

Adenocarcinoma de tipo *glassy - cell*: una nueva variante de tumor gástrico

Horacio M Pianzola, Anabel Ottino

Acta Gastroenterol Latinoam 2006;36:205-210

Resumen

La mayoría de las neoplasias malignas gástricas corresponden histológicamente a adenocarcinomas de tipo difuso o intestinal, siendo otras variedades mucho menos frecuentes. Reportamos un caso de tumor epitelial maligno, cuyas características histológicas y citológicas corresponden a una entidad inusual aunque bien definida que puede aparecer en el cérvix y menos frecuentemente en el endometrio, conocido como adenocarcinoma de la variante *glassy - cell*. No hemos encontrado ningún reporte previo de este particular tipo de tumor en localización gástrica. Se discuten la histogénesis y los diagnósticos diferenciales.

Summary

**"Glassy - Cell" like adenocarcinoma:
A new variant of gastric tumor**

Most gastric malignancies correspond histologically to adenocarcinomas, either of the intestinal or diffuse type, other tumoral varieties being much less frequent. We report a case of a malignant epithelial tumor, whose histological and cytological characteristics correspond to an unusual, although well defined entity, which may appear in the cervix and less frequently in the endometrium, known as adenocarcinoma of the *glassy - cell* variety. We have not found any previous reports of this particular .

Index (palabras claves): Gastric Neoplasms - Gastric Adenocarcinoma - Gastric Carcinoma - Glassy Cell Carcinoma.

El término carcinoma *glassy - cell* se utilizó por primera vez en 1956 para describir un tipo inusual y distintivo de carcinoma cervical pobremente diferenciado, caracterizado morfológicamente por playas de células con moderada cantidad de citoplasma eosinófilo o anfófilo, de aspecto vidrioso o finamente granular, eosinófilo y PAS positivo, límites intercelulares bien definidos y núcleo vesicular grande con nucleolo prominente generalmente único.¹⁻⁷ Recientemente se describió un caso asociado con células en anillo de sello.⁸ Se considera una forma indiferenciada de carcinoma adenoescamoso, lo cual se sustenta en los hallazgos ultraestructurales.^{2,5,6} Representa una pequeña proporción de los carcinomas cervicales, vinculado según algunos autores al papiloma virus humano HPV.^{7,9} Clásicamente se ha considerado de pobre pronóstico y resistente a la radio y quimioterapia,¹⁻⁷ aunque estudios posteriores no han sido tan categóricos al respecto.^{10,11} También se lo describió en endometrio,¹²⁻¹⁵ trompa de Falopio,¹⁶ y más recientemente colon.¹⁷

El carcinoma adenoescamoso gástrico es una entidad, aunque infrecuente, definida y bien caracterizada.¹⁸⁻²⁸ No obstante, la localización gástrica del carcinoma de tipo *glassy - cell*, que representaría una variante de carcinoma adenoescamoso, no ha sido hasta el presente reportada.

Este trabajo reportaría, hasta donde sabemos, el primer caso de carcinoma gástrico primario de tipo *glassy - cell*.

Caso clínico

Un hombre de 62 años, sin antecedentes relevantes, consultó por pérdida de peso y epigastalgia de varios meses de evolución. La endoscopia alta reveló neoformación exofítica ulcerada localizada en cuerpo gástrico, la cual fue biopsiada. El resto del examen físico no aportó elementos relevantes.

Servicio de Patología H.I.G.A. "Gral San Martín"
La Plata, Argentina.

Correspondencia: Dr Horacio M. Pianzola
Servicio de Patología H.I.G.A. "Gral San Martín",
1 y 70 - 1900 La Plata, Argentina.
Teléfono / Fax: 54 - 221 - 4518338
E-mail: h41961@hotmail.com

Al examen microscópico consistió mayoritariamente en tejido necrótico con escasas células atípicas viables sin ninguna disposición particular.

Con el diagnóstico de carcinoma pobremente diferenciado se realizó gastrectomía total, remitiéndose además 18 ganglios. El paciente falleció en el postoperatorio inmediato. No se realizó autopsia.

Material y métodos

Macroscopía: el estómago fue abierto por curvatura mayor, extendido y estaqueado para su adecuada fijación. Presentaba una neoformación de tipo Borrmann II, de 7.5 cm de diámetro máximo, localizada en la pared posterior y curvatura menor, tercios medio y superior, separada de la unión esófago - gástrica por 2,5 cm de mucosa gástrica macroscópicamente libre de tumor. **Microscopía óptica:** el material se fijó en formol *buffer*. Se obtuvieron veinte bloques de diferentes áreas tumorales y no tumorales. Luego del procesamiento de rutina se coloreó con Hematoxilina - Eosina (HE), PAS-H con y sin digestión, y Azul Alcian a pH 0,5 y 2,5.

Inmunohistoquímica: se utilizó un panel de 14 anticuerpos (tabla 1). En cada caso se utilizaron controles positivos y negativos, estos últimos omitiendo el anticuerpo primario.

Microscopía electrónica: se examinaron dos bloques del tumor. Se reprocesó, según técnicas estándar, material fijado en formol *buffer*. Se colorearon para orientación cortes de 1m μ con azul de toluidina, y cortes ultra finos con uranil acetato y citrato de plomo antes de ser observados con microscopio electrónico de transmisión.

Resultados

Microscopía óptica: los cortes coloreados con HE mostraron una proliferación neoplásica altamente celular, compuesta por playas y grandes nidos de células poligonales de tamaño intermedio (figura 1),

Figura 1. Neoformación epitelial atípica (derecha) y remanente de mucosa gástrica (izquierda). (HE, 10X).

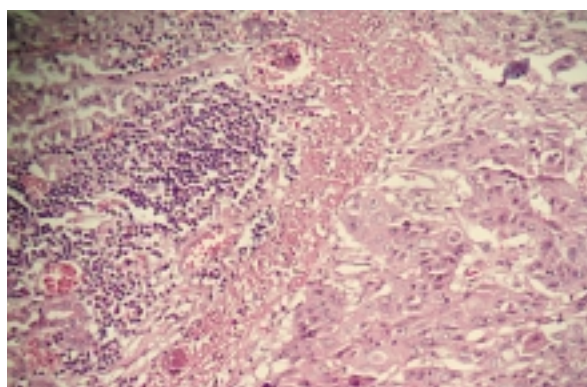


Table 1. Panel de anticuerpos.

Antígeno	Marca	Código	Tipo	Dilución	Tratam.	Reacción
CK AE1-AE3	Zimed	18-0132	M	1/50	P	+
CK AE1	Zimed	18-0153	M	1/50	MO	+
EMA	Dako	MO-613	M	1/50	---	+
CEA	Zimed	18-0013	M	1/50	---	+
NSE	Zimed	18-0196	M	1/50	---	-
Cromogranina A	Biogenex	MU126-UCM	M	1/100	---	-
Proteína S100	Zimed	18-0046	P	1/50	P	-
α 1-Antitripsina	Biogenex	PU015-UP	P	1/100	---	-
α -Fetoproteína	Zimed	18-0003	M	1/50	P	-
HCG- β	Immunotech	0390	M	1/50	---	+ / -
CD45 (LCA)	Immunotech	1916	M	1/50	P	-
Vimentina	Immunotech	1919	M	1/50	---	-
EHR	Novocastra	NCL-ER-GF11	M	1/50	MO	-
PHR	Novocastra	NCL-PGR-312	M	1/50	MO	-

Antígenos: CK: Citoqueratina; EMA: Antígeno de Membrana Epitelial; CEA: Antígeno Carcinoembrionario; NSE: Enolasa Neuronal Específica; HGC: Gonadotropina Coriónica Humana; CD45 (LCA): Antígeno Común Leucocitario; EHR: Receptores de Estrógenos; PHR: Receptores de Progesterona. Tipo: M: Monoclonal; P: Policlonal. Tratamiento: MO: Microondas; P: Proteasa.

con citoplasma eosinófilo finamente granular, de aspecto vidrioso, límites celulares bien definidos, y un único núcleo vesicular, con nucleolo usualmente único y prominente (figura 2). Presentaba índice mitótico elevado, con figuras típicas y atípicas. Se demostraron glucógeno y ocasional mucosecreción intracitoplasmática con PAS-H y Azul Alcian respectivamente (figura 3). No se detectaron puentes

Figura 2. Células poligonales atípicas con amplio citoplasma, núcleo vesicular y límites netos. Ocasionales leucocitos. (HE, 40X).

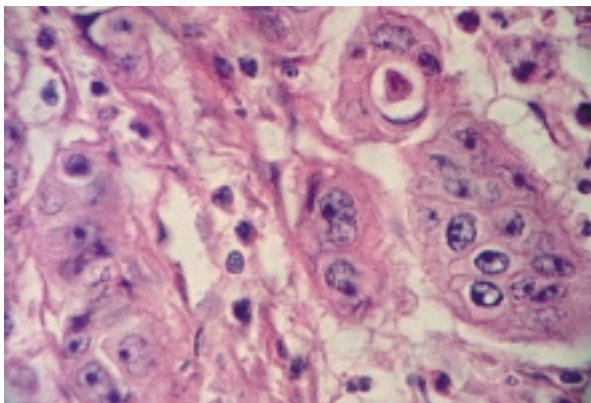
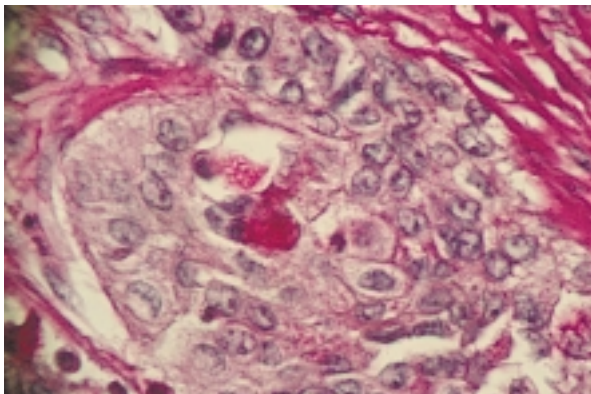


Figura 3. Células aisladas mostrando PAS positividad citoplasmática. (PAS-H, 40X).



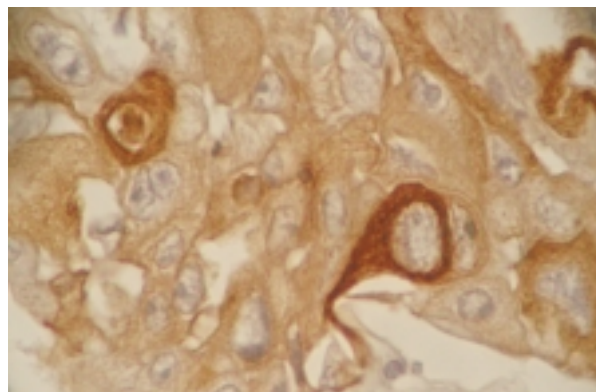
intercelulares ni queratinización evidente. En las regiones superficiales del tumor, en conexión con la mucosa, se hallaron algunas pocas luces glandulares generalmente abortivas. El estroma consistía en delicados septos ricos en células inflamatorias que separaban las playas y nidos. El análisis de la mucosa gástrica circundante no evidenció gastritis, metaplasia intestinal, presencia de H Pylori, ni otros cambios relevantes.

Seis de los dieciocho ganglios mostraron compo-

miso metastásico de idéntica apariencia al tumor primario.

Inmunohistoquímica: la Citoqueratina (CK AE1-AE3, CK AE1) (figura 4), el Antígeno de Membrana Epitelial (EMA) y el Antígeno Carcinoembrionario (CEA) fueron positivos en la mayoría de las células. La Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) mostró positividad focal. Las restantes inmunomarcaciones fueron negativas.

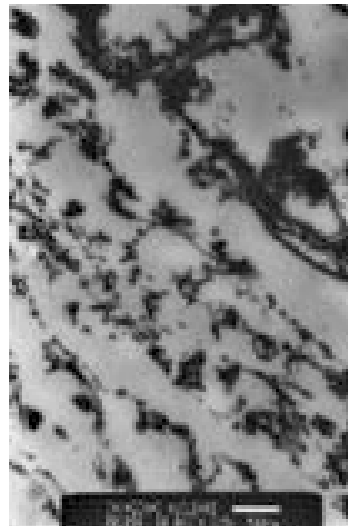
Figura 4. Inmunomarcación positiva para CKAE1-AE3. (40X).



Microscopía electrónica: aunque la preservación no fue óptima para evaluar ultraestructura, pudo apreciarse claramente que las células tenían bordes netos, núcleos grandes centrales con ocasionales invaginaciones (figura 5) y nucleolos prominentes, y

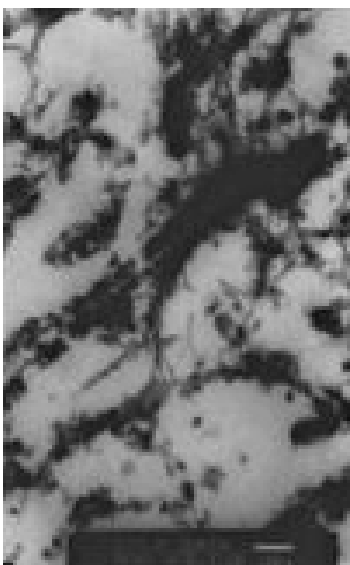
se unían unas a otras por medio de complejos de unión, algunos con aspecto de desmosomas típicos (figura 6). El retículo endoplásmico rugoso estaba dilatado y bastante conspicuo.

Figura 5. Microscopía electrónica. Invaginaciones nucleares. (15.000X).



Diagnóstico: se estableció el diagnóstico de carcinoma gástrico de tipo *glassy - cell*, basándose en el aspecto microscó-

Figura 6. Microscopía electrónica. *Desmosoma*. (30.000X).



pico constante presente en los múltiples cortes obtenidos, que mostraron una coincidencia exacta entre estos hallazgos y aquellos descritos en la literatura sobre este tipo tumoral particular.^{1-5,12-14,16,27}

Discusión

El carcinoma de tipo *glassy - cell* es una variante especial de carcinoma

adenoescamoso con características morfológicas y evolutivas distintivas, inicialmente descrito en cervix, donde muestra mayor prevalencia,^{1-6,9,27} aunque también se puede presentar en endometrio,¹²⁻¹⁴ trompa de Falopio¹⁶ y colon.¹⁷

En estómago la mayoría de los tumores malignos son adenocarcinomas de tipo intestinal o difuso.²⁶⁻²⁹ El carcinoma adenoescamoso una neoplasia inusual en la cual ambos componentes, glandular y escamoso, coexisten en una proporción variable de un caso a otro pudiendo prevalecer cualquiera de ellos.²⁴ Solo aquellos casos en los cuales la neoplasia está completamente rodeada por mucosa gástrica no tumoral, sin conexión con el esófago se consideran verdaderos carcinomas adenoescamosos primitivos gástricos,²⁷ por lo cual es fundamental para realizar un diagnóstico correcto descartar en primer lugar un origen esofágico.^{24,29}

El carcinoma adenoescamoso es diferente del adenocarcinoma con focos de epitelio metaplásico maduro, denominado adenoacantoma o adenocarcinoma con metaplasia escamosa^{26,28-30} y también del infrecuente carcinoma escamoso puro.^{28,31,32} Estos tres tipos tumorales son extremadamente inusuales y presentan una prevalencia ligeramente variable según diversos autores, pero no excediendo un 1%.^{23-26,29,30}

El carcinoma gástrico adenoescamoso predomina en hombres (2:1 a 5:1),²⁹ sin preferencia etaria,²⁹ más frecuentemente en antro,^{24,29} y usualmente es grande y ulcerado.²⁹

Se lo define a nivel óptico por presentar tipos celulares escamosos y glandulares²⁴ que pueden también apreciarse ultraestructuralmente. Además, algunas células pueden mostrar tanto tonofibrillas como vacuolas, así como también signo de diferenciación dual.^{19,20,29}

Desde el punto de vista de la Inmunohistoquímica las células adenocarcinomas son positivas para Componente Secretor y CEA (Antígeno Carcinoembrionario) y negativas para Involucrina. Por el contrario, las células escamosas son positivas para Involucrina y negativas para CEA.²¹

Hay diversas teorías sobre su histogénesis, no necesariamente excluyentes, que preconizan origen a partir de un adenocarcinoma preexistente con metaplasia subsiguiente,^{20-22,24,29,30} de *stem cells* totipotenciales,^{18,24,29,30} de metaplasia escamosa preexistente o de epitelio escamoso ectópico.^{24,29,30}

Respecto de la metaplasia escamosa, se han descrito mórulas escamosas en glándulas gástricas superficiales de manera similar a lo que ocurre en endometrio, pero no pudo demostrarse relación con el carcinoma escamoso o adenoescamoso.³³ Se han identificado al microscopio electrónico células escamosas tanto en carcinomas gástricos humanos como experimentales en ratones.³³

Se ha observado coexistencia entre carcinoma adenoescamoso y carcinoma temprano convencional,²³ y aunque se describieron casos de carcinoma adenoescamoso temprano,³⁴ la mayor parte de los reportes corresponden a lesiones avanzadas.²³⁻³⁴

Su mal pronóstico, aún peor que el del carcinoma convencional,^{17,19,20,23} se debe a su gran capacidad invasiva y frecuentes permeaciones vasculares,^{24,26} que a su vez estarían vinculadas al grado de diferenciación del componente glandular.^{27,29}

Además de carcinoma adenoescamoso, adenoacantoma y carcinoma escamoso puro, existen descripciones de otros tumores gástricos muy infrecuentes, tales como carcinoma mucoepidermoide,^{19,20,24,29} carcinoma de células pequeñas y otros tumores con diferenciación neuroendócrina,^{27,28} carcinoma hepatoide,²⁷ carcinoma de glándulas parietales,²⁷ carcinoma de tipo linfopitelioma,^{27,35} carcinoma sarcomatoide,²⁷ adenocarcinoma con rasgos rabdoides,²⁷ carcinoma con células gigantes de tipo osteoclastico,²⁷ coriocarcinoma primario,²⁸ y carcinoma embrionario.²⁸ No obstante, no existen hasta el presente reportes previos en la literatura respecto de esta variante particular de tipo *glassy - cell* de localización gástrica.

Es digno de mención que se ha descrito una variante normal de mucosa gástrica en la cual el citoplasma celular puede presentar aspecto granular o "vidrioso", dispuestas eventualmente en grupos sólidos que podrían ser fuente de sobrediagnóstico en biopsias endoscópicas.^{27,36,37}

En el presente caso no se detectaron en la pieza quirúrgica los cambios previamente mencionados, lo cual impide especulaciones sobre relaciones histogenéticas. Por otra parte, la localización no fue antral como en la mayoría de los carcinomas adenoescamosos, sino en el cuerpo.

Se ha descrito positividad para HCG en un carcinoma colónico de tipo *glassy - cell*.¹⁷ Si bien existe el Coriocarcinoma primario gástrico,²⁸ las características morfológicas celulares no permiten explicar la positividad focal para HCG en el presente caso.

Creemos que sería muy importante reconocer este tipo tumoral efectuando un diagnóstico correcto para determinar luego un cuidadoso seguimiento sobre un número adecuado de pacientes, la real respuesta al tratamiento y evolución. Esto nos permitiría establecer, como en el cérvix, si se trata no solo de una variedad con rasgos morfológicos distintivos, sino también con características evolutivas y de respuesta a la terapéuticas propias.

Referencias

- Littman P, Clement PB, Henriksen B, Wang CC, Robboy SJ, Taft PD, Ulfelder H, Scully RE. Glassy cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1976;37:2238-2246.
- Paulsen SM, Hansen KC, Nielsen VT. Glassy - cell carcinoma of the cervix: case report with a light and electron microscopy study. *Ultrastructural Pathology* 1980;1:377-384.
- Maier CRC, Norris HJ. Glassy cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1982; 60:219-224.
- Pak HY, Yokpta SB, Paladugu RR, Agliozzo CM. Glassy cell carcinoma of the cervix. Cytologic and clinicopathologic analysis. *Cancer* 1983;52:307-312.
- Ulbright TM, Gersell DJ. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix. A light and electron microscopic study of five cases. *Cancer* 1983;51:2255-2263.
- Costa MJ, Kenny MB, Hewan Lowe K, Judd R. Glassy cell features in adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. Histologic, ultrastructural, immunohistochemical, and clinical findings. *Am J Clin Pathol* 1991;96:520-528.
- Kato N, Katayama Y, Kaimori M, Motoyama T. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix: histochemical, immunohistochemical, and molecular genetic observations. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:134-140.
- Moritani S, Ichihara S, Kushima R, Sugiura F, Mushika M, Silverberg SG. Combined signet ring cell and glassy cell carcinoma of the uterine cervix arising in a young Japanese woman: a case report with immunohistochemical and histochemical analyses. *Pathol Int* 2004;54:787-792.
- Kenny MB, Unger ER, Chenggis ML, Costa MJ. In situ hybridization for human papillomavirus DNA in uterine adenosquamous carcinoma with glassy cell features ("glassy cell carcinoma"). *Am J Clin Pathol* 1992;98:180-187.
- Gray HJ, García R, Tamimi HK, Koh WJ, Goff BA, Greer BE, Paley PJ. Glassy cell carcinoma of the cervix revisited. *Gynecol Oncol* 2002;85:274-277.
- Hopkins MP, Morley GW. Glassy cell adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:67-70.
- Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Glassy cell carcinoma of the endometrium. *Hum Pathol* 1982; 13:418-421.
- Arends JW, Willebrand D, DeKoning Gans HJ, Swaen GJV, Bosman FT. Adenocarcinoma of the endometrium with glassy - cell features. Immunohistochemical observations. *Histopathology* 1984;8:873-879.
- Hachisuga T, Sugimori H, Kaku T, Matsukuma K, Tsukamoto N, Nakano H. Glassy cell carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1990;36:134-138.
- Mhaweck P, Dellas A, Terracciano LM. Glassy cell carcinoma of the endometrium: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:816-819.
- Herbold DR, Axelrod JH, Bobowski SJ, Freel JH. Glassy cell carcinoma of the Fallopian tube. A case report. *Int J Gynecol Pathol* 1988;7:384-390.
- Aru A, Rasmussen LA, Federspiel B, Horn T. Glassy cell carcinoma of the colon with human chorionic gonadotropin production. A case report with immunohistochemistry and ultrastructural analysis. *Am J Surg Pathol* 1996;20: 187-192.
- Mingazzini PL, Barsotti P, Malchiodi Albedi F. Adenosquamous carcinoma of the stomach: histological, histochemical and ultrastructural observations. *Histopathology* 1983;7: 433-443.
- Mori M, Iwashita A, Enjoji M. Adenosquamous carcinoma of the stomach. A clinicopathologic analysis of 28 cases. *Cancer* 1986;57:333-339.
- Mori M, Fukuda T, Enjoji M. Adenosquamous carcinoma of the stomach. Histogenetic and ultrastructural studies. *Gastroenterology* 1987;92:1078-1082.
- Kawabe K, Nakanuma Y, Terada T, Nakamura Y. Adenosquamous Carcinoma of the stomach presenting "giant gastric folds". *Gastroenterol Jpn* 1990;25:739-745.
- Cabello Rodríguez M, Somoza de Saint Palais M, Rueda Pérez JM, Montero Vázquez JM, Merino Royo E, Carabot Rodríguez Rubio A. Adenosquamous carcinoma of the stomach. *Rev Esp Enferm Dig* 1994;86: 757-760.
- Toyota N, Minagi S, Takeuchi T, Sadamitsu N. Adenosquamous carcinoma of the stomach associated with separate early gastric cancer (type IIc). *J Gastroenterol* 1996; 31:105-108.
- Lewin KJ, Appelman HD. Carcinoma of the Stomach. In: *Tumors of the Esophagus and Stomach. Atlas of Tumor Pathology. AFIP Washington D.C., 3rd Series, Maryland: Bethesda; 1996.*

25. Manna EDE, Seixas AA, de Araujo RP, Ferro MC. Primary adenosquamous carcinoma of the stomach. *Rev Assoc Med Bras* 1998; 44:152-154.
26. Fenoglio - Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. The neoplastic stomach In: *Gastrointestinal Pathology. An Atlas and Text*. 2nd Ed., Philadelphia: Lippincott Raven; 1999.
27. Rosai J. *Gastrointestinal Tract*. In: *Ackerman's Surgical Pathology*. 9 Ed. St. Louis: Mosby; 2004.
28. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. *Histological Typing of Oesophageal and Gastric Tumors*. WHO, International Histological Classification of Tumours. 2nd Ed., Berlín: Springer - Verlag; 1990.p 19-28.
29. Ming S, Goldman H. Adenocarcinoma and other malignant tumors of the stomach. In: *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. Philadelphia, W.B: Saunders Company; 1992.
30. Jalif AR, López OJ, Díaz de Battaglini SM, Bur EG. Gastric adenoacanthoma. Report of a case and review of the literature. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1984; 14:79-84.
31. Ruck P, Wehrmann M, Campbell M, Horny HP, Breucha G, Kaiserling E. Squamous cell carcinoma of the gastric stump. A case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:317-324.
32. Piper MH, Ross JM, Bever FN, Shartsis JM, Mohammadi D. Primary squamous cell carcinoma of a gastric remnant. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1080-1082.
33. Schlosnagle DC, Hardin RD. Squamous morules in gastric mucosa. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:332- 334.
34. Yoshida K, Manabe T, Tsunoda T, Kimoto M, Tadaoka Y, Shimizu M. Early gastric cancer of adenoacanthoma type: report of a case and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26:252-257.
35. Ottino A, Pianzola HM, Praderio LB, Casco FG, Canestri M. Carcinoma gástrico de tipo linfopitelioma: variante inusual en muñón post - gastrectomía. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2004; 34:79-82.
36. Rubio C, Hirota T, Itabashi M, Hirohashi S, Kato Y. A Possible error in the interpretation of gastric carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82:1354-1355.
37. Rubio CA, Owen DA. A comparative study between the gastric mucosa of west Candians and other dwellers of the Pacific Basin. *Anticancer Res* 1998; 18: 2463-2470.