

# Carcinoma medular gástrico

## Gastric medullary carcinoma

► Alicia Quiroga<sup>1</sup>, Fernando Contreras<sup>1</sup>, Ricardo Elías Bruges<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (INC) (Bogotá, Colombia).

### Resumen

El carcinoma medular gástrico (CMG) es una neoplasia infrecuente y poco diferenciada que presenta un buen pronóstico, homólogo a otros tumores medulares originados en la mama, el pulmón, la región nasofaríngea, el timo y la glándula salivar. El diagnóstico incluye la reactividad para PAS-Alcian Blue, Alcian Blue, tricrómico de Masson y para reticulina. El CMG muestra una importante población linfocitaria (células T y B), células dendríticas, plasmocitos, y macrófagos gigantes multinucleados en estrecha relación con las células neoplásicas. Los resultados genómicos sugieren que el virus de Epstein-Barr (VEB) está asociado con el desarrollo del CMG.

**Palabras clave:** Carcinoma medular gástrico, linfoma, virus Epstein-Barr, pronóstico.

### Abstract

Medullary carcinoma of the stomach (GMC) is a rare and poor differentiated neoplasm with better prognosis that shares many characteristics with medullary tumors of breast, lung, nasopharynx, thymus and salivary gland. Diagnosis includes positivity in PAS-alcian blue, alcian blue, Masson's trichrome, and reticuline. Gastric medullary carcinoma shows an important lymphoid infiltration (T and B cells), dendritic, plasmocytoid and giant multinucleated macrophages in close relations with neoplastic cells. Genomic results suggest that Epstein-Barr virus (EBV) becomes associated with GMC.

**Key words:** Medullary gastric carcinoma, lymphoid, Epstein-Barr virus, prognosis.

### Introducción

El carcinoma medular gástrico (CMG) es una variante histológica del cáncer gástrico que generalmente se diagnostica en estado temprano; su frecuencia es baja, y la gran mayoría de casos reportados (90%), han sido asociados al virus del Epstein-Barr (VEB), lo que le confiere un mejor pronóstico. Por el rico infiltrado linfocítico observado en esta patología, es necesario considerar la presencia de un linfoma gástrico como diagnóstico diferencial. El manejo suele ser con resección endoscópica, que ha sido empleada como intervención única en diversos reportes<sup>1-3</sup>. A continuación, se realiza una revisión rápida sobre el CMG.

### Epidemiología y factores de riesgo

La primera descripción de un CMG fue efectuada por Watnabe y colaboradores en 1976; inicialmente se describió como una lesión indiferenciada con un

abundante estroma linfocítico<sup>1</sup>. Posteriormente, se utilizaron diferentes términos, incluyendo el carcinoma indiferenciado con estroma linfocítico y el carcinoma gástrico *linfocitoma like*<sup>2</sup>. Debido a su baja frecuencia, se desconoce información precisa sobre la incidencia y mortalidad. De forma regular es más frecuente en hombres en la sexta década de la vida. Minamoto y colaboradores encontraron una mayor prevalencia en oriente, especialmente en Turquía<sup>3</sup>.

El CMG se ha asociado con el virus de Epstein-Barr (VEB), sin embargo, hay casos en estado temprano no relacionados con esta infección<sup>2</sup> y que fueron tratados solo con intervenciones quirúrgicas limitadas<sup>4</sup>. En los casos en los que no se ha encontrado el VEB, se desconoce la etiología dominante, no obstante, parece frecuente la inestabilidad microsatelital (6 al 10% de los casos), que imprime menor agresividad<sup>2,5</sup>.

#### DATOS DE CONTACTO

**Correspondencia:** Alicia Quiroga, MD. Grupo de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (INC).

**Dirección:** calle 1A N° 9-85. Teléfono: +571 334 1111. **Correo electrónico:** aliciaqx@hotmail.com

**Fecha de recepción:** 10 de septiembre del 2013. **Fecha de aprobación:** 18 de octubre del 2013.

**Conflictos de interés:** ninguno.

El VEB pertenece a la familia de los herpesvirus y se ha relacionado con una amplia variedad de tumores derivados de las células T, B y algunas lesiones epiteliales, incluyendo el carcinoma nasofaríngeo. El herpesvirus tiene dos variantes génicas, una que codifica proteínas de membrana (LPM 1 y 2) y otra implicada con el desarrollo de antígenos nucleares (EBNA 1 y 2). El LMP1 evita la vigilancia inmune, favorece la apoptosis y activa otras vías celulares y moleculares encargadas de la progresión, invasión y proliferación celular<sup>6-9</sup>.

Una de las series más grandes fue presentada por Shibata y colaboradores<sup>10</sup>, donde se documentaron ocho casos de carcinoma *linfoepitelioma like* de origen gástrico (7 pacientes de Japón y 1 de los Estados Unidos). En ellos se realizó PCR (reacción en cadena de la polimerasa) e ISH (hibridación *in situ*) para la detección del VEB, que resultaron positivos en 7 sujetos, incluyendo la detección en un ganglio linfático metastásico. Se demostró que la presencia de VEB era exclusiva de las células tumorales y la genotipificación sugirió que el proceso infeccioso era de origen clonal, ya que no difería entre las células tumorales y estaba ausente en la mucosa gástrica normal y en el infiltrado linfocitario.

A pesar de que se cree que el rico infiltrado linfocitario observado en los CMGs es debido al VEB (80 a 90% de los casos), solo el 15 a 25% de los que están asociados al VEB tiene características de *linfoepitelioma like*<sup>11</sup>. La localización más frecuentemente descrita es proximal, principalmente en la unión entre el cuerpo y el antro gástrico, sin embargo, se puede encontrar en cualquier otro lugar<sup>12</sup>. Aunque menos frecuente, también se han encontrado carcinomas medulares o *linfoepitelioma like* en otras patologías, como la mama, el pulmón y el esófago<sup>13-15</sup>.

### Diagnóstico

El CMG, usualmente se presenta en estadios tempranos, con frecuencia se diagnostica como una lesión incidental durante una endoscopia o puede manifestarse con síntomas inespecíficos como epigastralgia y pirosis<sup>16</sup>. No obstante, en algunos reportes se han descrito formas de presentación aguda, como una obstrucción intestinal y/o perforación visceral con peritonitis secundaria<sup>11</sup>.

Los hallazgos endoscópicos exhiben diferentes características, dependientes del estadio de la lesión: pueden presentarse como una masa nodular de bordes

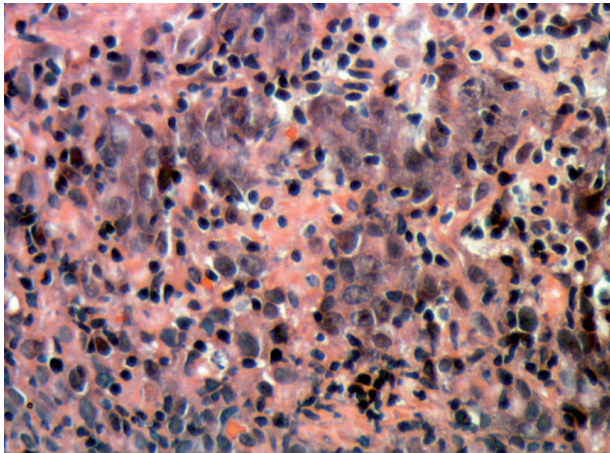
expansivos, ulceraciones múltiples que simulan un linfoma o masas polipoides cubiertas por una mucosa de apariencia normal con solo pequeñas áreas de ulceración, de localización submucosa<sup>18,19</sup>.

El crecimiento submucoso tumoral asociado a un marcado infiltrado linfocitario debido al VEB, como mecanismo de respuesta inmune e inflamatoria, forma masas de localización submucosa que se extienden de manera superficial y pueden ser detectadas mediante imágenes convencionales, como una tomografía axial computarizada de abdomen<sup>20,21</sup>; se presume que esta respuesta inmunológica del huésped es la principal responsable de evitar el compromiso metastásico a ganglios linfáticos regionales y otros sitios distantes, mejorando la supervivencia libre de progresión y global en estos pacientes<sup>22</sup>. Aunque el diagnóstico por imágenes puede ser sugestivo<sup>21</sup>, no suele ser concluyente, ya que el engrosamiento de las paredes gástricas y las masas submucosas o de otra localización también pueden simular linfomas y tumores gastrointestinales asociados a mucosas (GIST).

El diagnóstico definitivo del CMG se hace en el espécimen quirúrgico, pues a menudo la toma de pequeños fragmentos de tejido que constituye una biopsia no es suficiente para llegar al diagnóstico certero. Debido a la rica infiltración linfocitaria y a su pobre diferenciación celular, es mandatorio hacer el diagnóstico diferencial con los linfomas o el GIST; aunque la morfología es sugestiva, es indispensable realizar marcadores de inmunohistoquímica (PAS, alcian blue, tricrómico de Masson, reticulina) para descartar estas entidades<sup>23,24</sup>. En el CMG, suele haber reactividad para citoqueratinas en las células neoplásicas que están rodeadas por este denso infiltrado de linfocitos y células plasmáticas (figuras 1 y 2). Adicionalmente, la detección del VEB puede orientar el diagnóstico, utilizando no solo la inmunohistoquímica, sino también las técnicas de detección del virus mediante PCR<sup>25</sup>.

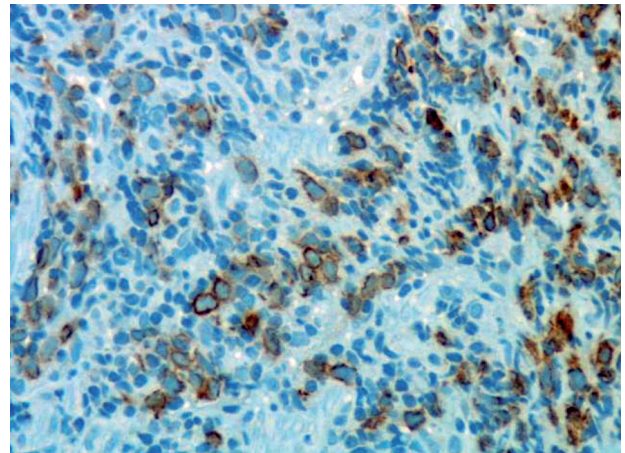
### Tratamiento

No existe un lineamiento claro para el tratamiento de los pacientes con CMG; en muchas series de casos se ha demostrado la utilidad de la resección endoscópica de las lesiones submucosas que suele ser completa en la mayoría de los casos<sup>26-28</sup>. Sin embargo, en otros reportes se describe que, por la extensión tumoral o las complicaciones asociadas, se hace necesario realizar



Fuente: cortesía Jorge Mesa, MD (Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología).

**Figura 1.** Células tumorales epitelioides con abundante citoplasma dispuestas en grupos compactos rodeadas por abundantes linfocitos maduros.



Fuente: cortesía Jorge Mesa, MD (Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología).

**Figura 2.** Células tumorales positivas para citoqueratinas AE1/AE3.

manejos quirúrgicos convencionales, incluyendo la gastrectomía subtotal o total con o sin disección ganglionar<sup>28</sup>.

En cada paciente es importante individualizar sus condiciones clínicas, el estado tumoral y las comorbilidades asociadas, para poder planear de un modo eficiente y seguro la mejor intervención. Por el momento, se desconoce el impacto que pudiera tener la adyuvancia con quimioterapia, debido al buen pronóstico que tienen estos pacientes al igual que la supervivencia libre de recaída y global respecto a otros tumores gástricos; se cree que el VEB y el infiltrado linfocitario contribuyen con un mejor desenlace a largo plazo, no obstante, no ha sido posible demostrar que diferentes neoplasias gástricas de patrón intestinal asociadas también al VEB tengan un pronóstico más favorable<sup>29</sup>. Los sujetos con tumores indiferenciados siguen una evolución negativa, hallazgo que semeja el comportamiento de los cánceres con un fenotipo difuso<sup>30,31</sup>.

### Conclusiones

El CMG es un subtipo histológico que se asocia en su gran mayoría al VEB. Generalmente se diagnostica en estado temprano, motivo por el cual se le ha atribuido un mejor pronóstico. El impacto que tiene esta variante sobre el manejo aún se desconoce, puesto que los cánceres gástricos son frecuentes en nuestro medio y generalmente se diagnostican en estadios avanzados. Reconocer esta entidad es fundamental por el diagnóstico y tratamiento diferencial con los linfomas y el GIST.

### Referencias

1. Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer*. 1976;38(1):232-43.
2. Herath CH, Chetty R. Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like gastric carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(4):706-9.
3. Minamoto T, Mai M, Watanabe K, Ooi A, Kitamura T, Takahashi Y, et al. Medullary carcinoma with lymphocytic infiltration of the stomach. Clinicopathologic study of 27 cases and immunohistochemical analysis of the subpopulations of infiltrating lymphocytes in the tumor. *Cancer*. 1990;66(5):945-52.
4. Dogan M, Savas B, Utkan G, Bayar S, Ensari A, Icli F. A rare gastric neoplasm: gastric medullary carcinoma. *Med Oncol*. 2011;28(4):945-7.
5. Lü BJ, Lai M, Cheng L, Xu JY, Huang Q. Gastric medullary carcinoma, a distinct entity associated with microsatellite instability-H, prominent intraepithelial lymphocytes and improved prognosis. *Histopathology*. 2004;45(5):485-92.
6. Oda K, Tamaru J, Takenouchi T, Mikata A, Nunomura M, Saitoh N, et al. Association of Epstein-Barr virus with gastric carcinoma with lymphoid stroma. *Am J Pathol*. 1993;143(4):1063-71.
7. Nakamura S, Ueki T, Yao T, Ueyama T, Tsuneyoshi M. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma. Special reference to its detection by the polymerase chain reaction and in situ hybridization in 99 tumors, including a morphologic analysis. *Cancer*. 1994;73(9):2239-49.
8. Kume T, Oshima K, Yamashita Y, Shirakusa T, Kikuchi M. Relationship between Fas-ligand expression on carcinoma cell and cytotoxic T-lymphocyte response in lymphoepithelioma-like cancer of the stomach. *Int J Cancer*. 1999;84(4):339-43.
9. Hsu DH, de Waal Malefyt R, Fiorentino DF, Dang MN, Vieira P, de Vries J, et al. Expression of interleukin-10 activity by Epstein-Barr virus protein BCRF1. *Science*. 1990;250(4982):830-2.
10. Shibata D, Tokunaga M, Uemura Y, Sato E, Tanaka S, Weiss LM. Association of Epstein-Barr virus with undifferentiated gastric carcinomas with intense lymphoid infiltration. Lymphoepithelioma-like carcinoma. *Am J Pathol*. 1991;139(3):469-74.

11. Chen JN, He D, Tang F, Shao CK. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a newly defined entity. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(4):262-71.
12. Lewin KJ, Appelman HD. Carcinoma of the stomach. Atlas of tumor pathology. Third series, fascicle 18. Armed Forces Institute of Pathology: tumors of the esophagus and stomach. Washington: Ed. Rosay J.; 1995. p. 313, chap. 11.
13. Iezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM. The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 1995;103(3):308-15.
14. Shah KM, Young LS. Epstein-Barr virus and carcinogenesis: beyond Burkitt's lymphoma. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(11):982-8.
15. Shimizu K, Takiyama W, Mandai K, Tanada W, Kawabuchi Y, Heike Y. Undifferentiated carcinoma with lymphoid infiltration of the esophagus: a case report. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29(10):494-7.
16. Ibarrola de Andrés C, Rivas Infante E, Ballestín Carcavilla C, García Muñoz H, Colina Ruiz-Delgado F. *Linfoepitelioma-like* gástrico asociado a virus de Epstein-Barr: presentación de un caso. *lv-cvhap 2001 póster-e* - 110.
17. Goh PG, Kim ES, Kim YJ, Lee SY, Moon HS, Kim SH, et al. [A case of gastric lymphoepithelioma-like carcinoma presenting as panperitonitis by perforation of stomach]. *Korean J Gastroenterol*. 2011;58(4):208-11.
18. Park WI, Kim HW, Park JH. A case of gastric lymphoepithelioma-like carcinoma presenting as a submucosal tumor. *Korean J Gastrointest Endosc*. 2004;28:123-6.
19. Yanai H, Nishikawa J, Mizugaki Y, Shimizu N, Takada K, Matsusaki K, et al. Endoscopic and pathologic features of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 1997;45(3):236-42.
20. Maeda E, Akahane M, Uozaki H, Kato N, Hayashi N, Fukayama M, et al. CT appearance of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Abdom Imaging*. 2009;34(5):618-25.
21. Kim SW, Shin HC, Kim IY, Kim CJ, Lee JH, Lee CK, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like gastric carcinoma presenting as a submucosal mass: CT findings with pathologic correlation. *Korean J Radiol*. 2010;11(6):697-700.
22. Song HJ, Srivastava A, Lee J, Kim YS, Kim KM, Ki Kang W, et al. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;139(1):84-92.
23. Ito H, Masuda H, Shimamoto F, Inokuchi C, Tahara E. Gastric carcinoma with lymphoid stroma: pathological, immunohistochemical analysis. *Hiroshima J Med Sci*. 1990;39(2):29-37.
24. Lertprasertsuke N, Tsutsumi Y. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Analysis using mucin histochemistry and immunohistochemistry. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1989;414(3):231-41.
25. Burke AP, Yen TS, Shekitka KM, Sobin LH. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol*. 1990;3(3):377-80.
26. Cho JH, Lee WS, Lee KR, et al. Gastric lymphoepithelioma-like carcinoma diagnosed and treated by endoscopic submucosal dissection: review of the literature. *Korean J Gastrointest Endosc*. 2010;40:256-60.
27. Woo H, Shin SJ, Kim YB, et al. A case of endoscopic enucleation for gastric lymphoepithelioma-like carcinoma. *Korean J Gastrointest Endosc*. 2010;41:163-7.
28. Moon HS, Kang SH, Seong JK, Jeong HY, Song KS. Lymphoepithelioma-like gastric carcinoma resected by endoscopic submucosal dissection (ESD). *Endoscopy*. 2010;42 Suppl 2:E73-4.
29. Grogg KL, Lohse CM, Pankratz VS, Halling KC, Smyrk TC. Lymphocyte-rich gastric cancer: associations with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival. *Mod Pathol*. 2003;16(7):641-51.
30. Adachi Y, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Poorly differentiated medullary carcinoma of the stomach. *Cancer*. 1992;70(6):1462-6.
31. Takahashi Y, Ellis LM, Ohta T, Mai M. Angiogenesis in poorly differentiated medullary carcinoma of the stomach. *Surg Today*. 1998;28(4):367-72.