

Adenocarcinoma gástrico hepatoide *overlap* adenoescamoso, un desafío diagnóstico de un tumor de pobre pronóstico: reporte de caso

Hepatoid Gastric Adenocarcinoma with Adenosquamous Overlap, a Diagnostic Challenge in a Poor-Prognosis Tumor: Case Report

Mónica Arcos-Ramírez,¹ Sara Catalina Aguirre,² Miguel Ángel Apraes-Delgadillo,³ María Alejandra Benavides,⁴ Camilo Mena-Caicedo,⁵ José Darío Portillo-Miño.^{6*}

ACCESO ABIERTO

Citación:

Arcos-Ramírez M, Aguirre SC, Apraes-Delgadillo MA, Benavides MA, Mena-Caicedo C, Portillo-Miño JD. Adenocarcinoma gástrico hepatoide *overlap* adenoescamoso, un desafío diagnóstico de un tumor de pobre pronóstico: reporte de caso. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2026;41(1):113-118. <https://doi.org/10.22516/25007440.1394>

¹ Médico Especialista en Anatomía Patológica, servicio de Patología, Fundación Hospital San Pedro. Pasto, Colombia.

² Médica y cirujana, residente de Anatomía Patológica y Clínica, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

³ Médico General, Servicio de Urgencias, Fundación Hospital San Pedro. Pasto, Colombia.

⁴ Médica General, Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia. Pasto, Colombia.

⁵ Médico General, Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria San Martín. Pasto, Colombia.

⁶ Médico Investigador, Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Cáncer (GINFYCA), Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Hospital San Pedro. Grupo de Investigación en Ciencia y Salud (GICIENSA), Facultad Ciencias de la Salud, Programa de Medicina, Universidad de Nariño. Pasto, Colombia.

*Correspondencia: José Darío Portillo Miño. dario.portillomd@gmail.com

Fecha recibido: 11/06/2025
Fecha aceptado: 20/10/2025



Resumen

Introducción: el cáncer gástrico (CG) es una de las neoplasias más mortales alrededor del mundo y una verdadera preocupación para la salud pública global. Los subtipos histológicos más comunes se clasifican en intestinal y difuso. De acuerdo con la clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud), se clasifican en adenocarcinoma papilar, mucinoso, pobremente cohesivo, mixto y tubular. El adenocarcinoma gástrico hepatoide se considera un tumor muy raro, con una incidencia entre el 0,3% y el 1,0% de todos los cánceres gástricos. **Caso clínico:** el presente reporte de caso presenta a un paciente masculino de 68 años de edad, con diagnóstico de adenocarcinoma hepatoide *overlap* adenoescamoso, que consultó por un dolor en el epigastrio y vómito en cuncho de café en 3 ocasiones. Se realizó una endoscopia de las vías digestivas altas y se tomaron biopsias. Con el diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico, se determinó que este tumor corresponde a un subtipo hepatoide *overlap* adenoescamoso. **Discusión y conclusión:** este caso representa un verdadero desafío clínico e histopatológico, ya que solo fue esclarecido mediante inmunohistoquímica. Además, se describen los aspectos fundamentales de estos subtipos histopatológicos y se resaltan su baja incidencia y la posible histogénesis tumoral, con énfasis en su comportamiento agresivo y pobre pronóstico.

Palabras clave

Cáncer gástrico, epidemiología, pronóstico, clasificaciones en salud.

Abstract

Introduction: Gastric cancer (GC) remains one of the most lethal malignancies worldwide and represents a major global public health concern. The most common histological subtypes are classically classified as intestinal and diffuse. According to the World Health Organization (WHO) classification, gastric adenocarcinomas are further categorized as papillary, mucinous, poorly cohesive, mixed, and tubular types. Hepatoid gastric adenocarcinoma is considered an exceptionally rare tumor, with an incidence ranging from 0.3% to 1.0% of all gastric cancers. **Clinical Case:** A 68-year-old male patient was diagnosed with hepatoid adenocarcinoma with adenosquamous overlap. He presented with epigastric pain and three episodes of coffee-ground emesis. Upper gastrointestinal endoscopy was performed, and biopsy samples were obtained. Based on histopathological and immunohistochemical analysis, the tumor was classified as a hepatoid subtype with adenosquamous overlap. **Discussion and Conclusion:** This case represents a true clinical and histopathological diagnostic challenge, as definitive characterization was achieved only through immunohistochemistry. Fundamental aspects of these histopathological subtypes are described, highlighting their low incidence and potential tumor histogenesis, with particular emphasis on their aggressive biological behavior and poor prognosis.

Keywords

Gastric cancer, epidemiology, prognosis, health classifications.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es una de las neoplasias más mortales alrededor del mundo y una verdadera preocupación para la salud pública global. Según los datos recientes del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), para el año 2022, el CG sigue siendo la quinta causa de muerte relacionada a cáncer⁽¹⁾ y, según los datos proyectados para el año 2040, se estima que supere 1.300.000 muertes y 1.800.000 nuevos casos⁽²⁾. La infección crónica por *Helicobacter pylori* es responsable de al menos el 80% de los cánceres gástricos a nivel mundial⁽³⁾, incluyendo cerca del 90% de los no cardiales (distales) y el 50% de los tumores cardiales (proximales)^(4,5). El CG puede dividirse en cardial y no cardial, los cuales exhiben aspectos epidemiológicos y clínicos muy distintos. El CG cardial se asocia con los factores genéticos, con el histotipo difuso y con una menor supervivencia (probablemente debido a un comportamiento biológico más agresivo y a detectarse en fases avanzadas en el momento del diagnóstico); mientras que los no cardiales, con un predominio del histotipo intestinal, se encuentran en la región antropilórica, son derivados de los factores medioambientales, gozan de un mejor pronóstico cuando se detecta de forma temprana y fundamentalmente con mayor prevalencia de la infección crónica por *H. pylori*⁽⁶⁻⁹⁾. Por otro lado, según la clasificación de Lauren y Jarvi, se dividen en intestinal y difuso, y se definen según sus características clínicas y epidemiológicas.

En ese sentido, el tipo intestinal es más frecuente en hombres, en población de edad avanzada, se localiza con predominio en la región antropilórica, está estrechamente ligado a factores medioambientales, a deficientes condiciones de salud pública, al tratamiento de agua y a la infección crónica por *H. pylori*, y se asocia con las condiciones premalignas de la cascada de Correa^(10,11). Por su parte, el histotipo difuso es más común en mujeres, en edades tempranas y en la mutación genética del *CDH1* que codifica para la E-cadherina, factores implicados en la carcinogénesis de este tipo tumoral, y tiene poca asociación con los factores medioambientales y con la infección de *H. pylori*^(10,11). Según la reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los subtipos histológicos más comunes son: tubular, papilar, pobremente cohesivo, mucinoso y adenocarcinoma mixto. En la misma clasificación, el adenocarcinoma gástrico hepatoide (AGH) se describe como un subtipo raro y se incluye en la agrupación de adenocarcinoma hepatoide y entidades relacionadas⁽¹²⁻¹⁴⁾. El AGH es una entidad poco común, ya que se ha estimado entre el 0,3% y el 1,0% de todos los cánceres gástricos, lo que lo convierte en un subtipo muy raro, con una morfología muy similar al carcinoma hepatocelular (CHC). Se caracteriza

por su alta mortalidad a corto plazo, ya que suele diagnosticarse en estadios avanzados⁽¹⁵⁾.

Se presenta el caso clínico de un paciente masculino de 68 años de edad, con diagnóstico de adenocarcinoma hepatoide *overlap* adenoescamoso, que representó un desafío dado que solo fue esclarecido mediante la inmunohistoquímica. Además de describir los aspectos fundamentales de este subtipo histopatológico, se resalta su baja incidencia y la posible histogénesis tumoral.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un paciente masculino de 68 años de edad asistió al servicio de urgencias por dificultad para tragar sólidos, que progresó a líquidos de larga evolución, además de inapetencia y pérdida de peso grave (20 kg en 3 meses), y actualmente asiste por dolor en el epigastrio tipo urente, intermitente, sin irradiación, y vómito en cuncho de café en 3 ocasiones hace 8 horas. No tiene antecedentes familiares ni patológicos de importancia. En el examen físico, se encontró hemodinámicamente estable, con una pronunciada emaciación de los tejidos graso y muscular, flacidez mucocutánea, anorexia y desnutrición tipo kwashiorkor, sin otros hallazgos en la exploración física. Se realizó una endoscopia de vías digestivas altas, en la que se evidenció una lesión protuberante y ulcerada (Bormann IV), de la cual se tomó una biopsia.

El reporte histopatológico describió un tumor fuertemente eosinofílico en forma de roseta que simula un tumor hepatoide, escamoso y neuroendocrino (**Figura 1**). En cuanto a la inmunohistoquímica, el tumor presentó una marcación fuertemente positiva para HepA-Par1 y moderada para α -fetoproteína (AFP), CK7 y Ki-67, y negativa para SALL-4 (*sal-like protein-4*), lo que confirma un tumor hepatoide (**Figura 2**). Además, se realizan TAC de abdomen y tórax como estudios de extensión, que revelan metástasis hepáticas y retroperitoneales, así como carcinomatosis peritoneal. Bajo estas condiciones clínicas del paciente, la junta interdisciplinaria de tumores deriva el manejo integral a Oncología Clínica, Nutrición, Psicología y Cuidados Paliativos. Después de seis meses de manejo multidisciplinario, el desenlace fue el deceso del paciente por un paro cardiorrespiratorio.

DISCUSIÓN

Este caso es interesante porque es un subtipo histológico de baja incidencia y puede confundirse con otros tipos tumorales raros dentro de la clasificación de la OMS, además de que puede superponerse como metástasis de un hepatocarcinoma (HCC) debido a su arquitectura histopatológica similar o, como en este caso, con un tumor adenoescamoso,

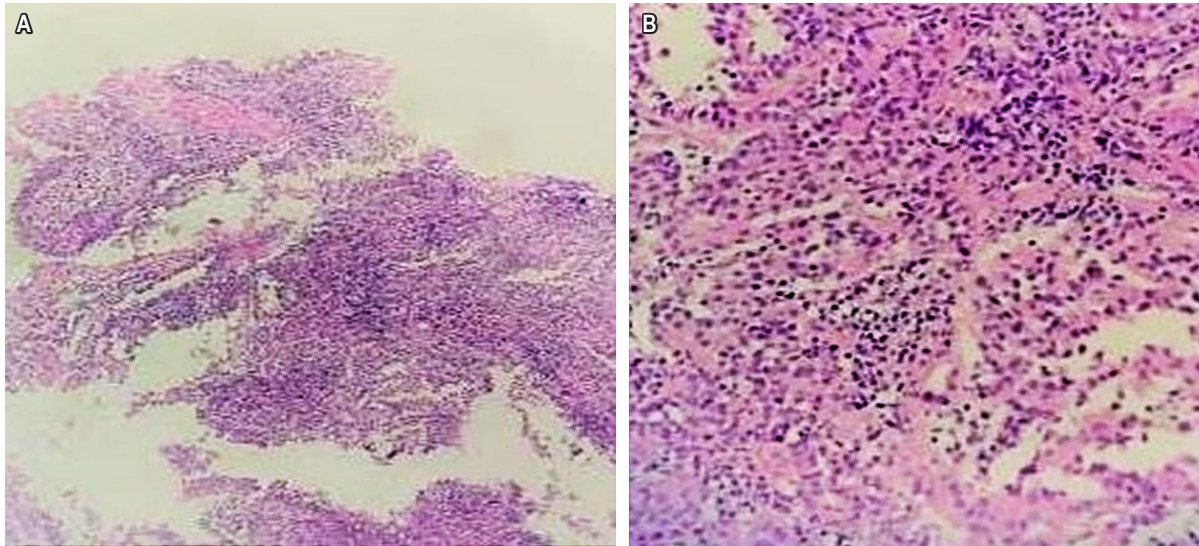


Figura 1. Descripción histopatológica del tumor. **A y B.** En las imágenes se observa un tumor fuertemente eosinofílico, en forma de roseta, con células similares a las de los hepatocitos. Tomadas del archivo del Servicio de Patología, Fundación Hospital San Pedro.

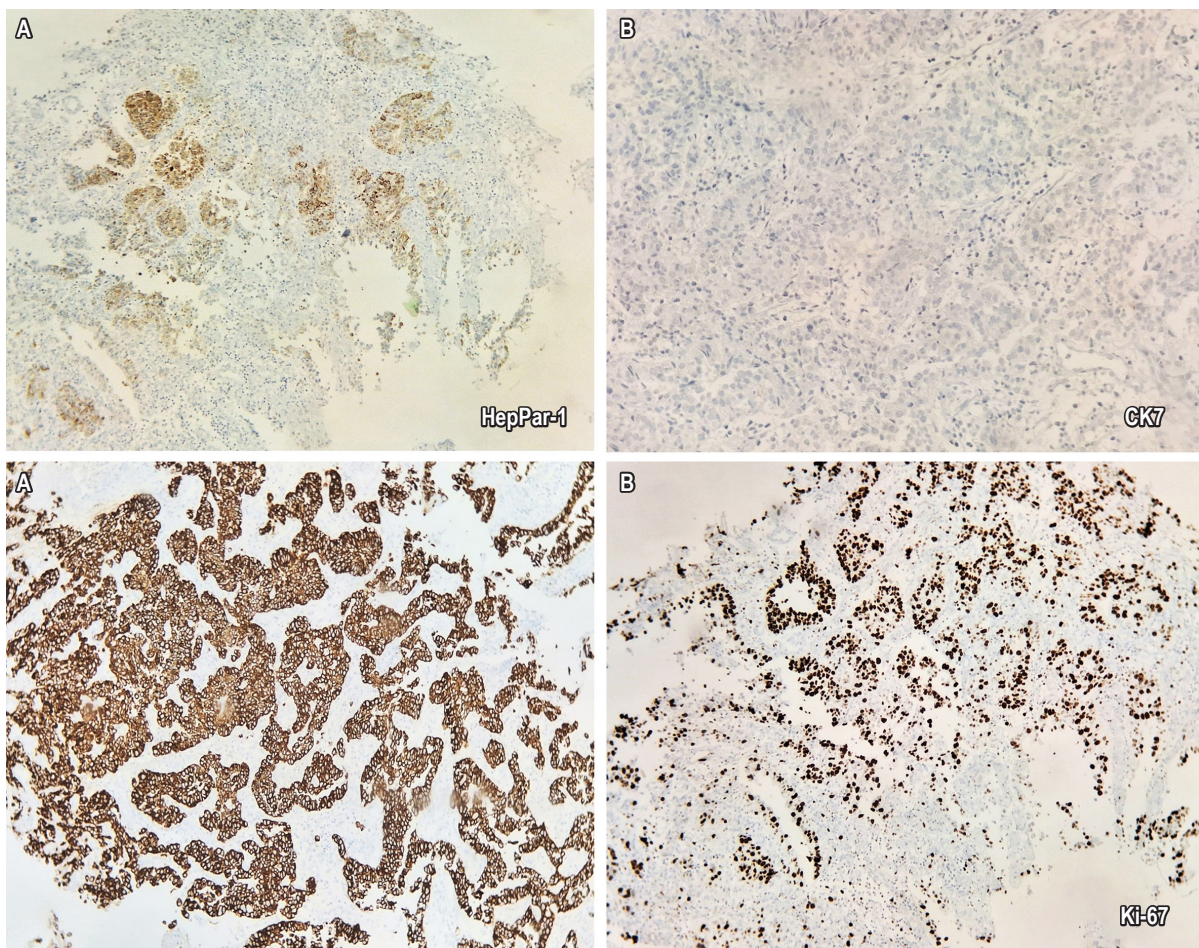


Figura 2. Inmunohistoquímica del tumor. **A, B, C y D.** En las distintas láminas se observa una marcación intensa con el marcador HepPar-1 y con la α -fetoproteína (AFP), lo que confirma un tumor hepatoide. También se realizó inmunohistoquímica para citoqueratinas (CK7) y Ki-67. Tomadas del archivo del Servicio de Patología, Fundación Hospital San Pedro.

lo que representa un desafío para el diagnóstico en el cual la inmunohistoquímica juega un papel crucial en el esclarecimiento del linaje celular y el diagnóstico preciso. En efecto, el estudio histopatológico convencional con hematoxilina y eosina puede no ser suficiente para establecer con certeza el origen y la naturaleza del tumor, lo que conlleva repercusiones en la oportunidad diagnóstica y el pronóstico debido a su comportamiento biológico agresivo.

La incidencia del AGH es cercana al 0,3%-1,0% en todos los tumores gástricos. Adicionalmente, con una frecuencia de metástasis hepáticas y mayor diseminación peritoneal en pacientes con AGH de 46,3%-75,6%⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. En ese sentido, en la reciente revisión sistemática de Ling y colaboradores⁽¹⁸⁾ reportó que la supervivencia general a los 3 años es baja (*hazard ratio* [HR]: 3,21 intervalo de confianza [IC] 95%: 1,54-6,67, $p = 0,002$). Se ha podido constatar que las manifestaciones clínicas más frecuentes son dolor abdominal, incomodidad epigástrica, hematemesis y heces negras⁽¹⁹⁾. Además, cabe constatar la baja presentación y la complejidad diagnóstica en este subtipo tumoral, dado que presenta un comportamiento biológico agresivo, con alta propensión a la invasión vascular y a la metástasis temprana, especialmente al hígado (97,3%) y a la metástasis peritoneal (35,3%)⁽²⁰⁾. Otros sitios de metástasis menos frecuentes son los pulmones, el bazo y el cerebro⁽¹⁸⁾.

Ante las limitaciones inherentes de la histopatología convencional por hematoxilina y eosina, se requiere de una confirmación diagnóstica precisa, y el uso de la inmunohistoquímica para la identificación correcta es la piedra angular, dado que a nivel macroscópico es similar a un tumor Bormann tipo III-IV, con pobre diferenciación, y se presentan en la histopatología (tinción de eosina y hematoxilina) con la morfología similar al carcinoma hepatocelular, con características de células grandes eosinofílicas que están dispuestas en una arquitectura trabecular, o patrones anidados sólidos, y son separados por canales vasculares sinusoidales^(21,22). En la inmunohistoquímica, los marcadores más específicos son HepA para determinar el linaje y la estirpe celular del tumor. También se ha notado el incremento de mMR (*mismatch repair*), en la proficiencia de proteínas, α -fetoproteína positiva (AFP) y factor de transcripción *like-spalt 4* (SALL-4), sobreexpresión de HER2 y la expresión negativa de EBER (*Epstein-Barr virus-encoded small RNA*), de tal modo que el perfil molecular de AGH se

define por la expresión negativa de EBER y mMR, mientras que la expresión de AFP y SALL-4 permite su diagnóstico certero⁽²³⁾. En nuestro caso, la inmunohistoquímica resultó positiva para Hep-Par1 y AFP.

Las mutaciones genéticas que se han descrito en este tipo tumoral son *DK12*, *MYC*, *OCT4-pg1*, *HUWE1* y *MYCBP2*⁽²⁰⁾. Además, la sobreactivación de *MYC* funcional induce la diferenciación hepatoide por la influencia de las células madre pluripotentes, la cual contribuye a la clonalidad y a un pobre pronóstico⁽¹⁸⁾.

La aproximación terapéutica del AGH se basa en la cirugía y en un tratamiento integral perioperatorio. Sin embargo, a pesar de la adherencia a las terapias actuales, el pronóstico es desalentador, lo que subraya la importancia de su identificación temprana y precisa para orientar adecuadamente el tratamiento^(20,24-26). Adicionalmente, cabe mencionar que es necesaria una mayor investigación para caracterizar la patología molecular del AGH, detectar nuevos biomarcadores para una terapia dirigida y mejorar las estrategias de tratamiento. En ese sentido, algunos blancos terapéuticos como *ERBB2*, *FGFR2*, *MET* y *HGF* son prometedores⁽²⁷⁾.

CONCLUSIONES

El AGH es una entidad clínica rara y agresiva que representa un desafío diagnóstico y terapéutico. La inmunohistoquímica es fundamental para confirmar el diagnóstico mediante marcadores como la AFP (64%), HepPar-1, GPC3 y SALL4. El AGH suele diagnosticarse en etapas avanzadas y presenta un comportamiento biológico agresivo, con alta incidencia de metástasis hepáticas y peritoneales.

Agradecimientos

Ninguno.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflictos de interés

Ninguno.

REFERENCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today Stomach - The Global Cancer Observatory 2022[Internet]. IARC; 2024 [consultado el 31 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/7-stomach-fact-sheet.pdf>
2. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, et al. The current and future incidence and

- mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. *EClinicalMedicine*. 2022;47:101404.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101404>
3. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-90.
[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)
 4. Han Z, Liu J, Zhang W, Kong Q, Wan M, Lin M, et al. Cardia and non-cardia gastric cancer risk associated with *Helicobacter pylori* in East Asia and the West: A systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *Helicobacter*. 2023;28(2):e12950.
<https://doi.org/10.1111/hel.12950>
 5. Yang L, Kartsonaki C, Yao P, de Martel C, Plummer M, Chapman D, et al. The relative and attributable risks of cardia and non-cardia gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection in China: a case-cohort study. *Lancet Public Health*. 2021;6(12):e888-96.
[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00164-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00164-X)
 6. Zhao J, Zhao J, Du F, Zhang Y, Shen G, Zhu H, et al. Cardia and Non-Cardia Gastric Cancer Have Similar Stage-for-Stage Prognoses After R0 Resection: a Large-Scale, Multicenter Study in China. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(4):700-7.
<https://doi.org/10.1007/s11605-016-3089-z>
 7. Park JC, Lee YC, Kim JH, Kim YJ, Lee SK, Shin SK, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of proximal gastric carcinoma in a population with high *Helicobacter pylori* prevalence: a single-center, large-volume study in Korea. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(3):829-37.
<https://doi.org/10.1245/s10434-009-0785-x>
 8. Pisco P, Werner U, Lang H, Mirena P, Klempnauer J. Proximal versus distal gastric carcinoma--what are the differences? *Ann Surg Oncol*. 2000;7(7):520-5.
<https://doi.org/10.1007/s10434-000-0520-0>
 9. Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, Fukuda K, Tatebe S, Tsujitani S, et al. Distinct recurrence pattern and outcome of adenocarcinoma of the gastric cardia in comparison with carcinoma of other regions of the stomach. *World J Surg*. 2006;30(10):1864-9.
<https://doi.org/10.1007/s00268-005-0582-z>
 10. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12(3):354-62.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i3.354>
 11. Correa P, Camargo MC, Piazuelo MB. Overview and pathology of gastric cancer. En: Wang TC, Fox JG, Giraud AS (editores). *The biology of gastric cancers*. Nueva York, Estados Unidos: Springer; 2009. p. 1-24.
https://doi.org/10.1007/978-0-387-69182-4_1
 12. Kushima R. The updated WHO classification of digestive system tumours-gastric adenocarcinoma and dysplasia. *Pathologie*. 2022;43(1):8-15.
<https://doi.org/10.1007/s00292-021-01023-7>
 13. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-8.
<https://doi.org/10.1111/his.13975>
 14. WHO Classification Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours: digestive system tumours. 5.ª edición. Lyon, Francia: IARC Press; 2019.
 15. Su JS, Chen YT, Wang RC, Wu CY, Lee SW, Lee TY. Clinicopathological characteristics in the differential diagnosis of hepatoid adenocarcinoma: a literature review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(3):321-7.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i3.321>
 16. Liu X, Sheng W, Wang Y. An analysis of clinicopathological features and prognosis by comparing hepatoid adenocarcinoma of the stomach with AFP-producing gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2012;106(3):299-303.
<https://doi.org/10.1002/jso.23073>
 17. Wang Y, Sun L, Li Z, Gao J, Ge S, Zhang C, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a unique subgroup with distinct clinicopathological and molecular features. *Gastric Cancer*. 2019;22(6):1183-92.
<https://doi.org/10.1007/s10120-019-00965-5>
 18. Ling Q, Liu HL, Huang ST, Sun LF, Wu WW, Kudriashov V, et al. Clinicopathological features of hepatoid adenocarcinoma and non-hepatoid adenocarcinoma of the stomach: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2024;13(16):e70130.
<https://doi.org/10.1002/cam4.70130>
 19. Zeng XY, Yin YP, Xiao H, Zhang P, He J, Liu WZ, et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach: Evaluation of a Pooled Case Series. *Curr Med Sci*. 2018;38(6):1054-61.
<https://doi.org/10.1007/s11596-018-1983-1>
 20. Jiang J, Ding Y, Lu J, Chen Y, Chen Y, Zhao W, et al. Integrative analysis reveals a clinicogenomic landscape associated with liver metastasis and poor prognosis in hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Int J Biol Sci*. 2022;18(14):5554-74.
<https://doi.org/10.7150/ijbs.71449>
 21. Zhou K, Wang A, Ao S, Chen J, Ji K, He Q, et al. The prognosis of hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a propensity score-based analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):671.
<https://doi.org/10.1186/s12885-020-07031-9>
 22. Zhang JF, Shi SS, Shao YF, Zhang HZ. Clinicopathological and prognostic features of hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(10):1470-6.
 23. Yang X, Wu Y, Wang A, Ma X, Zhou K, Ji K, et al. Immunohistochemical characteristics and potential therapeutic regimens of hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a study of 139 cases. *J Pathol Clin Res*. 2024;10(1):e343.
<https://doi.org/10.1002/cjp2.343>
 24. Huang WP, Li LM, Li J, Yuan JH, Hou P, Liu CC, et al. Computed Tomography Features and Clinical Prognostic

- Characteristics of Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach. *Front Oncol.* 2021;11:772636. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.772636>
25. Nagai E, Ueyama T, Yao T, Tsuneyoshi M. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *Cancer.* 1993;72(6):1827-35. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930915\)72:6<1827::AID-CNCR2820720606>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930915)72:6<1827::AID-CNCR2820720606>3.0.CO;2-8)
26. Liu X, Cheng Y, Sheng W, Lu H, Xu X, Xu Y, et al. Analysis of clinicopathologic features and prognostic factors in hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(10):1465-71. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f0a873>
27. Wei J, Ji K, Zhang Y, Zhang J, Wu X, Ji X, et al. Exploration of molecular markers related to chemotherapy efficacy of hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Cell Oncol (Dordr).* 2024;47(2):677-93. <https://doi.org/10.1007/s13402-023-00892-9>