

## Carcinoma prostático de células en anillo de sello.

E. ROSELLÓ-SASTRE, J. ESQUERDO Y L. PICURELLI\*.

Servicio de Anatomía Patológica y Servicio de Urología\*. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

### SUMMARY

#### *Signet ring cell carcinoma of the prostate.*

*We present a new case of a prostatic signet ring cell carcinoma which has been studied with different techniques in order to bring new data about the morphological features and biological behaviour of this peculiar entity. Signet ring cells were PAS-Alcian blue (-), Oil red (-) and PSA (++), Cytokeratins (+), with CEA, NSE and S-100 (-). Ultrastructurally, they showed intracytoplasmic lumina, with no contents. Cytometrically, it was a DNA-diploid tumour, with high nuclear and nucleolar area (0,11) and it had an aggressive behaviour, with generalized bone metastasis in 24 months. Prostatic signet ring cell carcinoma is a morphological variant of conventional prostatic carcinoma with bad prognosis. Intracytoplasmic vacuoles are due to an irregular glandular differentiation, with no contents.*

*Key words:* Signet ring cell. Prostatic carcinoma. Mucine. Ploidy. Ultrastructure.

### INTRODUCCION

Los carcinomas de células en anillo de sello son tumores constituidos por células redondeadas, de núcleo desplazado por una gran vacuola intracitoplásmica ópticamente vacía (1). Aunque en un principio fueron descritos como adenocarcinomas con mucosecreción intracelular propios del tracto gastrointestinal, han sido también observados en otras localizaciones, como vejiga (2) y mama (3) e incluso se han identificado tumores no epiteliales ricos en células en anillo de sello, como linfomas (4), melanomas (5) y oligodendrogliomas (6).

En próstata son tumores excepcionales, habiéndose descrito unos 40 casos en la literatura, con resultados controvertidos en cuanto al origen de estas células y a su comportamiento biológico (1,7).

Los estudios de citometría en tumores prostáticos han demostrado que los tumores diploides presentan en general una mejor evolución que los aneuploides, con menores índices de progresión tumoral y de metástasis en su historia natural (8,9). También la morfometría

nuclear parece aportar datos pronósticos importantes, definiendo como grupo de mal pronóstico aquellos tumores con aumento del área nuclear y nucleolar (8).

Presentamos un nuevo caso de carcinoma prostático de células en anillo de sello estudiado mediante técnicas histológicas, histoquímicas, ultraestructurales y de análisis de imagen (citometría y morfometría) con el fin de determinar la composición de las células en anillo de sello y aportar más datos en cuanto a su pronóstico.

### DESCRIPCION DEL CASO

Paciente de 65 años que acude a consulta por presentar desde hace varios meses un síndrome miccional obstructivo. Al tacto rectal destacó un crecimiento prostático homogéneo, no sugestivo de malignidad, confirmado mediante ecografía abdominal y urografía. Con el diagnóstico clínico de hiperplasia benigna prostática, se practicó adenomiectomía retropúbica.

Tras el diagnóstico histopatológico de carcinoma en la pieza de adenomiectomía, se realizó un rastreo óseo, que identificó metástasis múltiples vertebrales y en palas ilíacas, sin evidenciarse en la TAC diseminación loco-regional.

Se instauró tratamiento con supresores hormona-

Correspondencia: J. Esquerdo-Mañez. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Arnau de Vilanova. c/ San Clemente. 26. 46015 Valencia.

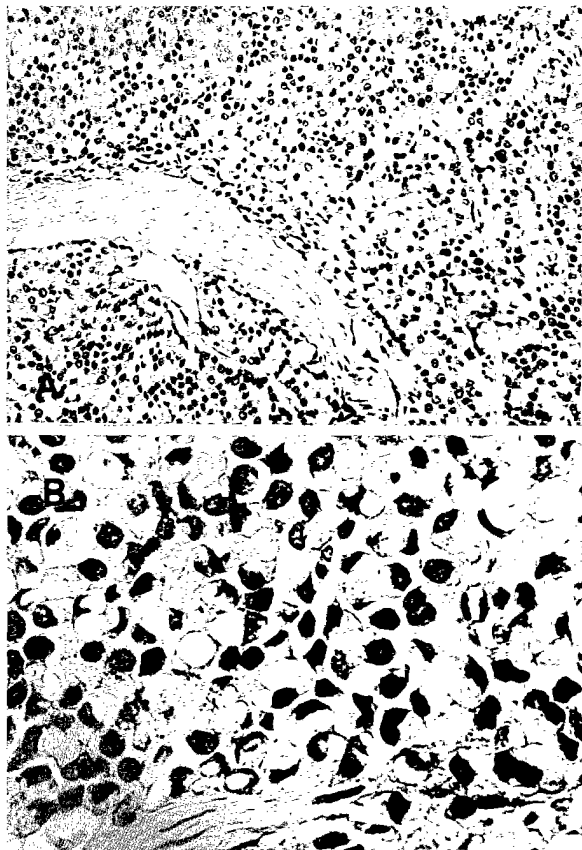


Figura 1.- Tumoración prostática sólida, constituida por masas de células redondeadas de citoplasma vacuolado que quedan delimitadas por septos fibrosos (A) (hematoxilina-eosina, 10X). Las células en anillo de sello muestran grandes vacuolas intracitoplásmicas ópticamente vacías, sin mucosecreción, y un núcleo acintado, lateralizado (B) (PAS, 40X).

les hasta el momento actual, en que, tras 24 meses, el paciente presenta un mal estado general, con dolores óseos generalizados e Índice de Karnofsky del 50%.

### ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

El estudio histológico se practicó sobre material fijado en formol e incluido en parafina. Para el histoquímico se utilizaron técnicas convencionales del PAS, azul alcian a pH de 2.5, 1.0 y 0.2, y aceite rojo (sobre tejido fijado en formol). El estudio inmunohistoquímico se llevó a cabo sobre cortes representativos del material parafinado, utilizando como anticuerpos primarios el antígeno prostático específico monoclonal (PSA), citoqueratinas AE1-AE3 monoclonales, antígeno carcinoembrionario policlonal (CEA), enolasa neuronal específica monoclonal (NSE) y Proteína S-100 policlonal, todos ellos de Biogenex, prediluidos.

Para el estudio ultraestructural se retomó el material previamente fijado en formol, que fue incluido posteriormente en Epon, según técnica habitual.

Para el estudio de citometría y morfometría se utilizaron cortes parafinados de 5 micras teñidos con Feulgen, midiéndose unas 200 células con un analizador de imágenes (Sistema Cue-2 de Olympus). La citometría nucleolar se hizo sobre cortes teñidos con Ponceau, mediante el mismo sistema.

### Estudio macroscópico

Se recibió en el laboratorio una pieza de prostatectomía parcial de 96 gramos de peso, con un tamaño de 10x6x5 cm, de morfología polinodular. A la sección, la coloración era blanquecina, homogénea y la consistencia blanda. No presentaba microquistes ni mucosecreción. La pieza incluía vesículas seminales, no infiltradas macroscópicamente.

### Estudio histológico

Se observó una pérdida de la arquitectura glandular, que había sido sustituida por una tumoración epitelial sólida, con masas celulares que quedaban delimitadas por gruesos septos fibrosos. Dichas masas estaban constituidas por una población de células cuboides, de citoplasma pálido y núcleo central redondeado en el que se evidenciaban uno o dos nucléolos prominentes, junto a otras más redondeadas con un núcleo excéntrico, ovoide o acintado, que quedaba desplazado por una gran vacuola clara, dando una imagen típica de células en anillo de sello (fig. 1). Estas células infiltraban los septos fibrosos en forma de regueros, disponiéndose también alrededor de los filetes nerviosos y de los vasos y alcanzando el estroma de las vesículas seminales. La actividad mitótica era baja, contabilizándose 1 mitosis/10 campos de gran aumento. A nivel internodular restaban algunas glándulas prostáticas hiperplásicas que no alcanzaban en conjunto al 5% del material estudiado.

Las técnicas histoquímicas para detección de mucopolisacáridos, no mostraron PAS-positividad intracitoplásmica, siendo la tinción para el azul alcian a pH 2.5 débilmente positiva en los citoplasmas, con refuerzo alrededor de la vacuola, sin teñir su contenido. Con el aceite rojo, se observaron pequeñas gotas lipídicas intracitoplásmicas en aisladas células tumorales, sin teñirse el contenido de las vacuolas (tabla I).

El estudio inmunohistoquímico mostró una positividad intensa para PSA en un 90% de las células tumorales, incluidas las células en anillo de sello, así como para las citoqueratinas AE1-AE3. Tanto el marcaje para CEA como para NSE y proteína S-100 fueron negativos.

El estudio ultraestructural mostró en las células epiteliales la formación de luces intraglandulares revestidas de membrana con microvellosidades proyectadas hacia la luz. Dichas luces eran visibles en numerosas células, en cantidad variable de 1 a 3. En algunas adoptaban un gran tamaño que desplazaba al núcleo, sin observarse contenido intraluminal (fig. 2). Otras células presentaban en el citoplasma pequeñas gotas lipídicas

**Tabla I:** Resultados comparativos de la bibliografía consultada y de nuestro caso

Autor	Nº casos	PAS	AA	Oil Red	PSA	Pronóstico
Ro,88 <sup>7</sup>	8	-	-		++	malo
Remmele,88 <sup>9</sup>	1	++	++		-	malo
Hejka,89 <sup>13</sup>	1	+/-	+/-		++	malo
Uchijima,90 <sup>10</sup>	1	-	+		+	malo
Alline, 92 <sup>20</sup>	1	-	+		-	malo
Ben-Izhak,92 <sup>15</sup>	1	-	-		++	
Guerin, 93 <sup>1</sup>	5	+/-	-	+/-	++	similar a otros
Caso actual	1	-	-	-	++	malo

PAS: ácido peryódico de Schiff; AA: azul alcian; PSA: antígeno prostático específico. El índice indica la referencia bibliográfica.

así como un abundante retículo endoplásmico con cisternas dilatadas.

La citometría estática presentó un patrón diploide de ADN con un 4% de células hiperdiploides (fig. 3). El área nuclear media fue de  $54.8 \pm 11.1 \mu^2$  y el Factor de forma nuclear de 0.75. En cuanto al nucléolo, el área nucleolar media fue de  $6.5 \pm 2.6 \mu^2$ , con un Factor de forma de 0.85. La relación nucleolo-núcleo con respecto al área fue de 0.11.

## DISCUSION

Los carcinomas prostáticos de células en anillo de sello son tumores poco frecuentes, encontrándose en la literatura unos 40 casos descritos (1,10). En un principio se consideró esta entidad como propia de carcinomas gastro-intestinales, aunque posteriormente han sido descritos en otros muchos órganos, destacando en el área urológica los carcinomas vesicales con células en anillo de sello, que muestran un comportamiento biológico mucho más agresivo que los tumores transicionales típicos, similar a lo observado en estómago (2,11).

A nivel de próstata, también el comportamiento es más agresivo que lo que correspondería a un carcinoma prostático convencional, con rápido crecimiento loco-regional y originando metástasis precoces (7,12), como ha ocurrido en nuestro caso.

Las características morfológicas e histoquímicas de las células en anillo de sello han sido descritas ya, aunque con resultados controvertidos, como puede verse en la tabla I. En nuestro caso, y al contrario de lo observado en el tracto gastro-intestinal, la vacuola citoplásmica no es debida a acúmulos de mucopolisacáridos o de lípidos, como lo demuestra la negatividad para marcadores de mucosecreción y de tinción de grasas. El estudio ultraestructural muestra cómo la morfología en anillo de sello es secundaria a la formación de grandes luces intracitoplásmicas, con microvellosidades hacia la luz (13,14) más que a un

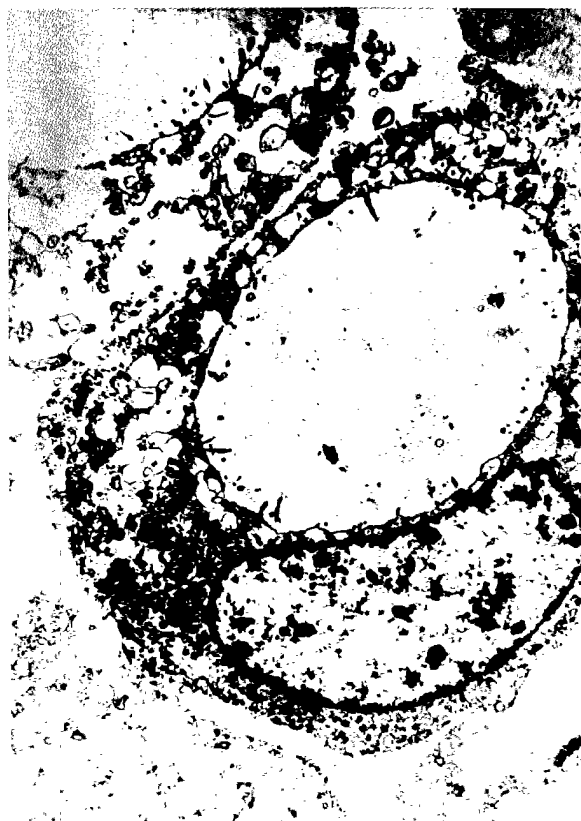


Figura 2.- Célula en anillo de sello del carcinoma prostático mostrando un núcleo excéntrico que queda desplazado por una gran vacuola citoplásmica. con proyección de microvellosidades hacia la luz. 10.000X.

verdadero acúmulo de sustancias. Se trata por tanto de una diferenciación glandular abortiva, similar a lo observado en adenocarcinomas de otras localizaciones, como los carcinomas lobulillares de mama (14).

La ausencia de mucosecreción intracitoplásmica tiene importancia a la hora de hacer un diagnóstico diferencial con metástasis de carcinomas gastrointestinales (7,15) o bien infiltración de la glándula prostática por carcinomas vesicales de células en anillo de sello (11), en los que sí hay una verdadera mucosecreción celular. El diagnóstico de confirmación se obtiene mediante el estudio inmunohistoquímico, con positividad para la PSA, específico de tejido prostático y negatividad para el CEA, marcador propio del tubo digestivo, frecuentemente negativo en próstata.

El estudio del ADN tumoral ha mostrado un patrón diploide, con bajo índice de proliferación. El patrón diploide es frecuente en los tumores de células en anillo de sello de otras localizaciones (16) y, como han demostrado Salmon y Kiss, es propio de tumores de rápido crecimiento, cuya corta evolución no permite el que se desarrollen grandes cambios en el genoma, como ocurre con los tumores aneuploides (17). Así, este tumor difiere del carcinoma prostático convencional no solo en su morfología, sino también en su patrón de ploidía, ya

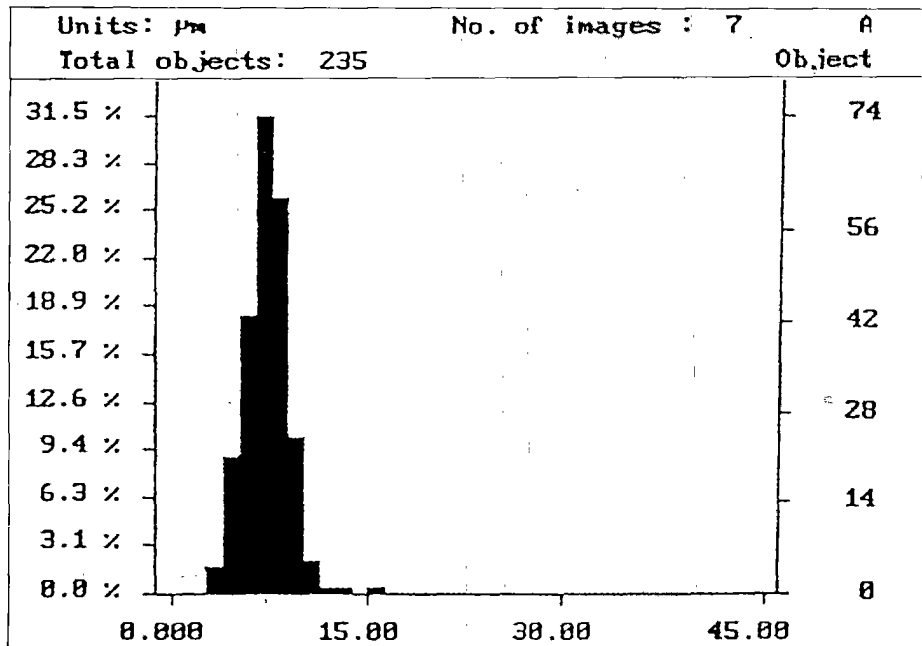


Figura 3.- Estudio citométrico de ADN de la tumoración prostática, que muestra un pico principal en rango diploide, con escasa población en rango tetraploide.

que se ha observado en próstata una clara relación entre formas aneuploides y agresividad tumoral (9,18). Los parámetros morfométricos son propios de tumores prostáticos agresivos, con un acusado aumento del área nuclear y nucleolar (8).

Un cuadro especial, simulador de tumores de células en anillo de sello, consiste en la aparición de artefactos celulares en los fragmentos de las resecciones transuretrales de las hiperplasias prostáticas. En ellos existe intensa vacuolización citoplasmática de los linfocitos en focos inflamatorios o incluso de las células fibromusculares. Sin embargo, estos fenómenos no se producen en las prostatectomías retropúbicas, lo que indica un origen en causas físicas por las maniobras de obtención de los fragmentos de las RTUP (21).

Todos estos hallazgos nos llevan a considerar que el carcinoma prostático de células en anillo de sello es una entidad que debe ser reconocida y diagnosticada, separándola del grupo de tumores prostáticos convencionales debido a su peculiar comportamiento y morfología.

**RESUMEN**

Presentamos un nuevo caso de carcinoma prostático de células en anillo de sello, estudiado mediante diferentes técnicas, con el fin de aportar nuevos datos sobre la morfología y comportamiento biológico de esta rara entidad. Se realizó estudio histológico, histoquímico (PAS, azul alcian, aceite rojo), inmunohistoquímico (PSA, citoqueratinas, CEA, NSE, S-100), ultraestructural y de análisis de imagen (morfometría y cuantificación de DNA). El seguimiento

clínico fue de 24 meses. El tumor estaba constituido por células en anillo de sello PAS-azul alcian (-), aceite rojo (-), con PSA (++) , citoqueratinas (+), CEA, NSE y S-100 (-). Mostraba, a nivel ultraestructural, luces intracitoplásmicas vacías de contenido. El análisis citométrico dio como resultado un tumor diploide, con aumento del área nuclear y nucleolar media. En la evolución se observó un comportamiento agresivo, con metástasis óseas múltiples. El carcinoma prostático de células en anillo de sello es una variante morfológica del carcinoma prostático convencional con mal pronóstico. Las vacuolas son secundarias a un intento de diferenciación glandular a nivel celular, careciendo de contenido.

*Palabras clave:* Célula en anillo de sello. Carcinoma prostático. Mucina. Ploidía. Ultraestructura.

**AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos al Dr. A. Peydró, del Departamento de Patología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, el haber realizado el estudio ultraestructural de la tumoración.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Guerin D, Hasan N, Keen CE. Signet- ring- cell differentiation in adenocarcinoma of prostate: a study of five cases. *Histopathology* 1993; 22: 367-371.
2. Blute MI, Engen DE, Travis WD, Kvols LK. Primary signet- ring- cell adenocarcinoma of the bladder. *J Urol* 1989; 141: 17-21.
3. Gad A, Azzopardi JG. Lobular carcinoma of the breast: a special variant of mucin-secreting carcinoma. *J Clin*

- Pathol 1975; 28:711-716.
4. Weiss LM, Wood GS, Dorfman RF. T-cell signet-ring-cell lymphoma. A histologic, ultrastructural, and immunohistochemical study of two cases. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 273-280.
  5. Díaz JM, Fresno MF, Floriano P, Ablanedo P, Herro-Zapatero A. Melanoma con células en anillo de sello. *Patología* 1994; 27: 79-83.
  6. Schiffer D. Brain tumors. Pathology and its biological correlates. Springer-Verlag, Berlin 1993.
  7. Ro JY, El-Naggar A, Ayala AG, Mody DR, Ordoñez NG. Signet-ring-cell carcinoma of the prostate. Electron-microscopic and immunohistochemical studies of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 453-460.
  8. Hall PA, Levison DA. Review: assessment of cell proliferation in histological material. *J Clin Pathol* 1990; 42: 184-191.
  9. Deitch AD, de Vere RW. Flow cytometry as a predictive modality in prostate cancer. *Human Pathol* 1992; 23: 352-359.
  10. Uchijima Y, Ito H, Takahashi M, Yamasina M. Prostate mucinous adenocarcinoma with signet-ring-cell. *Urology* 1990; 36: 267-8.
  11. El Ouakdi M, Mezni F, Bahloul A, Zermani R, Ayed M, Znerli S. Carcinome à cellules isolées en bague à chaton de la vessie. A propos d'un cas. *J Urol* 1990; 96: 53-54.
  12. England DM, Hejka AG. Signet-ring-cell carcinoma of the prostate. Always an aggressive lesion?. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 812.
  13. Hejka AG, England DM. Signet-ring-cell carcinoma of the prostate. Immunohistochemical and ultrastructural study of a case. *Urology* 1989; 34: 155-158.
  14. Nesland JM, Holm R, Johannessen JV. Ultrastructural and immunohistochemical features of lobular carcinoma of the breast. *J Pathol* 1985; 145: 39-52.
  15. Ben-Izhak O, Lichtig C. Signet-ring-cell carcinoma of the prostate mimicking primary gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 1992; 45: 452-54.
  16. Böttger TC, Gabbert H, Stöckle TC, Wellek S, Jauckus C, Grenz A, Junginger T. DNA image cytometry in stomach carcinoma. Its relation to histomorphologic parameters and its influence on prognosis. *Cancer* 1992; 70: 1819-24.
  17. Salmon I, Kiss R. Relationship between proliferative activity and ploidy level in a series of 530 brain tumors, including astrocytomas, meningiomas and metastasis. *Hum Pathol* 1993; 24: 329-333.
  18. Falkmer UG. Methodologic sources of errors in image and Flow cytometric DNA assessments of the malignancy potential of prostatic carcinoma. *Hum Pathol* 1992; 23: 360-367.
  19. Remmele W, Weber A, Harding P. Primary signet-ring-cell carcinoma of the prostate. *Hum Pathol* 1988; 19: 478-480.
  20. Alline KM, Cohen MB. Signet-ring-cell carcinoma of the prostate. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 99-102.
  21. Alguacil-García A. Artifactual changes mimicking signet-ring-cell carcinoma in transurethral prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 795-800.

