after childbearing complete</li> <li>• Referral to specialist for consideration of gynecologic cancer screening</li> </ul>
	<i>Upper urinary tract</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider annual urinalysis, beginning at age 30–35 years</li> </ul>
	<i>Upper GI tract</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider EGD<sup>a</sup> every 1–2 years, beginning at age 30–35 years</li> </ul>
	<i>Other</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Annual physical exam that includes a review for symptoms suggestive of related cancers and a skin examination to look for sebaceous carcinoma</li> <li>• There are no data to support routine</li> </ul>

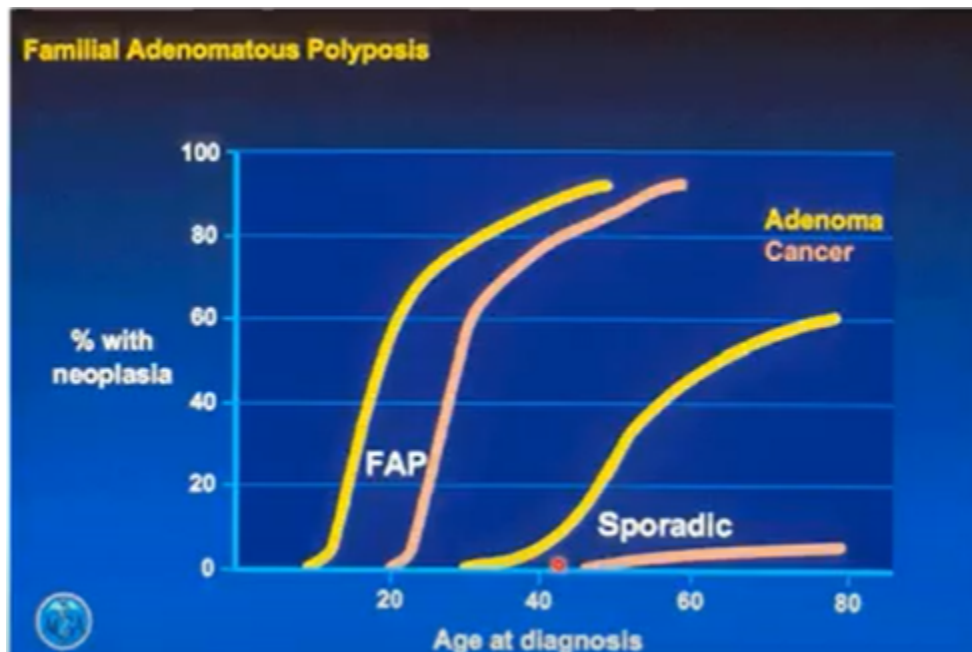


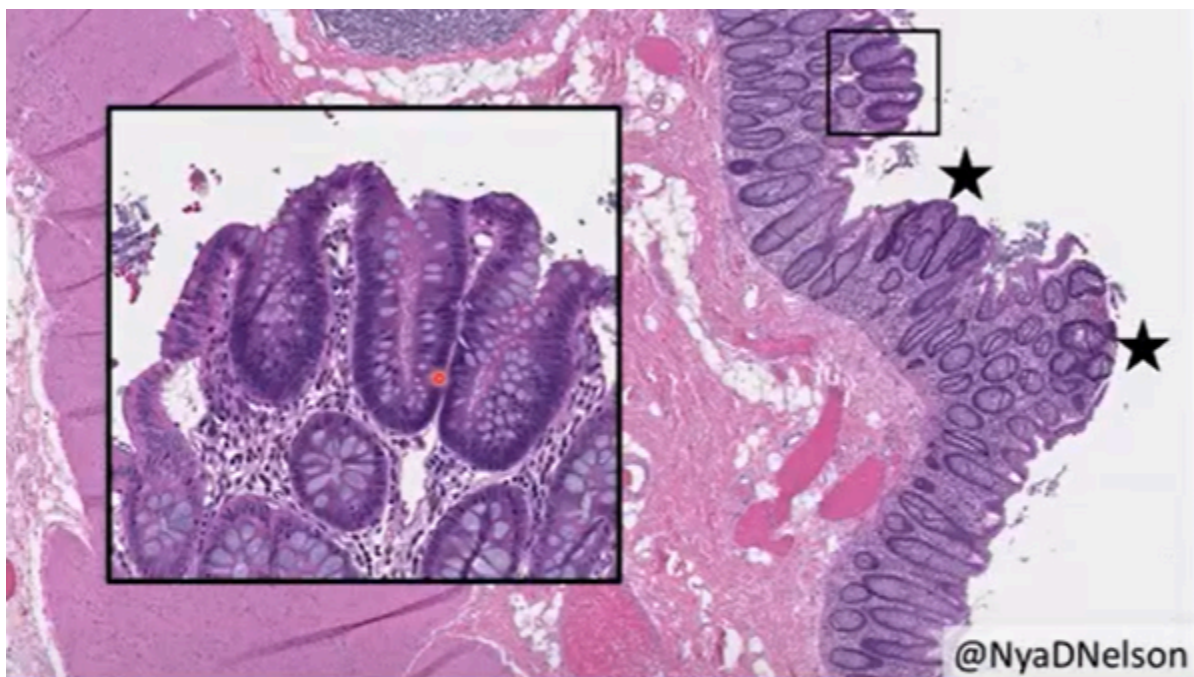
### Recomendações

Colonoscopia (início 20-25 anos), screening ginecológico (endométrio e ovário), urinálise e endoscopia digestiva alta (30-35 anos)

### Polipose adenomatosa familiar - FAP

Doença autossômica dominante, centenas de pólipos adenomatosos no cólon e virtualmente todos os pacientes desenvolvem câncer quando comprometimento ocorrer à esquerda. Associação clínica com: tumor desmóide (fibromatose), osteoma (principalmente cranial), neoplasias do trato gastrointestinal e hipertrofia retiniana





On the surface are multiple foci of adenomatous tubules, which in a child is essentially pathognomonic for familial adenomatous polyposis, caused by AD mutations in Medium starAPCMedium star. This colectomy specimen was carpeted with polyps.

Classificação das lesões colorretais

2 grandes grupos distintos quanto a carcinogênese molecular: adenomas clássicos e lesões de glândulas serrilhadas

### **Adenomas colorretais**

Neoplasia glandular benigna. Muitos cânceres colorretais originam-se a partir de adenomas

**Definição:** apresentar displasia epitelial (desarranjo de estratificação nuclear) - baixo ou alto grau

**Classificação:** de acordo com estrutura histológica (adenoma tubular, viloso ou túbulo-viloso)

Critérios histológicos - Tubular vs viloso

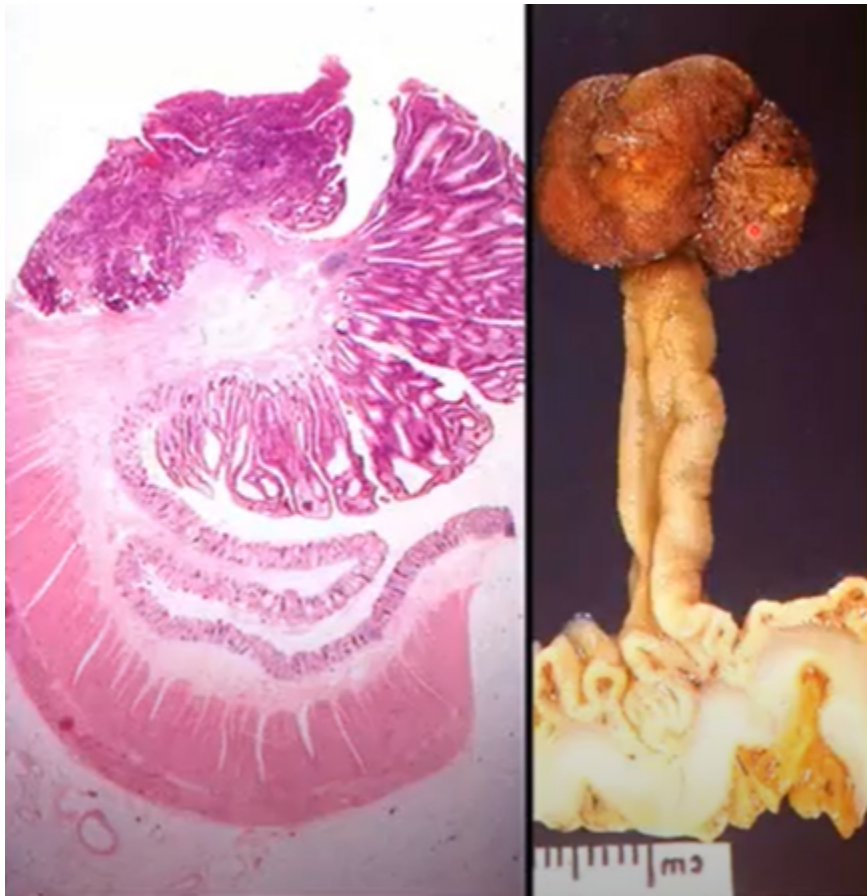
Tubular: >75% tubular e Viloso: >75% viloso

Tubuloviloso: < 75% de ambos. Pólipos com ambas histologias viloso ou tubuloviloso são geralmente tidas como tendo “elementos vilosos”

Risco de malignização relacionado ao tamanho do adenoma:

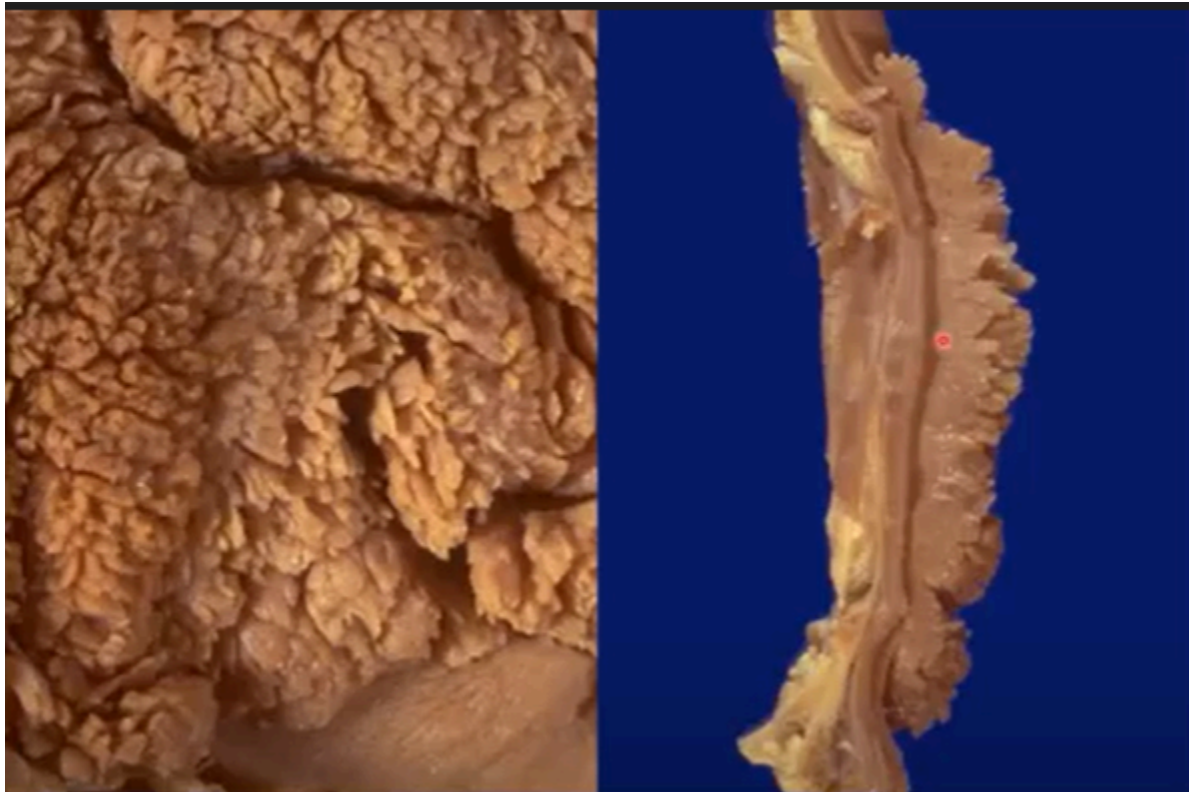
- <1cm = risco em 1,3%
- 1-2 cm = risco em 9,5%
- >2cm = risco em 46%

Risco quanto ao padrão histológico = maior risco → adenoma viloso



Adenoma tubular

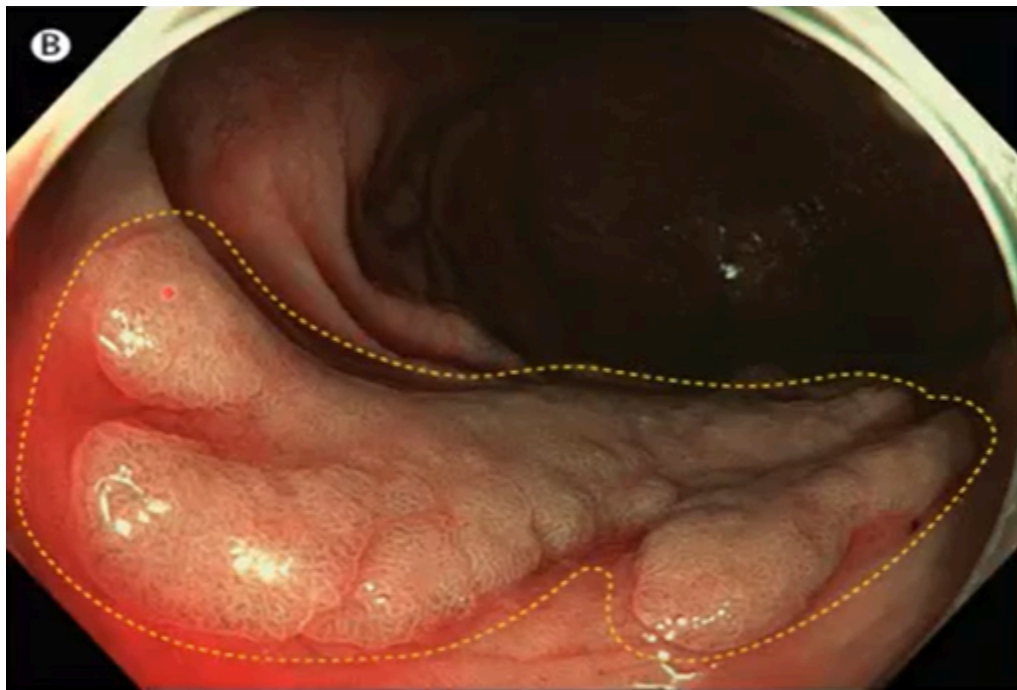




Adenoma viloso

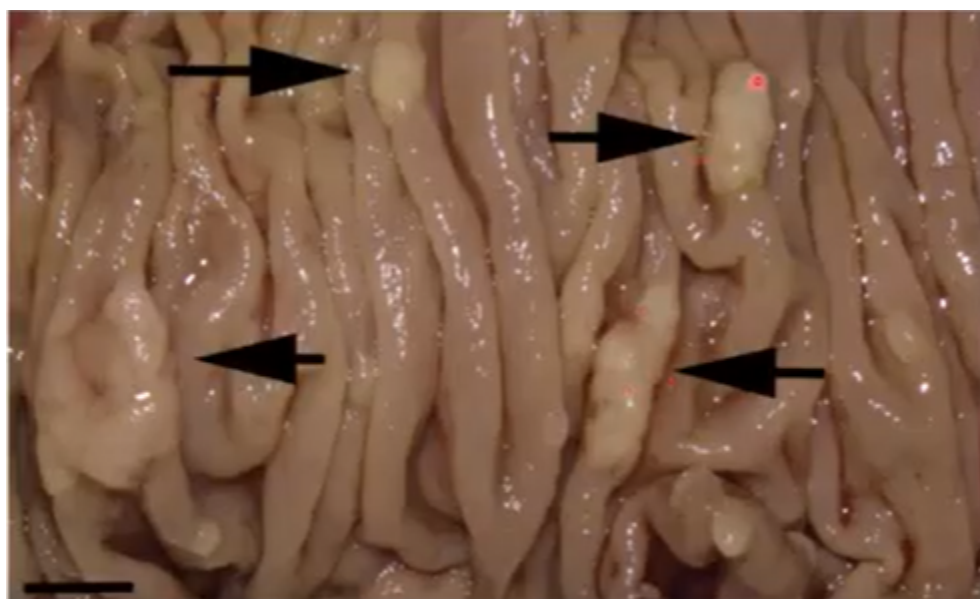
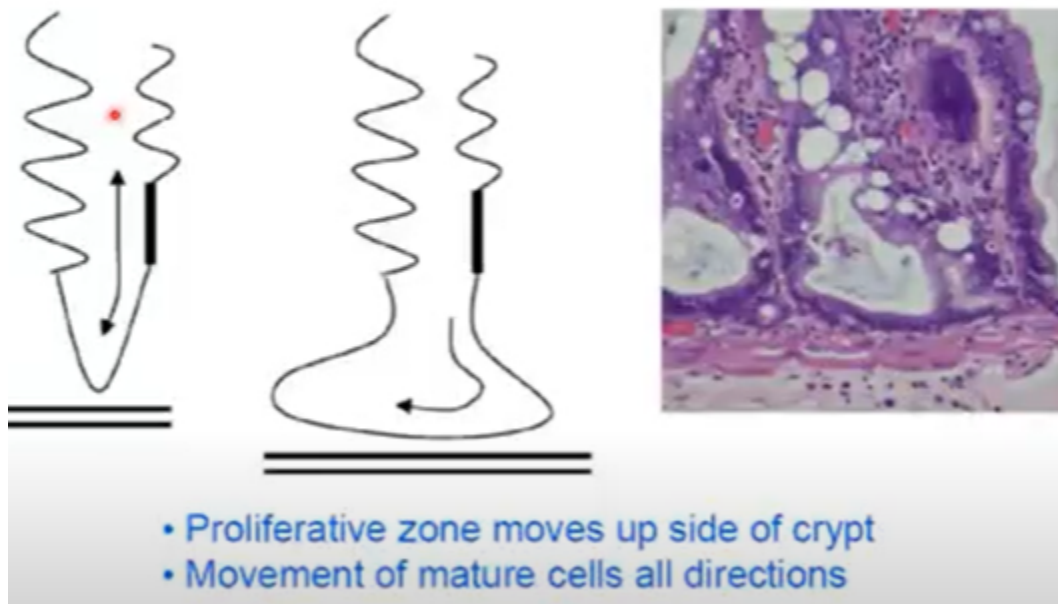
**Lesões de glândulas serrilhadas**

Muitas destas lesões são planas ou levemente sésseis

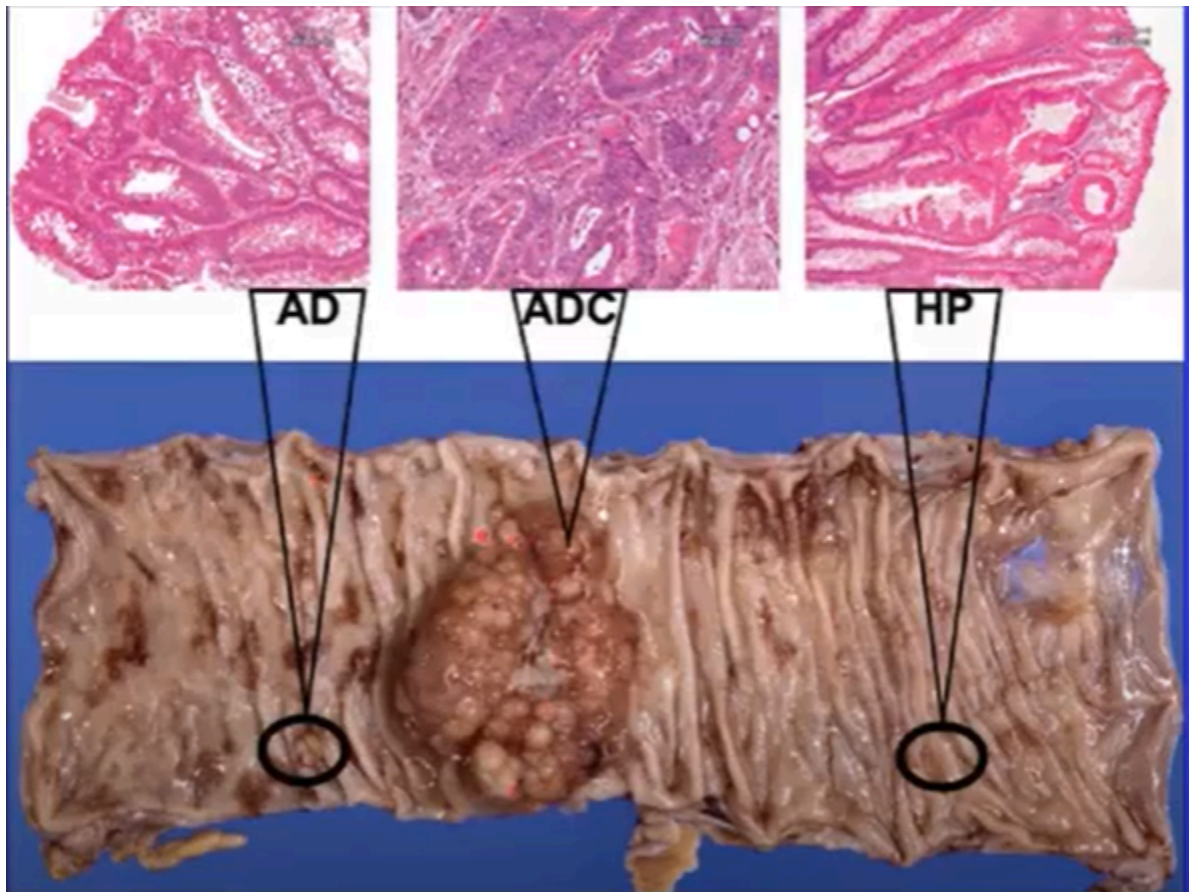


**Figure 5: High-definition images of a flat, lateral-spreading polyp**  
(A) High-definition white light image. (B) Close-up view, using narrow band imaging—an endoscopic imaging technique that highlights the mucosal surface and can help with detection and differentiation of colonic lesions. The yellow dotted lines indicate the borders of the lesion.

## Sessile Serrated Polyp



**Figure 4** Macroscopic appearance of sessile serrated adenoma/polyps (arrows). Note the presence of additional smaller polyps. Scale bar (bottom left) equals to 1 cm.

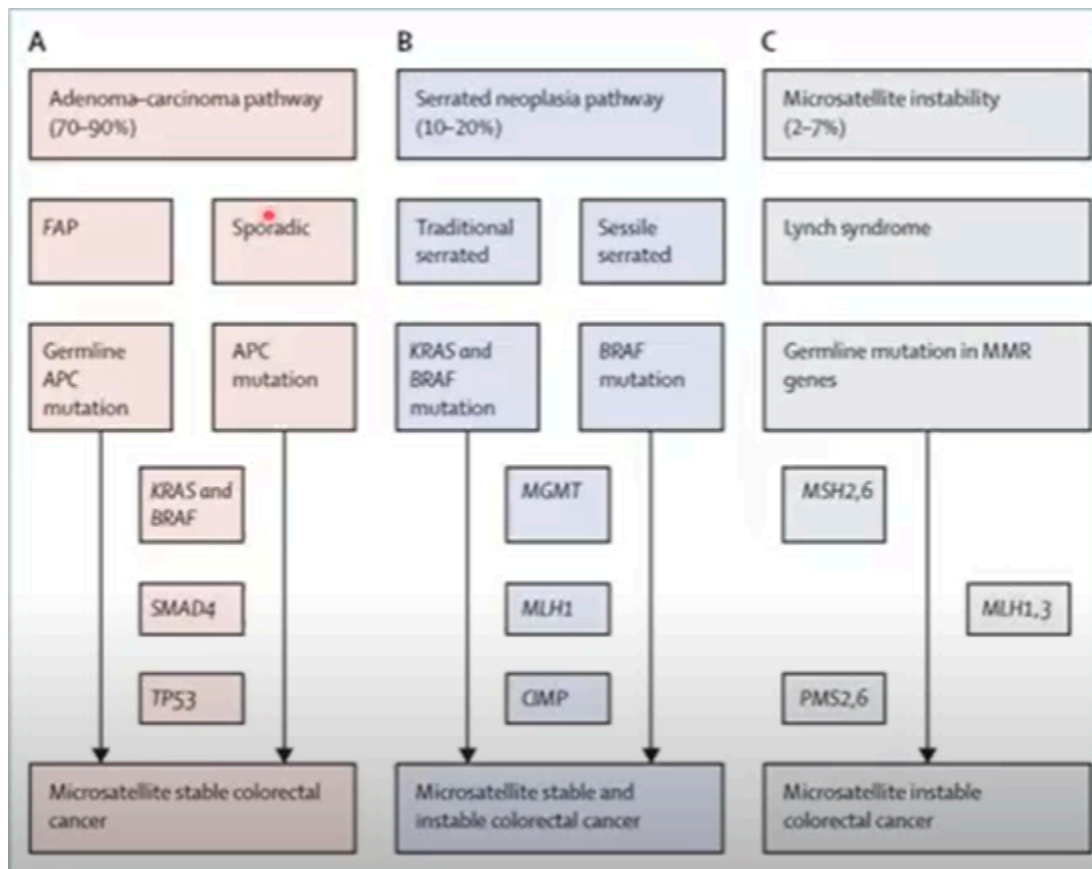


Lembrar sempre!

Todos os adenomas precisam de uma classificação quanto ao grau de displasia (baixo ou alto grau).  
“Sistema vena”

Câncer colorretal





Tipo histológico mais comum: adenocarcinoma

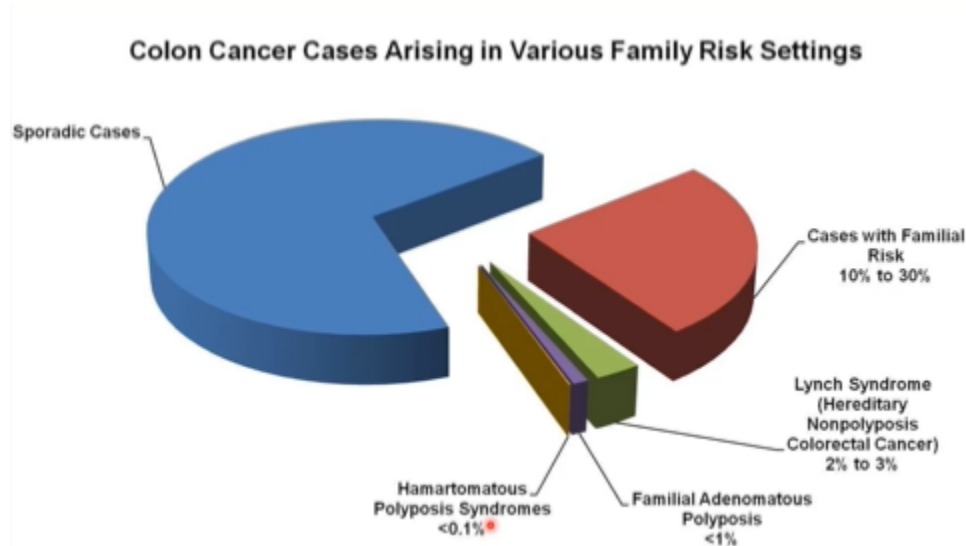
Outros tipos histológicos: tumores neuroendócrinos (NETs), linfomas, sarcomas e GIST (tumor estromal gastrointestinal)

### Terminologia diagnóstica

Definição: invasão de elementos displásicos na submucosa.

Não há linfáticos na mucosa: lesões confinadas à mucosa não têm chance de metástase

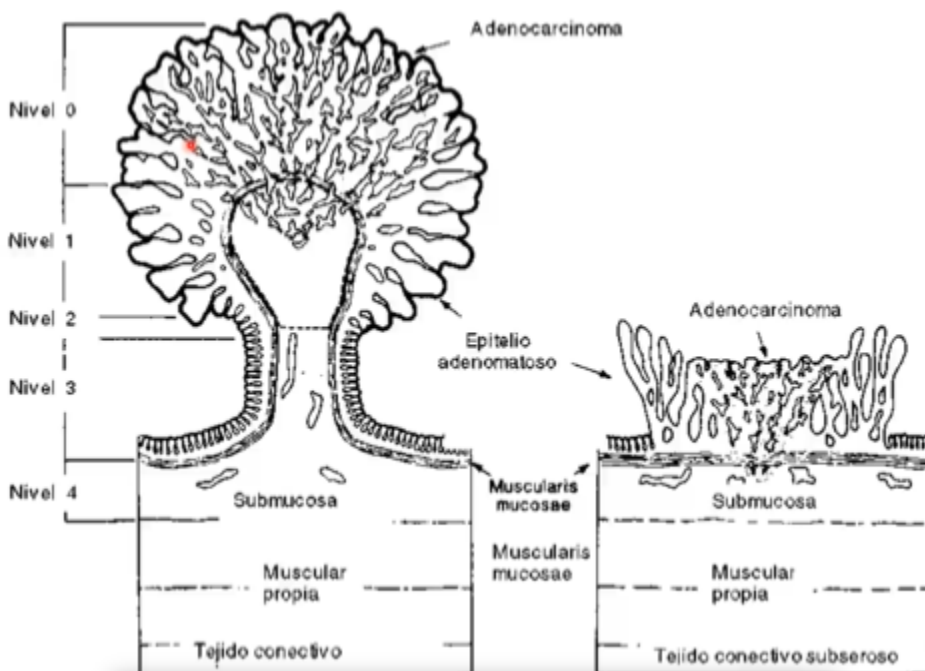
## Patologia molecular



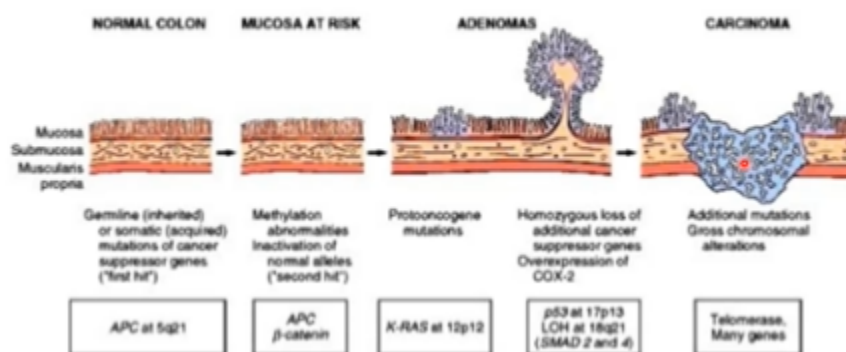
**Table 1:** Types of colorectal cancer and their genes

Types of CRC	Genes involvement	Chromosomal locus	Inheritance pattern
Sporadic	APC	5q22.2	Non-inherited
	K-RAS	12p12.1	
	DCC	18q21.2	
	P53	17p13.1	
	COX-2	2p14.1	
	BCL-2	18q21.33	
	related MMR genes etc.		
Familial	Unknown	---	Non-inherited
Hereditary			
FAP	APC	5q22.2	AD
MAP	MUTYH	1p34.1	AR
PJS	STK11/ LKB1	19p13.3	AD
SPS	Unknown	---	---
LS	MLH1	3p22.2	AD
	MSH2	2p21-p16.3	
	MSH6	2p16.3	
	PMS2	7p22.1	

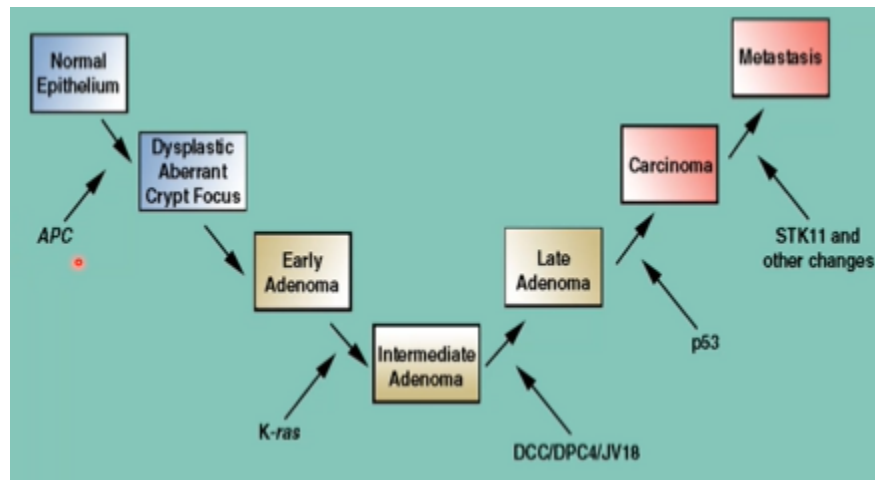
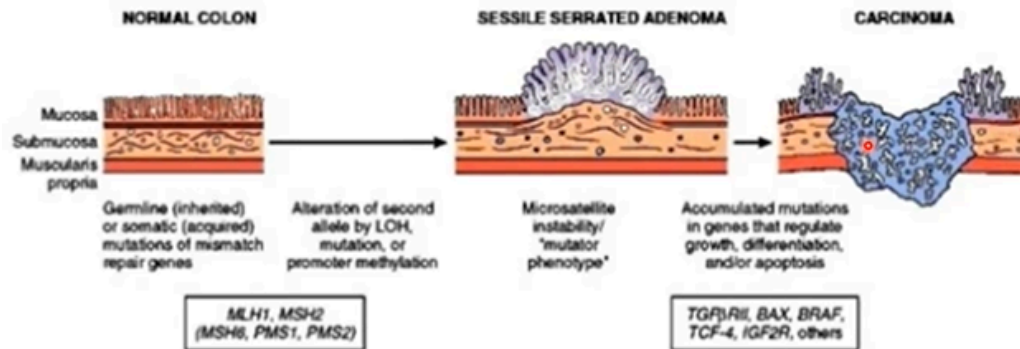
CRC: colorectal cancer, FAP: Familial adenomatous polyposis, MAP: MUTYH-associated polyposis, PJS: Peutz-Jeghers syndrome, SPS: Serrated polyposis syndrome, LS: Lynch syndrome, AD: Autosomal Dominant, AR: Autosomal Recessive



## Pathogenesis 1- Adenoma-carcinoma sequence

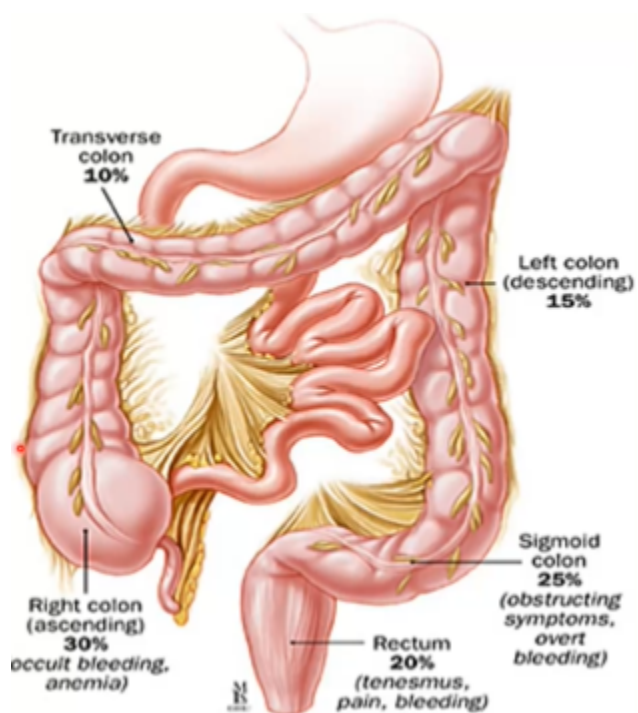
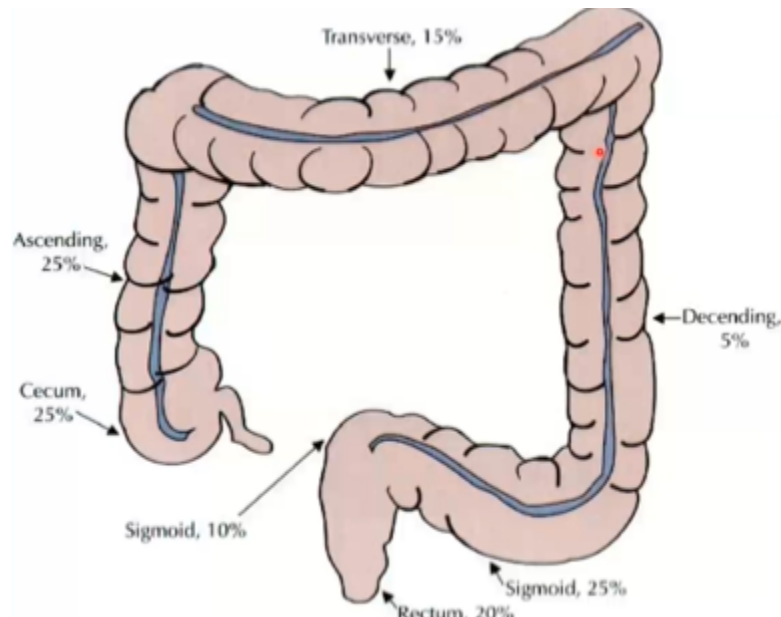


## Pathogenesis 2- Microsatellite instability





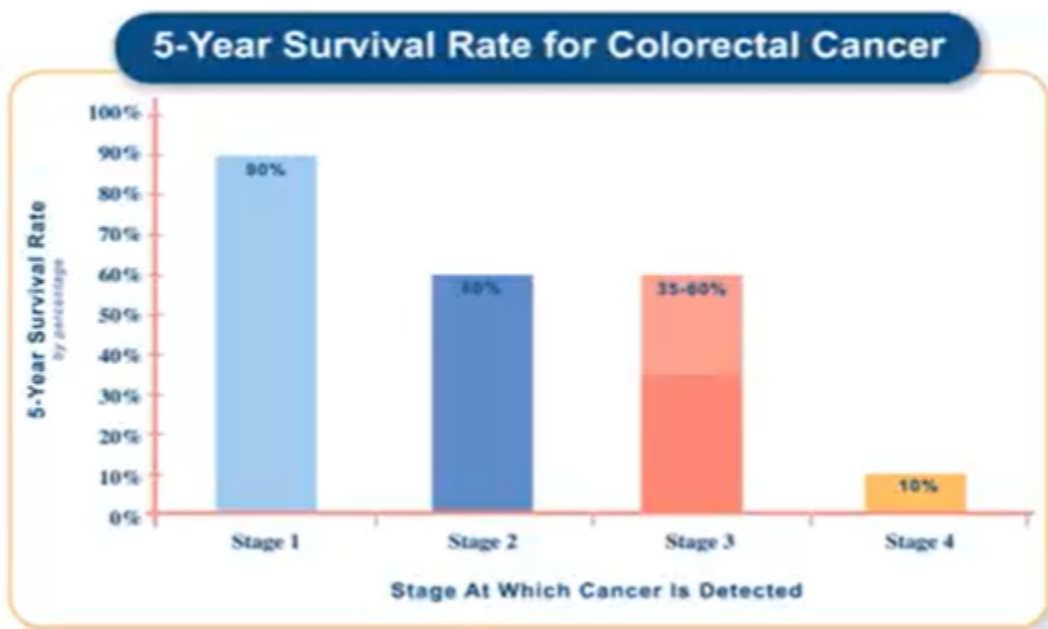
## Localizações anatômicas preferenciais



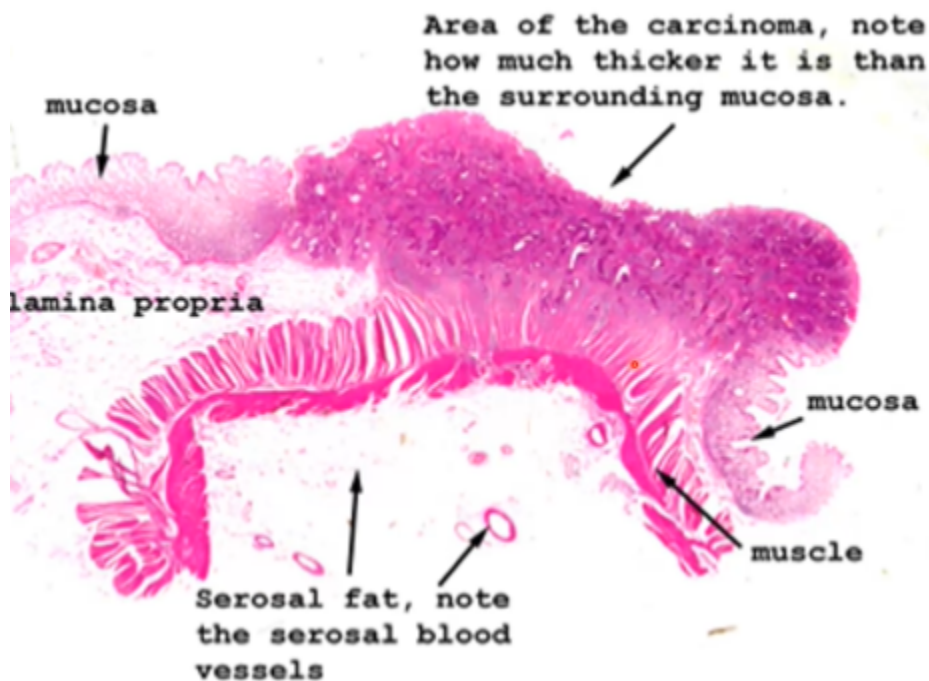
## Anatomia patológica

## Stage and Prognosis

Stage		5-year Survival (%)
0,1	Tis,T1;No;Mo	> 90
I	T2;No;Mo	80-85
II	T3-4;No;Mo	70-75
III	T2;N1-3;Mo	70-75
III	T3;N1-3;Mo	50-65
III	T4;N1-2;Mo	25-45
IV	M1	<3



Staging of colorectal cancer						
Stage	I		II	III		IV
	T1	T2	T3	N1	N2	M
Extent of tumor	No deeper than submucosa	Not through muscularis	Through muscularis	1-3 lymph node metastases	≥4 lymph node metastases	Distant metastases
5-year survival	>95%	>90%	70-85%	50-70%	25-60%	<5%
Stage at presentation	Colon	23%	31%	26%		20%
	Rectal	34%	25%	26%		15%



muscular

Invasão da camada

## Rectal Ca. Staging

Cuthbert Dukes  
English Pathologist (1890-1977)



1932, 1<sup>st</sup> Classification of colorectal ca.

Dukes A: Invasion into but not through the bowel wall

Dukes B: Invasion through the bowel wall penetrating the muscle layer but not involving lymph nodes

Dukes C: Involvement of lymph nodes

Dukes D: Widespread metastases

## ESTADIAMENTO PATOLÓGICO

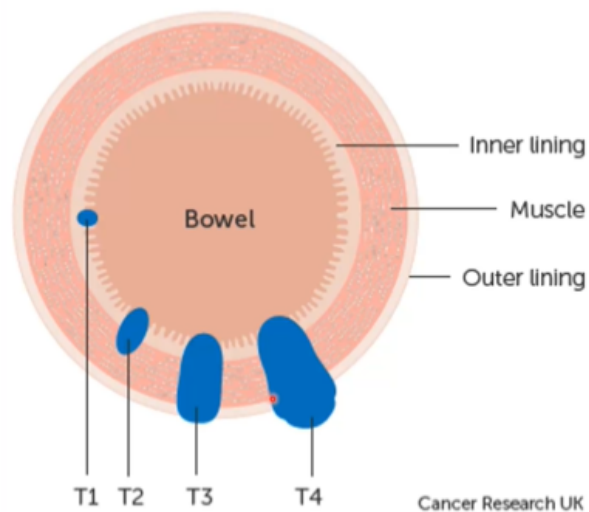
– **Determinação da infiltração neoplásica na parede intestinal + linfonodos.**

- **seg Dukes**
  - **modificado por Astler-Coller**
- **WHO/CAP/AJCC**

Estadiamento Patológico

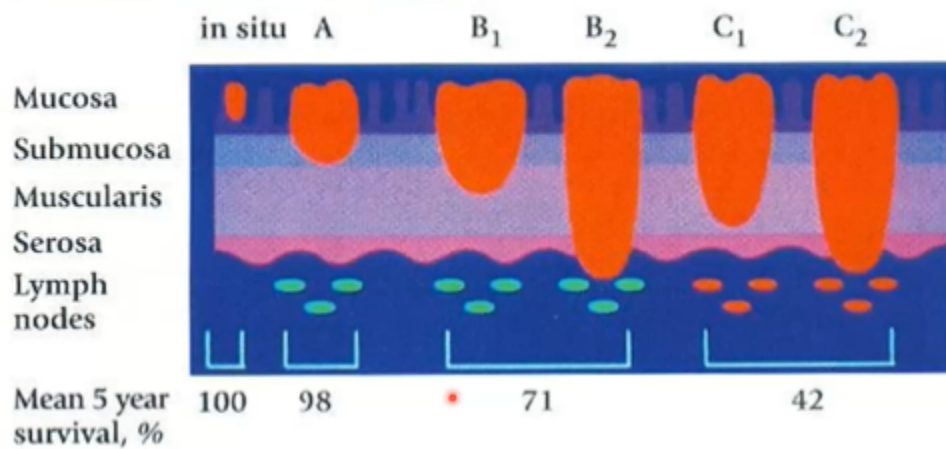
Determinação da infiltração neoplásica na parede intestinal + linfonodos. Seg Dukes - modificado por Astler-Coller. WHO/CAP/AJCC



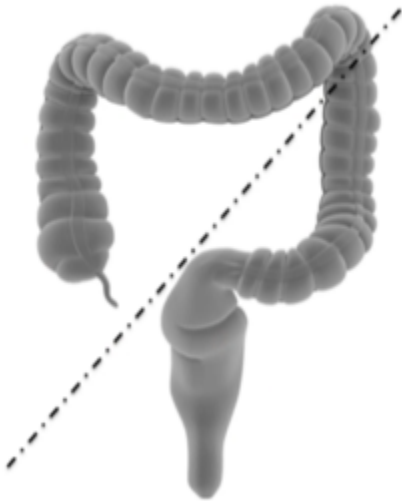


Prognosis of colon cancer worsens as extent of invasion increases

#### Modified Dukes' Classification



Feature	Right	Left
Age at diagnosis	Older	Younger
Sex	More women	More men
Tumor size	Larger	Smaller
Tumor condition at diagnosis	More advanced	Less advanced
Differentiation	Poor	Well
Prognosis	Poor	Good
Biofilm	Abundant	Less abundant
Microbiome	<i>Prevotella</i>	<i>Fusobacterium</i>
	-	<i>Escherichia/Shigella</i>
	<i>Selenomonas</i>	<i>Leptotrichia</i>
	<i>Peptostreptococcus</i>	-
Bile salt	Abundant	Less abundant
Association with Western dietary pattern	Less	More

Right-sided colon		Left-sided colorectum
<b>Incidence</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lower than LCRC</li> <li>• Increasing</li> <li>• Higher in females</li> </ul>		<b>Incidence</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Higher than RCC</li> <li>• Decreasing</li> <li>• Higher in males</li> </ul>
<b>Presentation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Higher TNM stage</li> <li>• Larger tumors</li> <li>• More mucinous type</li> </ul>		<b>Presentation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lower TNM stage</li> <li>• Smaller tumors</li> </ul>
<b>Genetics</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Common site for CRC in <i>MUTYH</i>-associated polyposis</li> </ul>		<b>Genetics</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Common site for CRC in familial adenomatous polyposis</li> </ul>
<b>Immunology</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• More active immune cells promoting immunogenicity</li> </ul>		<b>Immunology</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunologically less active, promoting tolerogenesis</li> </ul>
<b>Molecular pathway</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CIMP/MSI/BRAF positive tumors predominate</li> </ul>		<b>Molecular pathway</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chromosomal instability tumors predominate</li> </ul>
<b>Outcomes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Worse overall survival</li> </ul>		<b>Outcomes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Better overall survival</li> </ul>

