

Adenocarcinoma hepatoide gástrico

Hepatoid gastric adenocarcinoma

Dr. José Luis Guerra Mesa, Dr. René Guarnaluce Brooks

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El adenocarcinoma hepatoide gástrico es un tumor maligno que tiene una morfología que se asemeja al carcinoma hepatocelular, y algunos poseen alfa feto proteína inmunorreactiva. Es de mal pronóstico, agresivo y letal. Se presenta el caso de una paciente de 84 años de edad que padecía un adenocarcinoma gástrico variedad hepatoide. El tratamiento consistió en una gastrectomía subtotal distal ampliada con linfadenectomía tipo D2. El objetivo de este trabajo es la presentación de un caso poco frecuente y la revisión de la literatura sobre este tema.

Palabras clave: adenocarcinoma hepatoide gástrico, gastrectomía, alfa feto proteína.

ABSTRACT

Hepatoid gastric adenocarcinoma is a malignant tumor having morphology similar to that of the hepatocellular carcinoma, and some of them have immunoreactive alpha fetoprotein. It is aggressive, lethal and its prognosis is bad. Here is a 84 years-old female patient who suffered hepatoid-type gastric adenocarcinoma. The treatment was subtotal distal gastrectomy plus D2-type lymphadenectomy. The objective of this paper was to present this unusual case and a literature review on this topic.

Key words: hepatoid gastric adenocarcinoma, gastrectomy, alpha fetoprotein.

INTRODUCCIÓN

Los adenocarcinomas hepatoides (AH) son tumores extra hepáticos caracterizados por similitudes morfológicas con los hepatocarcinomas. El adenocarcinoma hepatoide gástrico (AHG) es un tumor maligno que tiene una morfología que se asemeja al carcinoma hepatocelular, y algunos poseen alfa feto proteína (AFP) inmunorreactiva. Es de mal pronóstico, agresivo y letal.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente femenina, blanca, de 84 años de edad, con antecedentes de salud hasta el mes de diciembre de 2003, en que comenzó a notar síntomas dispépticos del tipo de plenitud gástrica y aerogastria, acompañados de astenia, anorexia y palidez cutánea. La paciente acudió al Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología e ingresó en el Servicio de Cirugía Esplácnica el día 15 de julio de 2004. En el examen clínico practicado se encontró una paciente aparentemente sana, solo con palidez cutáneo-mucosa, con un índice de estado general de 80 %, según la escala de Karnofsky. De los exámenes hematológicos realizados, se obtuvieron cifras de hemoglobina de 99 g/L y un hematócrito de 33 %. La velocidad de sedimentación globular fue de 83 mm/h.

El estudio ultrasonográfico del abdomen encontró una masa ecogénica, de aspecto vegetante, situada en la curvatura mayor gástrica de 34 x 20 mm. La radiografía contrastada de esófago, estómago y duodeno, halló un defecto de llenado de la cara posterior del cuerpo gástrico con engrosamiento de los pliegues mucosos del estómago. La tomografía axial computarizada, con contraste oral y vascular, del abdomen, reportó una masa de la parte media de la cara posterior del estómago con engrosamiento de todo el espesor de dicha pared en contacto con el colon transversal.

La gastroscopia mostró una lesión ulcerada de bordes vegetantes de 8 cm de diámetro mayor, con rigidez parietal peritumoral situada en la cara posterior del cuerpo gástrico, tipo III de la clasificación de Borrmann.¹ La ecoendoscopia corroboró esta lesión con penetración hasta la capa serosa, sin poder descartar completamente la infiltración tumoral extra gástrica. La biopsia endoscópica diagnosticó un adenocarcinoma poco diferenciado del estómago. Con estos datos se clasificó el tumor de forma preoperatoria como T4 N0 M0, estadio IIIA.^{2,3}

En el curso de las investigaciones la paciente presentó un cuadro de hematemesis y melena, que requirió de su atención en la Unidad de Cuidados Intensivos. El episodio de sangrado digestivo alto fue controlado mediante tratamiento médico, lo que permitió estabilizarla para un proceder quirúrgico electivo definitivo.

En el acto operatorio se encontró un gran tumor que ocupaba la cara posterior del cuerpo y la curvatura mayor gástrica con infiltración del mesocolon transversal. Se practicó una gastrectomía subtotal distal ampliada con doble omentectomía, en bloque, con un área de mesocolon transversal que no afectaba vasos mayores de este y linfadenectomía tipo D2.³ El restablecimiento de la continuidad digestiva se realizó mediante técnica de Billroth II. No ocurrieron complicaciones transoperatorias ni posoperatorias.

Anatomía patológica diagnosticó un adenocarcinoma infiltrante, poco diferenciado, del estómago, variedad hepatoide, que invadía todas las capas del órgano, con 3 ganglios regionales metastáticos del grupo 3, 2 del grupo 4, 2 del grupo 7 y 1 del grupo 9.³ No se encontró infiltración microscópica en el mesocolon transverso. El tumor se clasificó de forma posoperatoria como T3 N2 M0, estadio IIIB.^{2,3}

En la evolución postratamiento se señala que los síntomas que motivaron la atención de la enferma desaparecieron después de la intervención quirúrgica. La paciente se mantuvo libre de eventos durante los 5 meses siguientes, pero a partir de ese momento presentó astenia y se detectó progresión de la enfermedad dada por metástasis hepáticas múltiples. Solo se hizo tratamiento de sostén. La paciente falleció como consecuencia de enfermedad diseminada, en el curso irreversible de su enfermedad, 9 meses después del tratamiento inicial.

DISCUSIÓN

Fueron *Bourreille* y otros, en 1970 los que describieron el primer tumor gástrico productor de AFP que presentaba sincrónicamente metástasis hepáticas.⁴ En 1985, *Ishikura* y otros propusieron catalogar a los adenocarcinomas gástricos productores de AFP -que era como se había denominado hasta entonces a estos tumores- como una entidad clinicopatológica diferente bajo el nombre de "adenocarcinoma hepatoide del estómago", que incluía a los carcinomas gástricos primarios caracterizados por diferenciación hepatoide y por la producción de grandes cantidades de AFP.⁵ En 1986 estos autores ampliaron el concepto de esta entidad clínico patológica para incluir a los carcinomas gástricos que presentaran diferenciación hepatoide sin producción de AFP.⁶

Los adenocarcinomas hepatoideos gástricos tienen una incidencia que varía de entre el 1,3 y el 1,5 % de todos los tumores gástricos.^{7,8} Son una rara variante que representa del 2 al 6 % de los adenocarcinomas gástricos,⁹ y la supervivencia es inferior al 12 % a los 5 años.¹⁰ Son más frecuentes en el sexo masculino, en edades que varían entre los 40 y los 70 años de edad. El antro y el píloro son las regiones gástricas más frecuentemente afectadas.¹¹ Nuestro caso estaba fuera del rango de edades de mayor incidencia, era una paciente femenina y el tumor se encontraba situado en el cuerpo gástrico, aspectos que no concuerdan con los patrones correspondientes habituales de los AHG.

Kodoma y otros describieron 2 tipos histológicos de carcinomas gástricos productores de AFP mediante técnicas de inmunohistoquímica: un tipo medular, caracterizado por células poligonales organizadas en nidos sólidos o en sábanas, con células gigantes grandes multinucleadas o pleomórficas esparcidas; y un tipo tubular o papilar, bien diferenciado, con citoplasma claro. Los 2 tipos, en ocasiones, coexisten en un mismo tumor.¹²

Los AH también han sido descritos en otros órganos, tales como los que se desarrollan en los pulmones,¹³ el páncreas,¹⁴ los ovarios,¹⁵ el útero,¹⁶ la vejiga,¹⁷ la vesícula biliar¹⁸ y los riñones,¹⁹ aunque el del estómago es el más común. Esta variedad de adenocarcinoma puede expresar varios tipos de marcadores tumorales, diferentes de la primeramente descrita AFP, que permiten establecer la diferenciación hepatocelular; entre estos se encuentran la alfa-1 antitripsina y la albúmina, los que se diagnostican mediante técnicas de hibridización *in situ* e inmunohistoquímica. Estos marcadores son útiles para el diagnóstico de los AHG no productores de AFP.^{20,21} La alfa-1 antitripsina y la alfa-1 antiqumotripsina tienen

actividad inmunosupresora e inhibidora de proteasa, características que aumentan la capacidad invasiva de los AHG que las expresan.²²

La parafina hepatocítica 1 es un anticuerpo monoclonal considerado específico, casi exclusivamente para los hepatocitos normales o neoplásicos, y se ha demostrado extensamente su rol como marcador de la diferenciación hepatocítica frente a los hepatocarcinomas y hepatoblastomas. Se ha encontrado también su inmunorreactividad en los AHG.²³ La proteína inducida por el antagonista de la vitamina K (PIVKA-II), es otro marcador que puede estar presente en los carcinomas gástricos con diferenciación hepatoide.²⁴ El glicoproteo 3 es un proteoglicano de superficie de membrana celular, también llamado proteína oncofetal hepatocelular, expresado específicamente en el hígado fetal y en las neoplasias con linaje hepatocítico, y se ha demostrado que es un marcador sensible y útil frente a los carcinomas gástricos productores de AFP con diferenciación hepatoide.²⁵

Los focos de carcinoma que genéticamente progresan hacia la invasividad son los que adquieren la capacidad de producir AFP. Estos focos muestran diversas características histológicas que incluyen carcinomas poco diferenciados, enteroblásticos y hepatoideos. Esta progresión muestra que el fenotipo de los AHG productores de AFP es adquirido.^{26,27} Independientemente de la producción de AFP, los adenocarcinomas gástricos con patrones morfológicos de diferenciación hepatoide deben ser diagnosticados como adenocarcinomas hepatoideos (Fig.).

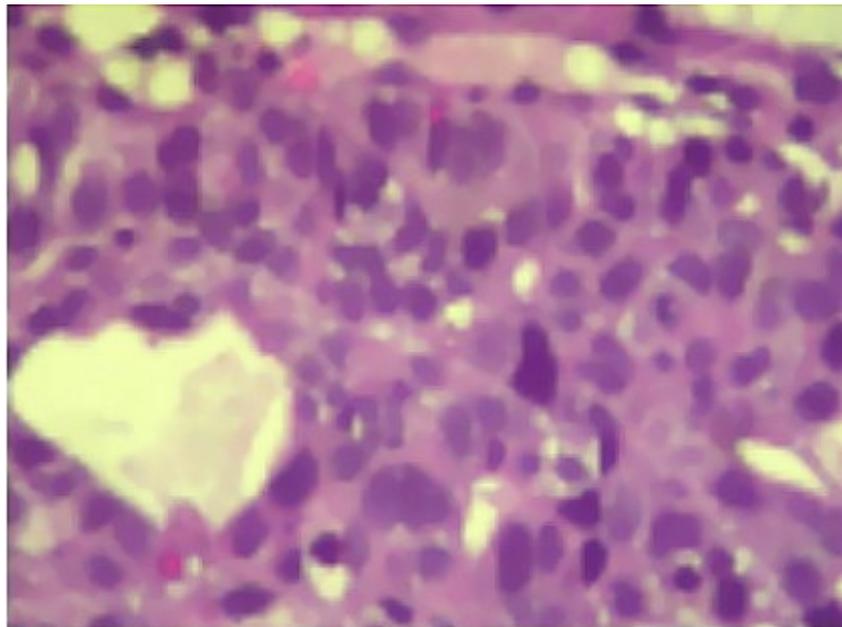


Fig. Biopsia gástrica de adenocarcinoma hepatoide gástrico. 400 x. Hematoxilina y eosina.

Los carcinomas gástricos productores de AFP surgen como un clon agresivo con extensa pérdida de heterocigocidad y gran pérdida de alelos fraccionados. A causa de patrones heterogéneos de pérdida de heterocigocidad, los focos de carcinoma productor de AFP podrían evolucionar a través de progresión y/o divergencia genéticas. La inactivación de un gen supresor tumoral crucial en el locus 13q, puede estar involucrada en la adquisición del fenotipo productor de AFP. En resumen, los AHG productores de AFP surgen como un clon agresivo con extensa pérdida de heterocigocidad. La progresión y divergencia genéticas adicionales

pueden originar subclones capaces de producir AFP y características histológicas únicas.²⁸

Los cánceres gástricos productores de AFP tienen alta actividad proliferativa, débil actividad apoptótica y rica neovascularización, comparados con los cánceres gástricos no productores de AFP. Se considera que estas observaciones biológicas son las responsables del comportamiento clínico agresivo de los cánceres gástricos productores de AFP.²⁹

Si bien no existe una quimioterapia estándar hasta el momento, ni de forma neoadyuvante o adyuvante, sí existen algunos esquemas de drogas antineoplásicas que han logrado la reducción del tumor gástrico primario para permitir su resección quirúrgica, así como respuestas completas y parciales duraderas en pacientes con metástasis hepáticas. Entre estos se encuentra el esquema 5-fluorouracilo, leucovorín, etopósido y cisplatino (FLEP),³⁰ que es, a su vez, más efectivo en los tumores productores de AFP³¹ que en los que no lo son. El derivado oral del 5-fluorouracilo (TS-1) en combinación con cisplatino,³² así como el irinotecan y los taxanos, han mostrado su utilidad en pacientes con metástasis hepáticas.³³ No se aplicó quimioterapia adyuvante por falta de un esquema estándar y por la avanzada edad de la paciente.

En resumen, los AHG son cánceres poco frecuentes, muy agresivos, de mal pronóstico, provocan metástasis a ganglios linfáticos regionales y al hígado muy tempranamente en su evolución. Son invariablemente mortales. Algunos pueden producir AFP, y los que la producen son aún más agresivos. La cirugía radical es el tratamiento principal. No existe una quimioterapia estándar efectiva y curativa, en ninguna de sus modalidades, hasta el momento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borrmann R. Geschwülste des magens. In: von Henke FU, Lurbach O, eds. Handbush der speziellen pathologischen anatomie. Berlin: Verlag von Julius Springer; 1926. p. 864-71.
2. Sobin LH, Wittekind CM. TNM classification of malignant tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 178-83.
3. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 2nd. English Edition. Gastric Cancer. 1998; 1: 10-24.
4. Bourreille J, Metayer P, Sauger F, Fondimare A. Existence d'alpha fetoproteine au cour d'un cancer secondaire du foie d'origine gastrique. Als Press Med. 1970; 78: 1277-8.
5. Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, Natori T, Tsukada Y, Aizawa M. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation: a case report. Cancer. 1985; 56: 840-8.
6. Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, Miyamoto Y, Ymagiwa H, Itho T, Aizawa M. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: an analysis of seven cases. Cancer. 1986; 58: 119-26.

7. McIntire KR, Waldmann TA, Moertel CG, Go WLW. Serum alpha-fetoprotein in patients with neoplastic carcinomas. *N Engl J Med.* 1971;285:1060-1.
8. Takanahashi Y, Mai O, Ogino T, Ueda H, Sawaguchi K, Ueno M. Clinicopathological study of AFP-producing gastric cancer. Significance of AFP in gastric cancer. *J Jpn Surg Soc.* 1987;88:696-700.
9. Mori M, Ambe K, Adachi Y, Yakeishi Y, Nakamura K, Hachitanda Y, et al. Pronostic value of immunohistochemical identified CEA, AFP, and S- Chen, Mi 100 protein positive cells in gastric carcinoma. *Cancer.* 1988;62:534-40.
10. Díez Redondo P, Torrego García JC. Carcinoma hepatoide gástrico. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97(5):380-1.
11. Sheng Zhang Wang, Yi-Hui Xue, Yu-Peng Wang. Cerebral metastasis from hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *World J Gastroenterol.* 2007 November 21;13(43):5787-93.
12. Takanahashi Y, Mai O, Ogino T, Ueda H, Sawaguchi K, Ueno M. Clinicopathological study of AFP-producing gastric cancer. Significance of AFP in gastric cancer. *J Jpn Surg Soc.* 1987;88:696-700.
13. Hayashi Y, Takanashi Y, Ohsawa H, Ishii H, Nakatani Y. Hepatoid adenocarcinoma in the lung. *Lung Cancer.* 2002;38:211-4.
14. Shih NN, Tsung JS, Yang AH, Tsou MH, Cheng TY. A unique pancreatic tumor with exclusive hepatocytic differentiation. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;36:216-21.
15. Lazaro J, Rubio D, Repolles M, Capote L. Hepatoid carcinoma of the ovary and management. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(4):498-9.
16. Takeuchi K, Kitazawa S, Hamanishi S, Inagaki M, Murata K. A case of alpha-fetoprotein-producing adenocarcinoma of the endometrium with a hepatoid component as a potential source for alpha-fetoprotein in a postmenopausal woman. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16:1442-5.
17. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Quintero A, Requena MJ, Montironi R. Hepatoid adenocarcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch.* 2003 Apr;442(4):381-7.
18. Vardaman C, Albores-Saavedra J. Clear cell carcinomas of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:91-9.
19. Ishikura H, Ishiguro T, Enatsu C, Fujii H, Kakuta Y, Kanda M, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the renal pelvis producing alpha-fetoprotein of hepatic type and bile pigment. *Cancer.* 1991;67:3051-6.
20. Foschini MP, Baccarini P, Dal Monte PR, Sinard J, Eusebi V, Rosai J. Albumin gene expression in adenocarcinomas with hepatoid differentiation. *Virchows Arch.* 1998 Dec;433(6):537-41.
21. Supriatna Y, Kishimoto T, Uno T, Nagai Y, Ishikura H. Evidence for hepatocellular differentiation in alpha-fetoprotein-negative gastric adenocarcinoma with hepatoid morphology: a study with in situ hybridisation for albumin mRNA. *Pathology.* 2005 Jun;37(3):211-5.

22. Gálvez-Muñoz E, Gallego-Plazas J, Gonzalez-Orozco V, Menarguez-Pina F, Ruiz-Maciá JA, Morcillo MA. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach a different histology for not so different gastric adenocarcinoma: a case report. *Int Semin Surg Oncol.* 2009;6:13.
23. Maitra A, Murakata LA, Albores-Saavedra J. Immunoreactivity for hepatocyte paraffin 1 antibody in hepatoid adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Am J Clin Pathol.* 2001 May;115(5):689-94.
24. Iso Y, Sawada T, Shimoda M, Rokkaku K, Ohkura Y, Kubota K. Solitary AFP and PIVKA-II-producing hepatoid gastric cancer with giant lymph node metastasis. *Hepatogastroenterology.* 2005 Nov-Dec;52(66):1930-2.
25. Ushiku T, Uozaki H, Shinozaki A, Ota S, Matsuzaka K, Nomura S, et al. Glypican 3-expressing gastric carcinoma: distinct subgroup unifying hepatoid, clear-cell, and alpha-fetoprotein-producing gastric carcinomas. *Cancer Sci.* 2009 Apr;100(4):626-32.
26. Kodama T, Kameya T, Hirota T, Shimosato Y, Ohkura H, Mukojima T, et al. Production of alpha-fetoprotein, normal serum proteins, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: histologic and immunohistochemical analyses of 35 cases. *Cancer.* 1981;48:1647-55.
27. Kang GH, Kim YI. Alpha-fetoprotein-producing gastric carcinoma presenting focal hepatoid differentiation in metastatic lymph nodes. *Virchows Arch.* 1998;432:85-7.
28. Fujii H, Ichikawa K, Takagaki T, Nakanishi Y, Ikegami M, Hirose S, et al. Genetic evolution of á fetoprotein producing gastric cancer. *J Clin Pathol.* 2003 December;56(12):942-9.
29. Koide N, Nishio A, Igarashi J, Kajikawa S, Adachi W, Amano J. Alpha-fetoprotein-producing gastric cancer: histochemical analysis of cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1658-63.
30. Takahashi T, Kochi M, Kanamori N, Kaiga T, Funada T, Fujii M, et al. Complete remission with FLEP chemotherapy for multiple liver metastasis from alpha-fetoprotein-producing gastric cancer--report of a case. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2009 Nov;36(11):1885-8.
31. Kochi M, Fujii M, Kaiga T, Takahashi T, Morishita Y, Kobayashi M, et al. FLEP chemotherapy for alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *Oncology.* 2004;66(6):445-9.
32. Meguro E, Kimura T, Noda Y, Matsumoto Y, Irinoda T, Hayakawa Y, et al. A case of advanced gastric cancer successfully treated with TS-1/CDDP combination chemotherapy, able to maintain CR for more than two years against multiple liver metastases. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2007 Feb;34(2):249-52.
33. Kakeji Y, Morita M, Maehara Y. Strategies for treating liver metastasis from gastric cancer. *Surg Today.* 2010 Apr;40(4):287-94.

Recibido: 19 de octubre de 2010.
Aprobado: 5 de enero de 2011.

José Luis Guerra Mesa. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Calle 29 esquina F, El Vedado, municipio Plaza. La Habana, Cuba. Correo electrónico: josel.guerra@infomed.sld.cu