

## *Αδενοκαρκίνωμα ορθού με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου: περιγραφή περίπτωσης*

**Α. Ζήζη-Σερμπετζόγλου<sup>1</sup>, Α. Μαρίνης<sup>2</sup>, Ν.Τεπελένης<sup>1</sup>, Μ. Βούλτσος<sup>2</sup>, Β.Σαββαΐδου<sup>1</sup>, Σ. Ρίζος<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Παθολογοανατομικό Εργαστήριο και <sup>2</sup> Α' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

*(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(3):170-172)*

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Ανδρας ηλικίας 70 χρονών προσήλθε στο νοσοκομείο μας με ιστορικό αλλαγής στις συνήθειες του εντέρου, διαλείπων μετεωρισμό και περιοδική αιμορραγία από το ορθό. Κατά την διερεύνηση του ασθενούς, η κολονοσκόπηση ανέδειξε πολυποειδές μόρφωμα στο μέσο τριτημόριο του ορθού. Ελήφθησαν βιοψίες που ανέδειξαν αδενοκαρκίνωμα του ορθού. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε χαμηλή πρόσθια εκτομή του ορθοσιγμοειδούς και το παρασκευάσμα στάλθηκε στο παθολογοανατομικό εργαστήριό. Η εξέταση του όγκου ανέδειξε ένα χαμηλής διαφοροποίησεως αδενοκαρκίνωμα του ορθού αποτελούμενο σχεδόν εξ ολοκλήρου από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου. Η παραγωγή εξωκυτταρίου βλέννης έφτανε μέχρι το 75% του νεοπλάσματος. Το νεόπλασμα διηθούσε το περικολικό λίπος. Εντός των αγγείων ανευρέθηκαν πολλαπλά καρκινωματώδη έμβολα και οι 3 από τους 10 εξαιρεθέντες λεμφαδένες ήταν θετικοί για μεταστατικές εστίες. Αυτή είναι μια σπάνια περίπτωση αδενοκαρκινώματος του ορθού με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου με συχνότητα εντόπισης που αγγίζει το 1%.

Λέξεις ευρετηρίου: καρκίνος ορθού, κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου.

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Το αδενοκαρκίνωμα ορθού με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου αποτελεί υπότυπο του βλεννώδους αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου. Χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη παραγωγή εξωκυτταρίου και ενδοκυτταρίου βλέννης σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50%. Αντιπροσωπεύει το 1,1% του συνολού των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου. Όπως έχει επιβεβαιωθεί από μια σειρά μελετών αποτελεί μια ξεχωριστή βιολογική οντότητα, με διαφορετική οδό καρκινογένεσης, πρόγνωσης και συσχέτισης με κλινικοπαθολογικούς παραμέτρους.

### **ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ**

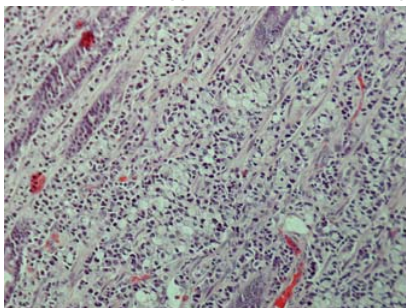
Ανδρας ηλικίας 70 χρονών προσήλθε στο νοσοκομείο μας με ιστορικό τριών μηνών από μη ειδικά συμπτώματα όπως πυρετός, υπογαστριο άλγος, αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου, τεινεσμός και κάποια άλλα πιο σοβαρά συμπτώματα που περιλάμβαναν αιμορραγία και παρουσία βλέννης στα κόπρανα. Η κολονοσκόπηση που ακολούθησε ανέδειξε την παρουσία χωροκατακτητικής εξεργασίας στο μέσο τριτημόριο του ορθού. Η αξονική τομογραφία

κοιλίας και η ακτινογραφία θώρακος δεν ανέδειξαν τη παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η ιστολογική εξέταση των βιοψιών επιβεβαίωσε την ύπαρξη αδενοκαρκινώματος του ορθού. Λόγω, όμως, πάχυνσης του τοιχώματος του ορθού με θολερότητα του περικολικού λίπους και της παρουσίας λεμφαδένων περιοριστικά από μαγνητική τομογραφία της πυέλου που διενεργήθηκε για σταδιοποίηση, ο ασθενής υποβλήθηκε αρχικά σε βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας (40 cGy) και χημειοθεραπείας διάρκειας 20 ημερών και στη συνέχεια υποβλήθηκε σε χαμηλή πρόσθια εκτομή του ορθοσιγμοειδούς. Η παθολογοανατομική εξέταση του παρασκευάσματος σε πολλαπλές τομές παραφίνης οδήγησε στη διάγνωση χαμηλής διαφοροποίησεως αδενοκαρκινώματος του ορθού αποτελούμενο σχεδόν εξ ολοκλήρου από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου. Η παραγωγή εξωκυτταρίου βλέννης έφτανε μέχρι το 75% του νεοπλάσματος. Το νεόπλασμα καταλάμβανε τον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο χιτώνα, διασπούσε το μυϊκό και διηθούσε το περικολικό λίπος. Τρείς από τους δέκα εξαιρεθέντες

λεμφαδένες ανευρέθησαν θετικοί για μεταστάσεις, ενώ εντοπίστηκαν καρκινικά έμβολα στα περιφερικά αγγειακά στελέχη. Ο ασθενής ακολούθως υποβλήθηκε σε συμπληρωματική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία.

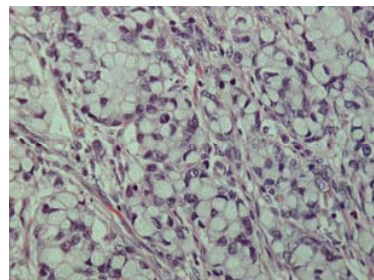
### ΣΧΟΛΙΟ

Το αδενοκαρκίνωμα ορθού με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου σύμφωνα με την W.H.O. [1] ορίζεται ως το αδενοκαρκίνωμα που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% εξωκυτταρίου και κυρίως ενδοκυτταρίου βλέννης. Παρατηρείται πιο συχνά σε άτομα νεαρής ηλικίας (18 έως 29 ετών). Η εντόπισή του είναι συχνότερη στο δεξιό κόλο και τείνει να έχει μεγαλύτερη διάμετρο όγκου από τα υπόλοιπα αδενοκαρκινώματα [2]. Το πρωτοπαθές αδενοκαρκίνωμα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου του ορθού όπως πρωτοπεριγράφηκε το 1951 στο κλασικό άρθρο από τους Laufman και Saphir είναι σπάνιο [3]. Η συχνότητα εντόπισής του αγγίζει μόλις το 1%. Η ιστολογική του εικόνα είναι χαρακτηριστική και αποτελείται από κύτταρα με ενδοκυτταροπλασματική βλέννη και περιφερικά τοποθετημένους πυρήνες. Μπορεί να συνοδεύεται και από λίμνες εξωκυτταρίας βλέννης, χωρίς καρκινικά κύτταρα. Όταν εντοπίζεται στο κόλο και στο ορθό ανευρίσκεται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο, γιατί αργεί να δώσει συμπτώματα [4]. Γι αυτό το λόγο αδενοκαρκινώματα που να περιορίζονται στον βλεννογόνο και στον υποβλεννογόνο είναι σπάνια. Στη βιβλιογραφία μόλις 26 τέτοιες περιπτώσεις έχουν παρουσιαστεί. Παραμένει ωστόσο ακόμα αδιευκρίνιστο πως προκύπτουν τα αδενοκαρκινώματα αυτά, αν ακολουθούν δηλαδή τις δύο κλασικές οδούς καρκινογένεσης, από την εξαλλαγή προϋπάρχοντος πολύποδα [5] ή με *de novo* ανάπτυξη. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί αδενοκαρκινώματα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου χωρίς το αδενικό στοιχείο, στα οποία ανευρίσκονται μόνο



**Σχήμα 1** Καρκίνωμα ορθού αποτελούμενο από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (H&E, x200).

τα χαρακτηριστικά κύτταρα με την ενδοκυττάρια βλέννη, όπως επίσης έχουν αναφερθεί αδενοκαρκινώματα αυτού του τύπου χωρίς την παρουσία πολύποδα [6], πράγμα που συνηγορεί υπέρ της *de novo* ανάπτυξης. Σε αρκετές μελέτες έχει μελετηθεί η σχέση τους με γενετικούς παράγοντες και κληρονομικά σύνδρομα. Επειδή τα αδενοκαρκινώματα αυτά εντοπίζονται κυρίως στο δεξιό κόλο, είναι πολυεστιακά και έχουν ειδικούς ιστολογικούς χαρακτήρες υπάρχει συσχέτιση με καρκινικά σύνδρομα όπως το hereditary non polyposis cancer [7]. Η ανάλυση των γονιδίων MLH1 και MSH2 έδειξε ότι τα αδενοκαρκινώματα αυτά είναι θετικά στο MSH2 και αρνητικά για MLH1. Εξετάστηκαν επίσης και για μικροδορυφορική αστάθεια, η οποία εντοπίζεται στο 30% των περιπτώσεων [8]. Σε ορισμένες επίσης περιπτώσεις βρέθηκε να συνοδεύονται από καρκινικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα, όπως συμβαίνει σε διάφορους καρκίνους, όπως το λοβιακό καρκίνωμα του μαστού [9]. Βρέθηκε επίσης ότι και τα γονίδια K-ras και p53 παρουσιάζουν μετάλλαξη [10] σε αυτού του τύπου τα καρκινώματα. Πάντως η συχνότητα μετάλλαξης του K-ras στα αδενοκαρκινώματα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου είναι σημαντικά χαμηλότερη απ ό τι στα αδενοκαρκινώματα ανώτερης και μέσης διαφοροποίησης [11]. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι τα αδενοκαρκινώματα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου πιθανόν να έχουν διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο από τα υπόλοιπα αδενοκαρκινώματα. Λάθη στη μεταγραφή του DNA φαίνονται να εμπλέκονται στην οδό καρκινογένεσής τους. Έχει αναφερθεί επίσης και η συσχέτισή τους με σύγχρονους όγκους καλής και μέσης διαφοροποίησης και με τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου σε ποσοστό 14%. Συχνότερα συνοδεύονται με ελκώδη κολίτιδα [12] και λιγότερο συχνά με νόσο Crohn [13]. Στην βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί ελάχιστες τέτοιες περιπτώσεις.



**Σχήμα 2** Καρκίνωμα ορθού αποτελούμενο από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (H&E, x400).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. F. T. Bosman, F. Carneiro, R. H. Hruban and N. D. Theise. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Pathology and Genetics. 4th ed, Lyon, IARC, 2010:134-40.
2. Zivković V, Katić V, Dordević B, Krstić M, Pejović S, Petrović A. Clinico-pathological characteristics of colonic carcinoma in relation to localization and histologic type. *Vojnosanit Pregl.* 2007 Dec; 64(12):827-31.
3. Leopoldo S, Lorena B, Cinzia A, Gabriella DC, Angela Luciana B, Renato C, Antonio M, Carlo S, Cristina P, Stefano C, Maurizio T, Luigi R, Cesare B. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann Surg Oncol.* 2008 May; 15(5):1429-39.
4. Song W, Wu SJ, He YL, Cai SR, Zhang CH, Zhang XH, Zhan WH. Clinicopathologic features and survival of patients with colorectal mucinous, signet-ring cell or non-mucinous adenocarcinoma. *Chin Med J (Engl).* 2009 Jul 5; 122(13):1486-91.
5. Sun Hyung Kang, Woo Suk Chung, Chang Lim Hyun, Hee Seok Moon, Eaum Seok Lee, Seok Hyun Kim, Jae Kyu Sung, Byung Seok Lee, Hyun Yong Jeong. A Rare Case of a Signet Ring Cell Carcinoma of the Colon Mimicking a Juvenile Polyp. *Gut Liver.* 2012 January; 6(1): 129–131.
6. Hae Jung Kim, Min Kwan Kang, Hee Suk Lee, Do Sun Kim, Du Han Lee. Signet Ring Cell Carcinoma Arising from a Solitary Juvenile Polyp in the Colon. *J Korean Soc Coloproctology.* 2010 October; 26(5): 365–367.
7. Hsien-Lin Sim, Kok-Yang Tan, Pak-Leng Poon, Anton Cheng. Primary rectal signet ring cell carcinoma with peritoneal dissemination and gastric secondaries. *World J Gastroenterol.* 2008 April 7; 14(13): 2118–2120.
8. Joanne Young, Lisa A. Simms, Kelli G. Biden, Coral Wynter, Vicki Whitehall, Rozemary Karamatic, Jill George, Jack Goldblatt, Ian Walpole, Sally-Anne Robin, Michael M. Borten, Russell Stitz, Jeffrey Searle, Diane McKeone, Leigh Fraser, David R. Purdie, Kay Podger, Rachael Price, Ron Buttenshaw, Michael D. Walsh, Melissa Barker, Barbara A. Leggett, Jeremy R. Jass. Features of Colorectal Cancers with High-Level Microsatellite Instability Occurring in Familial and Sporadic Settings: Parallel Pathways of Tumorigenesis. *Am J Pathol.* 2001 December; 159(6): 2107–2116.
9. Misawa R, Kobayashi M, Ito M, Kato M, Uchikawa Y, Takagi S. Primary colonic signet ring cell carcinoma presenting carcinocythemia: an autopsy case. *Case Rep Gastroenterol.* 2008 Sep 30; 2(3):301-7.
10. Sameer AS, Chowdhri NA, Abdullah S, Shah ZA, Siddiqi MA. Mutation pattern of K-ras gene in colorectal cancer patients of Kashmir: a report. *Indian J Cancer.* 2009 Jul-Sep; 46(3):219-25.
11. Haigis KM, Kendall KR, Wang Y, Cheung A, Haigis MC, Glickman JN, Niwa-Kawakita M, Sweet-Cordero A, Sebolt-Leopold J, Shannon KM, Settleman J, Giovannini M, Jacks T. Differential effects of oncogenic K-Ras and N-Ras on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nat Genet.* 2008 May; 40(5):600-8.
12. Psathakis D, Schiedeck TH, Krug F, Oevermann E, Kujath P, Bruch HP. Ordinary colorectal adenocarcinoma vs. primary colorectal signet-ring cell carcinoma: study matched for age, gender, grade, and stage. *Dis Colon Rectum.* 1999 Dec; 42(12):1618-25.
13. Anthony T, George R, Rodriguez-Bigas M, Petrelli NJ. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol.* 1996 Jul; 3(4):344-8.

## CASE REPORT

## Signet-ring cell adenocarcinoma of the rectum: a case report

Zizi-Serbetzoglou A<sup>1</sup>, Marinis A<sup>2</sup>, Tepelenis N<sup>1</sup>, Voultsos M<sup>2</sup>, Savaidou B<sup>1</sup>, Rizos S<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pathology Department, <sup>2</sup> First Department of Surgery, «Tzaneion» General Hospital, Piraeus, Greece

(Scientific Chronicles 2012;17(3): 170-172)

## ABSTRACT

A 70 year old Caucasian male was admitted to our emergency ward with a three month history of change in bowel habits, occasional abdominal bloating and intermitted anal bleeding. Colonoscopy revealed a polypoid tumor in the middle third of the rectum. A biopsy was obtained and the pathology report showed a mucinous adenocarcinoma with signet ring cells and mucous pooling. The patient underwent a very low anterior resection. The microscopic description revealed an adenocarcinoma composed mainly of signet ring cells with a high level of mucin production along with mucin pool formation. Additionally, invasion into the perirectal fat and carcinomatous emboli in perirectal vascular spaces were demonstrated. Most importantly, 3 out of 10 lymph nodes were positive for metastatic disease. This is a rare case of rectal signet-ring cell adenocarcinoma with a reported incidence of less than 1% of all colon cancers.

Keywords: Rectal cancer, signet ring cells.