

Caso aislado

Carcinoma infiltrante sobre adenoma gástrico polipoide con componente de células en anillo de sello

M. Medina-Pérez, F. Oliva-Mompeán y J.L. Muñoz Boo

Servicios de Anatomía Patológica y Cirugía, Hospital de la Merced, Osuna, Sevilla.

SUMMARY

We report an unusual variant of gastric adenocarcinoma, a carcinoma arising from a polypoid adenoma. Material and method: When a 58-year-old man presented upper gastrointestinal symptoms, endoscopic examination detected a gastric polyp. Results: The intraoperative biopsy, carcinoma in the polypoid adenoma was diagnosed and subtotal gastrectomy was performed. The definitive histological study confirmed an adenocarcinoma arising from a sessile adenoma of 4 cm in diameter. The neoplasm showed a pronounced pattern of signet-ring cells. The immunohistochemical analysis revealed strong positivity for CEA, but overexpression of p53 protein and C-erbB-2 were absent. Conclusions: This report supports the fact that gastric carcinomas may arise from polypoid adenomas, and the possibility that overexpression of p53 is not involved in their development. Rev Esp Patol 1998; 31(1): 49-53.

Key words: Gastric adenoma - Gastric polyp - Gastric adenocarcinoma - Signet-ring cell carcinoma - Neoplasm

RESUMEN

Objetivos: Presentamos un carcinoma que asienta sobre un pólipo adenomatoso gástrico. Material y método: El caso corresponde a un paciente de 58 años de edad que acudió a su médico por síntomas gastrointestinales inespecíficos. En el estudio endoscópico se descubrió un pólipo grande en el límite entre el cuerpo y el antro gástricos, de manera que se indicó la intervención quirúrgica. Resultados: Se realizó una gastrectomía subtotal, encontrando un pólipo sésil de 4 cm, con confirmación intraoperatoria de malignidad. El estudio definitivo mostró un adenocarcinoma infiltrante con componente de células en anillo de sello sobre un pólipo adenomatoso. El análisis inmunohistoquímico evidenció una intensa expresión del antígeno carcinoembrionario (CEA) y muy escasa de p53 y C-erbB-2. Conclusiones: Este caso ilustra la capacidad de evolución hacia la malignidad de los pólipos adenomatosos gástricos grandes. La baja expresión de oncoproteína p53, como han establecido también otros autores, puede indicar que no está implicada en la secuencia adenoma-carcinoma. Rev Esp Patol 1998; 31(1): 49-53.

Palabras clave: Adenoma gástrico - Adenocarcinoma gástrico - Pólipo gástrico - Carcinoma de células en anillo de sello - Neoplasia

INTRODUCCIÓN

Con algunas controversias se ha aceptado que diferentes tipos de pólipos gástricos tienen capacidad de transfor-

mación hacia carcinomas. Nakamura y Nakano (1) establecieron cuatro tipos de pólipos gástricos, separando los tipos III y IV como los claramente neoplásicos, ambos constituidos por epitelio displásico y considera-

dos como adenomas. Algunos autores sostienen que los pólipos gástricos hiperplásicos tienen un potencial maligno que hay que considerar (2). De todas maneras, los carcinomas infiltrantes originados sobre pólipos adenomatosos gástricos no son frecuentes, por lo que decidimos presentar nuestro caso.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

El paciente, un varón de 58 años, acudió a su médico por molestias digestivas inespecíficas. No tenía antecedentes personales ni familiares de interés. El estudio endoscópico mostró un pólipo gástrico sésil, de base ancha. Su apariencia de estar muy vascularizado hizo desistir de la toma de biopsia, de manera que, dado su tamaño, se decidió realizar gastrectomía subtotal. La pieza fue examinada en fresco, para determinar si existía malignidad, que fue confirmada, así como el estado de los bordes de resección, que resultaron libres. Se revisó la cavidad abdominal, sin encontrar evidencias de metástasis hepáticas ni en otras zonas.

Abierto por la curvadura mayor, se observaba un pólipo de 4 cm sésil, lobulado, en el límite del cuerpo con el antro (Fig. 1), de una coloración rojiza. El estudio histológico de rutina confirmó la existencia de un ade-

noma sobre el que se había originado un carcinoma con extensas áreas de células en anillo de sello. Los focos adenomatosos eran muy evidentes ya a bajo aumento (Fig. 2), con progresión hasta áreas de displasia intensa (Fig. 3). El patrón adenomatoso daba paso a un adenocarcinoma en muchos puntos. En unas zonas su patrón era glandular puro, y en otras muchas había una mezcla de glándulas bien formadas con células en anillo de sello, claramente neoplásicas (Fig. 4). La base del pólipo estaba infiltrada, alcanzando la capa muscular propia, en forma de regueros de células sueltas, como hacen los carcinomas difusos. Además, encontramos un ganglio de la curvadura mayor, de 2 mm, afecto. La mucosa antral mostraba zonas de gastritis crónica con metaplasia enteroide y cierto grado de atrofia.

El estudio inmunohistoquímico, utilizando estreptavidina-peroxidasa con desenmascaramiento antigénico previo (3), evidenció una intensa expresión de CEA, pero muy baja de oncoproteína p53 nuclear (Clon D07, Dako) y C-erbB-2 (Novocastra) de membrana, y nula de Bcl2 (Novocastra) en las áreas de carcinoma.

Con todos estos datos se hizo el diagnóstico de adenocarcinoma infiltrante sobre pólipo adenomatoso gástrico, con extenso componente de células en anillo de sello.



Figura 1. Fotografía macroscópica que muestra la lesión polipoide. El estómago está abierto por la curvadura mayor.



Figura 2. Microfotografía a bajo aumento. Se observa el patrón adenomatoso y focos de carcinoma (original, HE $\times 40$).



Figura 3. Área de glándulas con displasia moderada-intensa (original, HE $\times 100$).

DISCUSIÓN DEL CASO

El trabajo de Goldstein y Lewin (4) ilustra perfectamente la confusión existente en la terminología de las displasias gástricas, más en la forma que el fondo. En él, tras un repaso de los términos utilizados históricamente, se aboga por restringir el término adenoma para las lesiones elevadas con respecto a la superficie mucosa; el de carcinoma quedaría para las lesiones displásicas con carácter infiltrante. La OMS también sugiere utilizar el concepto de adenoma para las lesiones elevadas. Éstas suelen ser esporádicas, pero pueden presentarse en el contexto de poliposis familiares (5).

La coexistencia de adenoma y carcinoma gástricos en el mismo paciente ha quedado bien establecida en algunos estudios. Kamiya y cols. (6) encontraron dicha concurrencia en el 8% de su serie (191 adenomas gástri-

cos). Además, el 11% de los adenomas mostraron cambios de carcinoma, aunque no infiltrantes.

Los adenomas gástricos son más raros que sus homónimos del colon; su frecuencia es más alta en la población japonesa que en los países occidentales. Suelen estar localizados en la región antral, y pueden ser pediculados o sésiles. Parece que la probabilidad de que un pólipo adenomatoso se malignice aumenta con su tamaño, con la existencia de displasia epitelial intensa, y cuando presenta una morfología vellosa. El diámetro principal a partir del cual parece aumentar claramente el riesgo es de 4 cm. De todas formas, otros autores (2) han advertido que el tamaño no sirve para predecir la evolución en un caso concreto, ya que ellos encontraron focos de carcinoma en pólipos de 5 mm de diámetro. La gastritis crónica y la metaplasia intestinal han sido consideradas sustratos patológicos de base en su histogenia. En



Figura 4. Área de carcinoma de células en anillo de sello (original, HE $\times 200$).

nuestro caso, el pólipo mostraba metaplasia intestinal con todos los grados de displasia, celular y arquitectural, con claro desarrollo de adenocarcinoma con áreas tubulares y componente de células en anillo de sello. Orłowska (2) también cita un caso con patrón mucinoso en su serie.

Kolodziejczyk y cols. (7) realizaron un estudio inmunohistoquímico con varios marcadores en un número significativo de adenomas. En él no encontraron útiles la determinación de C-erbB-2, Bcl2 ni CEA para predecir qué tipo de adenomas podían malignizarse. La expresión de p53 sería un fenómeno muy inicial, y no relacionado directamente con los cambios malignos. Varios autores sostienen que la acumulación de alteraciones genéticas características de la secuencia adenoma-carcinoma colónico no existe a nivel gástrico, y que, por tanto, la mayoría de los adenocarcinomas de estó-

mago se originarían *de novo* (8, 9). Nosotros hemos encontrado un grado muy bajo de expresión (inmunohistoquímica) tanto de p53 como de C-erbB-2, lo que apuntaría en dicho sentido. Sakurai y cols. (10) revisaron 19 casos de adenocarcinoma sobre adenomas gástricos y tampoco encontraron evidencias inmunohistoquímicas ni moleculares de implicación de alteraciones genéticas de p53 y K-ras en su transformación. Tohdō y cols. (11), en cambio, hallaron tres sustituciones de bases entre sus 10 adenomas, en el gen p53, siendo dos mutaciones silentes. Además, en el caso del carcinoma originado sobre adenoma encontraron dos mutaciones en los codones 137 (CTG a CCG) y 292 (AAA a AGA), que significaban un cambio de Leu a Pro y de Lys a Arg. No hallaron ninguna mutación de p53 en la mucosa gástrica normal, ni tampoco en el lugar del dinucleótido CpG, habitual en los carcinomas colónicos. En el estudio inmunohistoquímico, observaron más sobreexpresión de p53 en los carcinomas que se originaban *de novo* que en los que se originaban sobre adenomas. Los autores consideran además que la fijación e inclusión en parafina pueden alterar los determinantes antigénicos de la p53 y ser causantes de falsos negativos en los estudios inmunohistoquímicos. Uesugi y cols. (12) encuentran una disociación significativa en la expresión de p53 y de Bcl-2 entre adenomas y carcinomas gástricos, y consideran que la acumulación de la primera sí puede estar implicada tanto en la expresión de Bcl-2 como en la transformación maligna. En todo caso, dicho artículo no incluye estudios moleculares, sólo inmunohistoquímicos.

Independientemente de las alteraciones moleculares, parece lógico considerar que cuando en un pólipo existen todos los grados de displasia y una estrecha asociación con carcinoma franco, éste se origina sobre el pólipo. En nuestro caso, la displasia de todos los grados era muy evidente, y las áreas de adenocarcinoma extensas. Éstas incluían, también, las porciones más periféricas. Por estos motivos, no consideramos que se trate de una simple asociación.

La existencia de patrón arquitectural vellosos y de displasia epitelial intensa en las biopsias endoscópicas de lesiones polipoides gástricas deben alertar sobre la posibilidad de malignización. Esto implica la necesidad de que los endoscopistas sean generosos en la toma de biopsias en general y en particular en los casos de lesiones polipoides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nakamura T, Nakano GI. *Histopathological classification and malignant change in gastric polyps*. J Clin Pathol 1985; 38: 754-764.
2. Orłowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. *Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps*. Am J Gastroenterol 1995; 90(12): 2152-2159.
3. Medina M. *Combinación de microondas y presión en inmunohistoquímica*. Rev Esp Patol 1997; 30(1): 67-68.
4. Goldstein NS, Lewin KJ. *Gastric epithelial dysplasia and adenoma: Historical review and histological criteria for grading*. Hum Pathol 1997; 28: 127-133.
5. Iida M, Yao T, Itoh H y cols. *Natural history of gastric adenomas in patients with familial adenomatosis coli/Gardner's syndrome*. Cancer 1988; 61: 605-611.
6. Kamiya T, Morishita T, Asakura H y cols. *Long-term follow-up study on gastric adenoma and its relation to gastric protruded carcinoma*. Cancer 1982; 50: 2496-2503.
7. Kolodziejczyk P, Yao T, Oya M y cols. *Long term follow-up study of patients with gastric adenomas with malignant transformation*. Cancer 1994; 74: 2896-2907.
8. Tamura G. *Molecular pathogenesis of adenoma and differentiated adenocarcinoma of the stomach*. Pathol Int 1996; 46(11): 834-841.
9. Maesawa C, Tamura G, Suzuki Y y cols. *The sequential accumulation of genetic alterations characteristic of colorectal adenoma-carcinoma sequence does not occur between gastric adenoma and adenocarcinoma*. J Pathol 1995; 176(3): 249-258.
10. Sakurai S, Sano T, Maeshima A y cols. *Gastric adenoma-carcinoma sequence with special reference to p53 and Ki-ras gene alterations*. Virchows Arch 1995; 427: 119-124.
11. Tohdo H, Yokozaki H, Haruma K y cols. *p53 gene mutations in gastric adenomas*. Virchows Archiv B Cell Pathol 1993; 63: 191-195.
12. Uesugi H, Saegusa M, Takano Y, Okayasu I. *Different expression of Bcl-2 protein in gastric adenomas and carcinomas*. Pathol Int 1996; 46: 274-280.

