

CARCINOMA INDIFERENCIADO DE ESTOMAGO TIPO LINFOEPITELIOMA CON VIRUS EPSTEIN-BARR

JORGE BLASCO¹, MARCELA GUIDO¹, MARIANA CARESTIA³, CARLOS POWER², MONICA DRUT³, RICARDO DRUT³

¹ Servicio de Patología, Hospital Dr. José Penna, Bahía Blanca; ² Cirugía, Hospital Municipal, Pigüé; ³ Servicio de Patología, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata

Resumen Se presenta el caso de un hombre de 62 años con un tumor gástrico que resultó corresponder a un carcinoma indiferenciado tipo linfoepitelioma. La naturaleza epitelial del tumor se confirmó por inmunohistoquímica (mezcla de queratinas AE1/AE3). La presencia del virus Epstein-Barr, realizada por hibridación in situ, se restringió a las células epiteliales, confirmando datos de la literatura y a favor de la propuesta relación etiopatogénica del virus y este tipo de tumor. Hasta esta presentación no se han relatado ejemplos de carcinoma indiferenciado tipo linfoepitelioma en nuestro medio.

Palabras clave: carcinoma gástrico, linfoepitelioma, virus Epstein-Barr

El carcinoma indiferenciado tipo linfoepitelioma (CITL) de estómago es una peculiar variante histológica del cáncer gástrico de reciente descripción. Su presentación sigue un particular patrón con una notable prevalencia en países asiáticos en relación a países occidentales. En estos últimos sólo se han descrito unos pocos casos en Estados Unidos y Europa^{1-7, 9, 11, 12}. La denominación proviene de su imagen microscópica, que es equivalente al más conocido homónimo de la faringe, aunque también en los últimos años neoplasias similares se han encontrado en otras localizaciones (glándulas salivales, pulmón, timo, tráquea, laringe, vejiga, cuello uterino, amígdala, cavidad oral y piel). Lo que caracteriza a este tumor es la combinación de un carcinoma indiferenciado creciendo en un estroma con un prominente infiltrado de linfocitos pequeños no neoplásicos. Al igual que en la localización faríngea, el virus de Epstein-Barr (VEB) parece estar íntimamente ligado al CITL gástrico. Así, en una reciente revisión

de la literatura, Iezzoni y col.² mencionan que de 36 casos de este tumor estudiados para la presencia del VEB 33 (92%) fueron positivos en las células tumorales (29 estudiados por hibridación in situ del ARN y el resto por hibridación Southern blot). La positividad para el VEB lo fue en 28 casos asiáticos y 5 occidentales.

Desde que no hay referencias en nuestro medio de este tipo de tumor y menos datos epidemiológicos sobre su posible relación con VEB, nos pareció adecuado efectuar esta presentación.

Caso clínico

Hombre de 62 años que consultó por epigastralgia con episodios de pirosis y melena de 2 días de evolución. El examen físico mostró un paciente adelgazado con distensión abdominal. Mediante un examen endoscópico se visualizó un proceso tumoral infiltrante y ulcerado en el estómago, que ocupaba las tres cuartas partes de la circunferencia del órgano, con signos de hemorragia. Mediante una tomografía axial computada con contraste (Fig. 1) se reconoció un notable engrosamiento irregular de las paredes del estómago. Se efectuó entonces una gastrectomía subtotal con omentectomía. Luego de la cirugía se realizó quimio-

Recibido: 29-V-1995

Aceptado: 16-I-1996

Dirección Postal: Dr. Ricardo Drut, Servicio de Patología, Hospital de Niños Sor María Ludovica, Calles 14 y 65, 1900 La Plata, Buenos Aires, Argentina

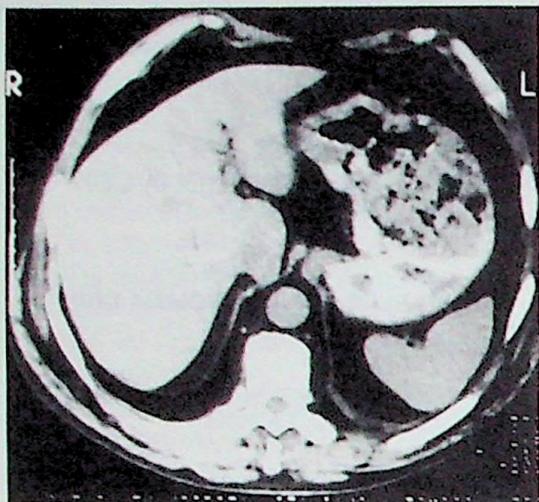


Fig. 1.— Imagen de la tomografía computada mostrando el tumor gástrico con engrosamiento difuso de la pared del estómago.

rapia con 6 cursos del siguiente esquema: Adriamicina 50 mg/m²/día¹; 5-fluoruracilo 500 mg/m²/día 1, y BiCNU 100mg/m²/día 1, cada 5 semanas. A los 18 meses del diagnóstico el paciente se encuentra en buen estado general y sin evidencias de enfermedad.

Examen anatomopatológico

La pieza de gastrectomía subtotal mostró un engrosamiento parietal difuso de hasta 1,5 cm de espesor, por un tumor infiltrante blanco nacarado que mostraba su superficie luminal extensamente ulcerada (Fig. 2). Microscópicamente se identificó una neoformación



Fig. 2.— Sección de la pared gástrica en la que se reconoce el engrosamiento difuso de la misma y la extensión del tumor al tejido adiposo perigástrico.

indiferenciada constituida por nidos y acúmulos de tipo sincicial compuestos por células monomorfas de citoplasma claro con borde indefinido, núcleo vesiculoso, nucléolo prominente y moderada actividad mitótica. Los nidos tumorales estaban delimitados por tejido conectivo vascular poblado por elementos linfocitarios maduros y algunas células plasmáticas (Fig. 3). La neoplasia infiltraba todo el espesor de la pared. No se reconocieron metástasis ganglionares. La mucosa no neoplásica reveló una gastritis crónica activa. En el estudio

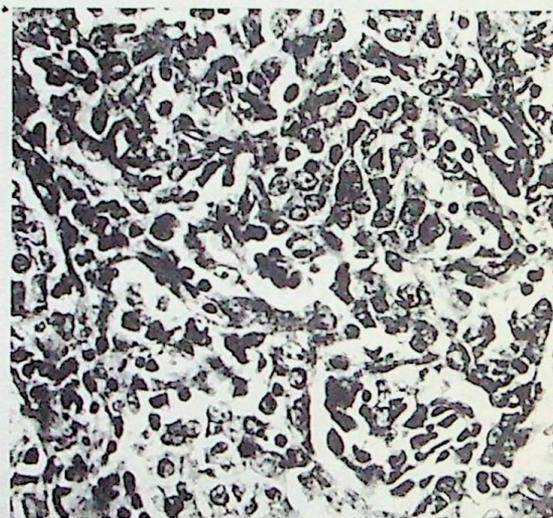


Fig. 3.— Aspecto histológico del tumor con el patrón linfoepiteliomatoso característico compuesto por células indiferenciadas en cordones anastomosadas en un estroma linfoplasmocitario. H-E x 100.

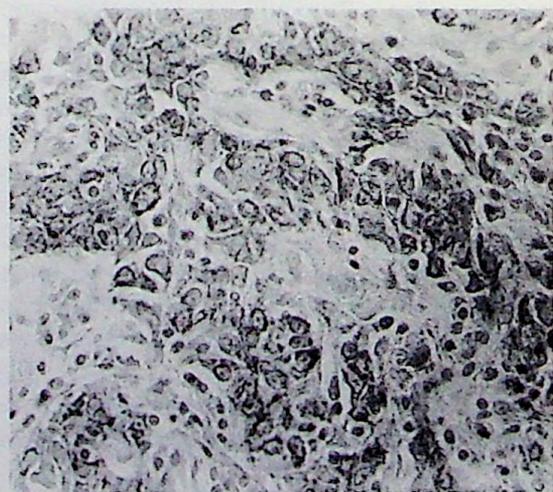


Fig. 4.— El componente epitelial del tumor aparece resaltado por la inmunomarcación para queratinas. Inmunoperoxidasa para mezcla de queratinas (AE1/AE3) x 100.

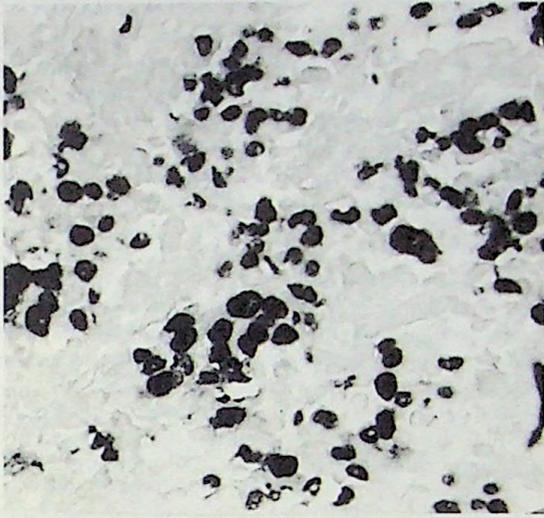


Fig. 5.— Fuerte reacción de hibridación en las células epiteliales del tumor. Hibridación in situ para los EBERs del VEB x 100.

inmunohistoquímico las células tumorales fueron positivas para el inmunosuero antiqueratinas (Fig. 4) y para la proteína de la membrana latente del VEB, y negativas para el marcador del antígeno común leucocitario (CD45), que sí fue positivo en las células del estroma. La hibridación in situ con la sonda para las regiones Not I/Pst I del EBV y para los ARNs nucleares cortos codificados por el VEB (EBERs) mostró una intensa positividad en los núcleos de las células tumorales (Fig. 5) y ausencia de reactividad en el estroma y la mucosa gástrica vecina al tumor (Ver Addendum para método de hibridación in situ).

Discusión

El caso que presentamos es un ejemplo típico de este particular tumor gástrico tanto en su aspecto demográfico y microscópico como en el patrón de inmunorreactividad y reacción de hibridación para el VEB^{1-6, 8-11}. El resultado de tratamiento, si bien el tiempo de seguimiento es corto, resulta alentador. El caso es importante desde varios puntos de vista. Así, no tenemos conocimiento de presentaciones de casos similares en nuestro país. La demostración de la restricción del VEB a las células tumorales confirma las observaciones en otras latitudes, lo que plantea la posibilidad de que el virus esté relacionado con la génesis del tumor, sugiriendo una proliferación monoclonal de una célula progenitora infectada

por el virus y no una infección oportunista^{2, 7, 8, 9}. La presencia del VEB en un caso de cáncer gástrico en un paciente autóctono, habitante de una pequeña comunidad del sur de la Provincia de Buenos Aires plantea la necesidad de investigar factores epidemiológicos locales como favorecedores de la infección. Desde que el VEB puede estar asociado a otros tipos histológicos de carcinoma gástrico, la combinación sugiere que el virus pueda tener un efecto oncogénico más amplio que el supuesto inicialmente sobre la mucosa gástrica, expandiendo el espectro de tipos neoplásicos relacionados con el VEB^{8, 10, 11, 13}. Recientes observaciones sin embargo, han demostrado que, a pesar de la histología variable, todos los tipos asociados al VEB tendrían un origen común en las células mucosas de los cuellos glandulares y/o de las células de las glándulas pilóricas y, por lo tanto, una patogenia básicamente diferente de los otros tipos más comunes de carcinoma gástrico⁴.

Si bien los datos no son todavía definitivos, el reconocimiento adecuado de esta variedad de carcinoma gástrico parece tener significado pronóstico ya que en una serie todos los pacientes estaban vivos luego de un seguimiento promedio de 10 meses⁹.

Addendum

Métodos de hibridación in situ

Hibridación para la región Not I/Pst I del VEB

Este procedimiento ha sido publicado por nosotros previamente (Drut RM y col.: Demonstration of Epstein-Barr viral DNA in paraffin-embedded tissues of Burkitt's lymphoma from Argentina using polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 101-109). En resumen, luego de la desparafinización y rehidratación de los cortes se efectuó el bloqueo de la peroxidasa endógena (peróxido de hidrógeno 30% 1:10 en metanol) durante 20 minutos. Luego del lavado se efectuó una digestión con Proteinasa K (0,003g/10mL) durante 10 minutos. Luego del lavado y secado se aplicó la sonda de ADN (sonda oligomérica VEB Not I/Pst I, Research Genetics) en una concentración final de 100 ng/mL en la mezcla de hibridación (el diluyente de la sonda contiene 50% de formamida en 2X de solución de citrato salino estandar, 10% de sulfato de dextrano y 0,1 mg/mL de ADN de esperma de salmón) y se cubrió con un cubreobjetos. La hibridación de ADN

se efectuó de la siguiente forma: 6 minutos en un plato a 95 grados C, 2 minutos a temperatura ambiente, recalentado durante 5 minutos, enfriado durante 1 minuto y por fin, recalentado una tercera vez durante 4 minutos. La hibridación se efectuó entonces durante 2 a 3 horas en una estufa a 42 grados C, en cámara húmeda. La detección final se efectuó con el método de estreptavidina y como cromógeno se usó diamino-benzidina.

Hibridación in situ para los ARN codificados por el VEB (EBERs)

Se siguió el método referido por Chan y col. (Detection of Epstein-Barr RNA in malignant lymphomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 938-946) que en resumen es el siguiente. Luego de la desparafinización y rehidratación se procedió a efectuar una digestión enzimática similar al método anterior. A continuación se incubó durante 2 horas a 37 grados C con 20 µl de la mezcla de hibridación conteniendo los EBERs (sondas oligonucleotídicas EBER1 y EBER2 marcadas con isotiocianato de fluoresceína (ITCF) (Dakopatts) (0,25 ng/µl). Luego del lavado se incubó durante 30 minutos a 37 grados C con anticuerpo anti-ITAF conjugado con fosfatasa alcalina (1:50) (Dakopatts). Luego del lavado la reacción se reveló con una solución de BCIP-NBT (Dakopatts) diluida 1:50, durante 30 minutos a temperatura ambiente, en la oscuridad. Los cortes se montaron en glicerol.

Summary

Undifferentiated gastric carcinoma of lymphoepithelioma type with Epstein-Barr virus

We are presenting the case of a 62-year-old man with a gastric tumor which turned out to be an undifferentiated carcinoma lymphoepithelioma type. The epithelial nature of the cells was confirmed by immunohistochemistry. The presence of Epstein-Barr virus, limited to the epithelial cells, was demonstrated by in situ hybridization. These findings confirm data from the literature and support the possible etiopathogenic relationship between Epstein-Barr virus and undifferentiated carcinoma lymphoepithelioma type of the stomach. We are unaware of any other report of this type of neoplasm in our country.

Bibliografía

1. Burke AP, Yen TSB, Shekitka KM, Sobin LH. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 1990; 3: 377-80.
2. Iezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM. The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 308-15.
3. Min K-W, Holmquist S, Peiper SC, O'Leary TJ. Poorly differentiated adenocarcinoma with lymphoid stroma (lymphoepithelioma-like carcinomas of the stomach). Report of three cases with Epstein-Barr virus genome demonstrated by the polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 219-27.
4. Min KW, Wang MW, Shin WS, Kim JK, Kang JH, Shim SI. Epstein-Barr virus (EBV)-associated gastric carcinomas (EBVGC). Histomorphologic characteristics and p53 and epidermal growth factor receptor (EGFR) expression. *Mod Pathol* 1995; 8: 65A.
5. 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: 2239-49.
6. Niedobitek G, Herbst H, Young LS, et al. Epstein-Barr virus and carcinomas. Expression of the viral genome in an undifferentiated gastric carcinoma. *Diagn Mol Pathol* 1992; 1: 103-8.
7. Oda K, Tamaru J, Takenouchi T, et al. Association of Epstein-Barr virus with gastric carcinoma with lymphoid stroma. *Am J Pathol* 1993; 143: 1063-71.
8. Rowlands DC, Ito M, Mangham DC et al. Epstein-Barr virus and carcinomas: rare association of the virus with gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer* 1993; 68: 1014-19.
9. 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. *Am J Pathol* 1991; 139: 469-74.
10. Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1992; 140: 769-74.
11. Tokunaga M, Land CE, Uemura Y, Tokudome T, Tanaka S, Sato E. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 1250-4.
12. Weiss LM, Gaffey MJ, Shibata D. Lymphoepithelioma-like carcinoma and its relationship to Epstein-Barr virus. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 156-8.
13. Yuen ST, Chung LP, Leung SY, Luk ISC, Chan SY, Ho J. In situ detection of Epstein-Barr virus in gastric and colorectal adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 1158-63.