

# Adenocarcinoma gástrico extremadamente bien diferenciado con células cilíndricas: reporte de un caso

**Autores** Lourdes Márquez, Denny Castro, Simón Peraza, Olga Silva, Luz Carreño

**Afiliación** Centro de Control de Cáncer Gastrointestinal Dr. Luis E. Anderson. San Cristóbal – Edo. Táchira. Venezuela. Correo electrónico: [lourdesmarquez105@gmail.com](mailto:lourdesmarquez105@gmail.com)

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2018; 72(3):80-84.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

**Fecha de recepción:** 09-10-2018

**Fecha de revisión:** 30-10-2018

**Fecha de Aprobación:** 19-11-2018

## Resumen

El adenocarcinoma gástrico extremadamente bien diferenciado corresponde a una entidad descrita inicialmente en el año 1984 el epitelio de la mucosa gástrica donde el hallazgo corresponde a una entidad histológicamente de aspecto benigno pero con un comportamiento agresivo. Posteriormente, Pelayo Correa describe en la cascada carcinogénica del cáncer gástrico el "punto de no retorno" con la aparición de la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal, esta última descrita convencionalmente de tipo intestino delgado y colónico, como lesiones precursoras para el desarrollo del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal. En el caso presentado, encontramos un paciente femenino de 80 años, con antecedentes de hipertensión arterial y cardiopatía hipertensiva en fase dilatada, con sintomatología de evacuaciones melénicas, saciedad precoz, astenia, adinamia y pérdida de peso. Se realizan estudios radiológicos y endoscópicos donde reportan lesión elevada, de gran tamaño (10cm), localizado en fundus, con reporte inicial de cáncer gástrico Borrmann I, sin embargo, exploraciones posteriores demostraron la no invasión de la lesión a la submucosa (prueba de lifting positivo) y los hallazgos histopatológicos permitieron la resección mucosal endoscópica de la misma en "piece meal" de forma satisfactoria en múltiples sesiones, con mejoría total de los síntomas. Se realiza una breve revisión bibliográfica del tema ante la presentación histológica poco frecuente de metaplasia ciliada en una lesión gástrica precoz.

**Palabras clave:** adenocarcinoma extremadamente bien diferenciado, cáncer gástrico precoz, metaplasia ciliada.

## GASTRIC ADENOCARCINOMA EXTREMELY WELL DIFFERENTIATED WITH CYLINDRICAL CELLS: CASE REPORT

### Summary

The extremely well differentiated gastric adenocarcinoma corresponds to an entity initially described in 1984, the epithelium of the gastric mucosa where the finding corresponds to a histologically benign entity but with an aggressive behavior. Subsequently, Pelayo Correa described in carcinogenesis cascade of gastric cancer the "point of no return" the onset of atrophic gastritis and intestinal metaplasia, the latter conventionally type described small intestine and colon, as precursor lesions for the development of adenocarcinoma intestinal type gastric. In the case presented, we found an 80-year-old female patient with a history of hypertension and hypertensive heart disease in the dilated phase, with symptomatology of melanic evacuations, early satiety, asthenia, adynamia and weight loss. Radiological and endoscopic studies are performed where they report high lesion, large (10cm), located in the fundus, with initial report of Borrmann I gastric cancer, however, later explorations demonstrated the non-invasion of the submucosal lesion (lifting test positive) and histopathological findings allowed endoscopic mucosal resection of the same in "piece meal" satisfactorily in multiple sessions, with total improvement of symptoms. A brief bibliographic review of the subject is made in the presence of rare histological presentation of ciliated metaplasia in an early gastric lesion.

**Key words:** extremely well differentiated adenocarcinoma, early gastric cancer, ciliated metaplasia.

**Introducción**

El adenocarcinoma gástrico extremadamente bien diferenciado fue descrito por Silverberg y Hurten en el año 1975 en lesiones neoplásicas del cuello uterino, caracterizado por un epitelio con glándulas mucinosas de aspecto normal que invaden el estroma del cérvix, de aspecto microscópicamente benigno pero con un comportamiento agresivo<sup>1</sup>. Esta conducta fue observada en la mucosa gástrica por Araki y cols., en el año 1984<sup>2</sup> y, posteriormente, descrito en múltiples publicaciones dentro de las lesiones neoplásicas precoces gástricas<sup>1-3</sup>.

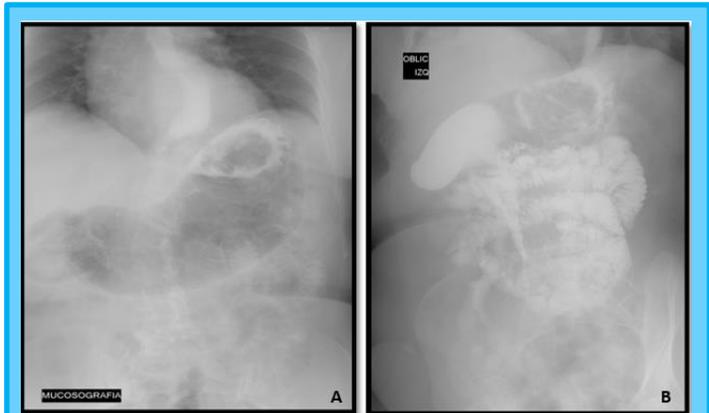
En la cascada de la carcinogénesis del cáncer gástrico, descrita por Pelayo-Correa<sup>4</sup>, se establece como “punto de no retorno” la aparición de mucosa atrófica con cambios hacia metaplasia de tipo intestino delgado o colónica y la posterior generación de displasia y consecuentemente, la aparición del cáncer gástrico. En cuanto la generación de metaplasia intestinal se han descrito distintos mecanismos ambientales que favorecen su generación, sin embargo existe otro tipo de cambio metaplásico poco descrito, que corresponde a la metaplasia de células cilíndricas, pocas veces descrito en la literatura y de importancia similar como lesión preneoplásica gástrica<sup>5</sup>.

El siguiente caso clínico describe una entidad de difícil diagnóstico en cuanto a forma de presentación y hallazgos histológicos que pudiera fácilmente confundir a clínicos y patólogos menos experimentados.

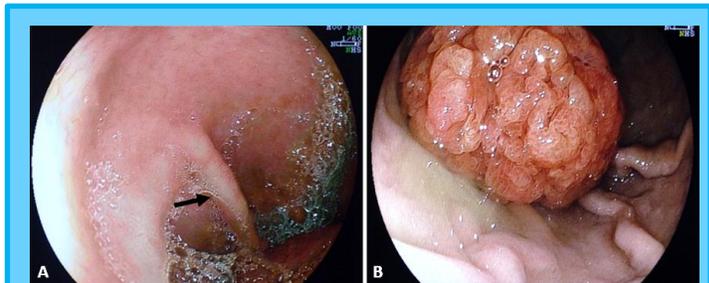
**Resumen del caso**

Paciente femenina de 80 años de edad, con antecedentes de Hipertensión arterial sistémica complicada con cardiopatía hipertensiva en fase dilatada controlada, quien refiere inicio de enfermedad actual en diciembre de 2016 caracterizado por evacuaciones melénicas en aproximadamente 4 oportunidades, en moderada cantidad, seguido de astenia y adinamia. Concomitantemente, refiere saciedad precoz, hiporexia y pérdida de peso cuantificado en 10kg motivo por el cual es valorada en nuestra institución. Porta estudio de endoscopia digestiva superior donde reportan lesión elevada en fundus (Ca. Gástrico Borrmann I), por lo que solicitan estudios complementarios (Radiología esófago- estómago- duodeno, figura 1) y refieren a nuestra institución (marzo 2017).

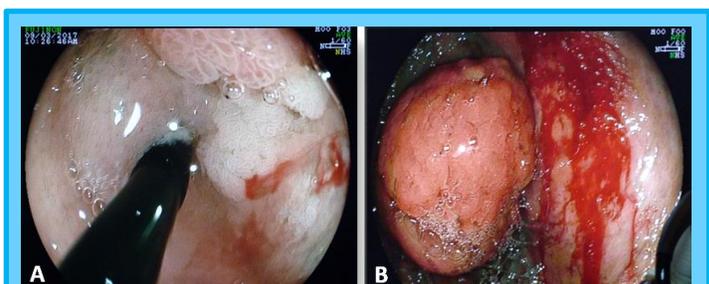
Ante estos hallazgos, se indica nueva revisión endoscópica, donde se aprecia mucosa gástrica atrófica extensa y hacia fundus un lesión elevada, de aproximadamente 10 cm de diámetro, de superficie de aspecto irregular, eritematosa, móvil, con pliegue adyacente que da la impresión de formar parte de un pedículo (figura 2). Se procede a la realización de prueba de lifting, obteniendo la elevación total de la lesión (figura 3), por lo que se programa la realización de resección mucosal endoscópica en múltiples sesiones (figura 4), y el posterior estudio histopatológico de la lesión (figura 5).



**Figura 1.** Radiología esófago-estómago-duodeno. En proyección anteroposterior (A) y oblicua izquierda (B) se aprecia en fundus imagen elevada de superficie irregular.



**Figura 2.** Endoscopia digestiva superior. A. Pliegue engrosado que se dirige hacia la lesión (pedículo). B. lesión elevada con mucosa eritematosa, de aspecto cerebroides, sin ulceraciones o erosiones en su superficie. Mucosa Gástrica de Aspecto despulido, con visualización de vasos submucosos (Gastritis Atrófica según Kimura-Takemoto O-3)

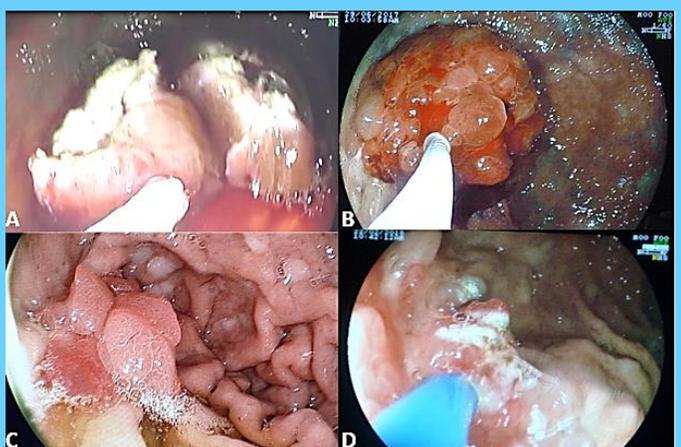


**Figura 3.** Prueba de Lifting. A. inyección de solución salina al 0,9% (20cc). B. Mucosa circundante y subyacente a la lesión elevada posterior a la prueba de lifting.

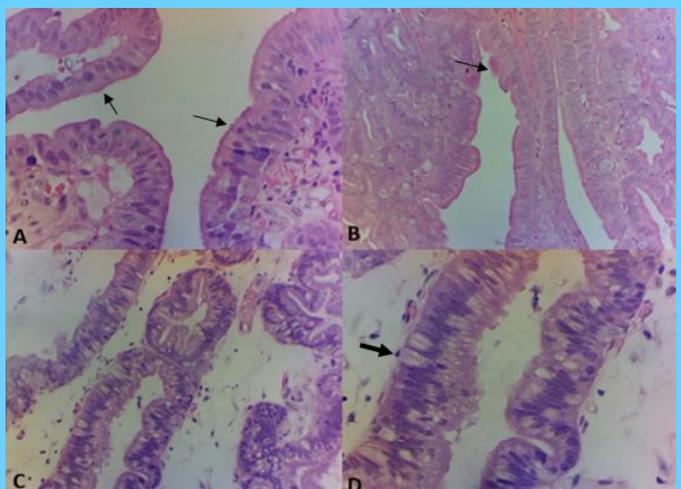
**Discusión**

De acuerdo con la clasificación japonesa de cáncer gástrico, el cáncer gástrico precoz se define como aquel en el que la invasión tumoral se limita a la mucosa o submucosa independientemente de la presencia de metástasis ganglionares<sup>6</sup>. Dichas lesiones pueden ser caracterizadas endoscópicamente a través de la clasificación de Paris<sup>7</sup>, y a su vez, los diversos hallazgos histológicos están representados en

cuanto el grado de diferenciación celular (bien, moderadamente o mal diferenciados), y el tipo de células que lo conforman en base a la clasificación de Lauren<sup>8</sup>, diferenciándolos como de tipo intestinal y difuso, lo cual permite establecer tratamiento a seguir y pronóstico.



**Figura 4. (A-C)** Secuencia cronológica de disección mucosal endoscópica en "piece meal" con asa diatérmica de lesión 0-1p en fundus. **(D)** Aplicación de argón plasma en el área de cicatriz post-resección.



**Figura 5.** Anatomía patológica. **A y B.** Estructuras glandulares revestidas de epitelio cilíndrico con células ciliadas (flechas delgadas). **C y D.** Estructuras glandulares, con pérdida de la polaridad de células caliciformes distróficas. Adenocarcinoma extremadamente bien diferenciado con células cilíndricas ciliadas.

Según indicaciones de la Sociedad Japonesa de Gastroenterología, para el manejo del cáncer gástrico precoz, se han establecido los siguientes criterios:

1. Adenocarcinoma bien diferenciado
2. Tamaño tumoral de 20 mm o menos en tipos elevados

3. Tamaño tumoral de 10 mm o menos en tipos deprimidos
4. No asociados con úlcera péptica
5. Invasión limitada a la mucosa.

Sin embargo, Gotoda y cols.<sup>9</sup>, realizaron una exhaustiva revisión, encontrando que estos criterios pudieran expandirse si se demuestra que la lesión a ser abordada endoscópicamente, independientemente de su tamaño, corresponde a histología de tipo intestinal de bien a moderadamente diferenciada, confinada a la mucosa, sin evidencia de ulceración en su superficie o con diámetro <30mm si se aprecia ulceración, o con invasión a la submucosa que no supere las 500micras (sm1), dado que estas características representan un bajo riesgo de invasión linfonodal. Si existe sospecha de enfermedad avanzada posterior a la valoración endoscópica se debe considerar la realización de ultrasonido endoscópico y/o Tomografía de abdomen y pelvis con doble contraste para su estadiaje.

La ampliación de estas indicaciones permite que aquellos pacientes derivados antiguamente a tratamiento quirúrgico radical se les pueda ofrecer tratamiento endoscópico efectivo, reduciendo morbilidad asociada con la intervención y sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto el resultado global y supervivencia<sup>10</sup>, en vista que el cáncer gástrico precoz posee una baja incidencia de metástasis ganglionares aproximadamente (2.3%) con porcentaje aún menor en lesiones elevadas (0.5%), con células diferenciadas en el 0.4%, y en las formas sin ulceración hasta en 0.5%<sup>11</sup>.

Las técnicas endoscópicas para el manejo de las lesiones precoces han sido ampliamente descritas, consideradas como tratamiento definitivo la resección mucosal endoscópica y la disección submucosal endoscópica. La primera consiste en levantar la lesión en conjunto con la mucosa circundante, mediante una inyección submucosa de solución salina (iso o hipertónica) y se elimina mediante una trampa de acero diatérmica o asistido con ligadura con banda elástica, en cambio, la técnica de disección consiste en cortar la mucosa que rodea circunferencialmente la lesión con un bisturí eléctrico de alta frecuencia (generalmente de punta aislante) y disecar la capa submucosa de la capa muscular subyacente<sup>12</sup>. La decisión cual técnica usar depende de los hallazgos clínicos, endoscópicos e histopatológicos así como, la experiencia del endoscopista tratante.

Es importante resaltar que en el caso presentado, la lesión presentó un tamaño y localización inusual, con características endoscópicas atípicas que no sugerían en primera instancia la presencia de malignidad (lesión móvil, elevada, patrón mucosal de aspecto cerebroide). Aunado a esto, el hecho de considerar el tratamiento endoscópico de primera línea permitió dar al paciente un tratamiento efectivo y conservador, puesto que los síntomas mejoraron en su totalidad posterior a la resección endoscópica, disminuyendo la morbilidad de la paciente en comparación de haberse ofrecido la escisión quirúrgica de la misma. Al haberse realizado la resección mucosal en múltiples sesiones permitió evaluar en cada uno de los procedimientos la presencia de infiltración submucosal, controlar efectivamente el

sangrado, y disminuir la posibilidad de complicaciones como la perforación en comparación de haberse realizado la exeresis de la lesión en una sesión única.

El hallazgo histológico inusual de células cilíndricas- ciliadas en la superficie del epitelio que recubre la lesión, permitió realizar una revisión de la literatura siendo descritas las células ciliadas en la mucosa gástrica humana en asociación con metaplasia intestinal, principalmente en pacientes japoneses por Kodaira et al., 1974; Okuda y Ogata 1976; Yamashiro et al., 1977; Rubio y Kato 1986; Torikata et al. 1986, Kawakita 1987, quienes propusieron un nuevo término: "metaplasia ciliada" en la mucosa gástrica. Algunos informes se han basado en observaciones microscópicas de luz o solo informaron la presencia de cilios observados por microscopía electrónica<sup>13</sup>. Estos son reportados como células ciliadas entre las células mucosas individualmente o en un grupo, con abundantes filamentos en todo el citoplasma, no siendo observado moco ni gránulos neuroendocrinos en las células ciliadas, con numerosos cilios en la superficie apical y en los canales cóncavos mezclados con varias microvellosidades con una longitud entre 5 a 6 micras y 0.2 micras de ancho. La estructura fina de los cilios gástricos es similar con los del epitelio respiratorio que consiste en un eje ciliar, un cuello y un cuerpo basal<sup>13-16</sup>.

Un estudio comparativo realizado por Rubio y cols. (2005), revisaron 3406 especímenes de gastrectomía por diferentes causas de la costa pacífica y la costa atlántica, encontrando que la metaplasia ciliada gástrica fue significativamente más frecuente en los residentes de la cuenca del Pacífico (29%) que en los residentes de la cuenca del Atlántico (5%). Este hallazgo fue más común en especímenes con carcinoma de tipo intestinal que en aquellos con Carcinoma de tipo difuso, lo que sugiere fuertemente que la metaplasia ciliada se asocia con el desarrollo de neoplasia gástrica, más notablemente de estirpe intestinal, siendo la metaplasia ciliada gástrica un marcador microscópico independiente que se desencadena, probablemente, por agentes ambientales<sup>16-18</sup>. Estudios moleculares han descrito en murinos que la deficiencia en la expresión de subunidad  $\alpha$  de H, K-ATPasa gástrica pudiera estar en relación con la aparición de gastritis atrófica y la modificación en la expresión de cambios metaplásicos en las células epiteliales gástricas<sup>19</sup>. Un trabajo realizado por Rau y cols<sup>20</sup>, demostró la transdeterminación de factores de crecimiento ciliogénicos (TTF-1 y HFH-4) en la mucosa gástrica similares a los expresados para la diferenciación ciliar en la mucosa broncopulmonar.

A su vez, la atrofia gástrica evaluada a través de la clasificación Kimura-Takemoto<sup>21</sup>, donde convencionalmente se ha establecido la progresión de la atrofia de distal a proximal conforme a la edad, y que pudiera a su vez, estar en relación con la presencia de *Helicobacter pylori* como agente ambiental desencadenante de las lesiones pre neoplásicas, por lo que en el caso expuesto, la presencia de atrofia marcada en casi la totalidad de la mucosa (O-3), con hallazgo de metaplasia ciliada en relación con carcinoma gástrico de tipo intestinal extremadamente bien diferenciado, correspondió a un reto

diagnóstico por la dificultad para su visualización con microscopía convencional, permitiendo ver cumplida la secuencia carcinogénica establecida por Pelayo-Correa<sup>4</sup>, por lo que sería recomendable realizar la determinación secuencial de la metaplasia de células cilíndricas en nuestra población de tamizaje de cáncer gástrico con el fin de documentar y establecer nuevos factores de alto riesgo para malignidad.

## Conclusiones

El diagnóstico de una entidad poco frecuente por su gran tamaño y hallazgos histológicos permitió ofrecer un tratamiento endoscópico exitoso para una entidad que de no haber sido reconocida adecuadamente hubiera llevado a la paciente a un tratamiento quirúrgico radical aumentando su comorbilidad. El diagnóstico de metaplasia de células cilíndricas sigue siendo un reto para el anatomopatólogo por la dificultad del reconocimiento del epitelio ciliado con microscopía de luz convencional y la presencia de adenocarcinoma extremadamente bien diferenciado en la lesión reseca amplia el espectro de los posibles hallazgos en las neoplasias gástricas.

## Clasificación

ÁREA: gastroenterología.

TIPO: caso clínico.

TEMA: adenocarcinoma gástrico extremadamente bien diferenciado, células cilíndricas.

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o privado.

## Referencias

1. Silverberg SG, Hurt WG. Minimal deviation adenocarcinoma ("adenoma malignum") of the cervix: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;121:971–975.
2. Araki K, Okajima K, Nakata K, Kurokawa A. A case of gastric cancer with unusual histologic findings. *Pathol Clin Med.* 1984;2:1366–1371
3. Yao, T., Utsunomiya, T., Oya, M., Nishiyama, K., y Tsuneyoshi, M. (2006). Adenocarcinoma de estómago extremadamente bien diferenciado: características clínico-patológicas e inmunohistoquímicas. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 12 (16), 2510-2516. <http://doi.org/10.3748/wjg.v12.i16.2510>
4. Correa, Pelayo. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa *Revista Colombiana de Cirugía*, vol. 26, núm. 2, abril-junio, 2011, pp. 111-117. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=355534499002>
5. Rubio, C. A., Nesi, G., Zampi, G. C., de Ruiz, P. A., Jessurun, J., Jónasson, J., ... Owen, D. (2005). Gastric ciliated metaplasia. A study of 3406 gastrectomy specimens from

dwellers of the Atlantic and the Pacific basins. *Journal of Clinical Pathology*, 58(6), 605–610.  
<http://doi.org/10.1136/jcp.2004.021865>

6. Asociación japonesa de cáncer gástrico. Clasificación japonesa del carcinoma gástrico: 3ª edición en inglés. *Cáncer gástrico* 2011. <http://doi.org/10.1007/s10120-011-0041-5>

7. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-S43.

8. Jarvi O, Lauren P. On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1951; 29: 26-44

9. Gotoda T. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000; 3: 219-25.

10. Lee H. Do we have enough evidence for expanding the indications of ESD for EGC? *World J Gastroenterol*. 2011; 17(21): 2597-2601.

11. Villasmil, Miguel, Anato, Rafael, Dias, Carla, Landaeta, Jorge, Soto, José, Martínez, Yolette, DiGirolamo, Cristina, Ortega, Roberto, Gonzalez, Oscar, León, Kyra, Zuramay, Gioconda, & León, Keyra. (2011). *Cáncer Gástrico Temprano o Precoc: revisión de la literatura*. *Gen*, 65(3), 244-247. Recuperado en 11 de junio de 2018, de [http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-35032011000300017&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032011000300017&lng=es&tlng=es)

12. Japanese Gastric Cancer Association Gastric Cancer (2011) 14: 113. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0042-4>

13. Torikata C, Mukai M, Kawakita H. Ultrastructure of metaplastic ciliated cells in human stomach. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1989;414(2):113-9.

14. Okuda T, Ogata T. An electronmicroscopic study of ciliated cells in the human gastric mucus. *Arch Histol Jpn*. 1976;39:149–56.

15. Rubio CA, Kato Y. Ciliated metaplasia in the gastric mucosa. *Studies in Japanese patients*. *Gann*. 1986;77:282–6.

16. Rubio, C., Serck-Hanssen, A. Ciliated Metaplasia in the Gastric Mucosa II. In a European Patient with Gastric Carcinoma. *Path. Res. Pract*. 181,382-384 (1986).

17. Rubio, C. A., Nesi, G., Zampi, G. C., de Ruiz, P. A., Jessurun, J., Jónasson, J., ... Owen, D. (2005). Gastric ciliated metaplasia. A study of 3406 gastrectomy specimens from dwellers of the Atlantic and the Pacific basins. *Journal of Clinical Pathology*, 58(6), 605–610.  
<http://doi.org/10.1136/jcp.2004.021865>

18. Rubio, C., Stermmernann, G., Hayashi, T. Ciliated Gastric Cells among Japanese Living in Hawaii. *Jpn. J. Cancer Res*. 82, 86-89, January 1991.

19. Spicer, Z., Miller, M., Andringa, A., Riddle, T., Duffy, J., Doetschman, T., and Shull, G. Stomachs of Mice Lacking the

Gastric H, K-ATPase  $\alpha$ -Subunit Have Achlorhydria, Abnormal Parietal Cells, and Ciliated Metaplasia. *The Journal Of Biological Chemistry*. Vol. 275, No. 28, Issue Of July 14, Pp. 21555–21565, 2000.

20. Tilma, R., Dimmler, A., H'afner, M., Brabletz, T., Kirchner, T., Faller, G. Aberrant expression of TTF-1 and forkhead factor HNF-4 in atrophic gastritis and ciliated metaplasia suggests gastric broncho-pulmonary transdetermination. *Journal of Pathology J Pathol* 2005; 206: 383–387.

21. Kimura, K., Gastritis And Gastric Cancer. *Gastroenterology Clinics Of North America*. Volume 29 - Number 3 \* September 2000.