

Microangiopatía trombotica tumoral pulmonar en un adolescente con adenocarcinoma gástrico

Dra. Paola Morales-Gómez,* Dr. Rodolfo Rodríguez-Jurado,** Dra. Gabriela Braun-Roth,** Dr. Armando Martínez-Avalos,*** Dra. Liliana Velasco-Hidalgo****

RESUMEN

Antecedentes: la frecuencia de los tumores malignos en la infancia es de 9 a 12 por 100,000 habitantes; menos del 5% son neoplasias del aparato gastrointestinal; de éstos el adenocarcinoma gástrico representa menos del 0.05%. La microangiopatía trombotica tumoral pulmonar (MTTP) es una enfermedad rara, que ocurre en 0.9 a 3.3% de pacientes adultos con tumores malignos extratorácicos. En niños sólo se han descrito dos casos y existe un caso con remisión.

Informe del caso: adolescente de 13 años con mes y medio de evolución. Tenía tos seca, pérdida de peso, dolor abdominal, vómito y disnea progresiva. Exploración física: Caquexia, dificultad respiratoria, estertores crepitantes bilaterales de predominio basal y hepatomegalia. Una TAC de tórax mostró infiltrado linfangítico y adenomegalias. Una biopsia gástrica fue interpretada como adenocarcinoma gástrico difuso con células en anillo de sello. Una TC abdominal mostró engrosamiento de las capas del estómago y conglomerados ganglionares gástricos superiores e inferiores. El paciente se trató con quimioterapia sin respuesta. Falleció tres meses después. La autopsia mostró linitis plástica gástrica y MTTP. **Conclusiones:** la MTTP es una patología que se asocia con adenocarcinomas particularmente con el adenocarcinoma gástrico con células en anillo de sello. La combinación de MTTP y cáncer gástrico es muy rara en niños. Debe considerarse en el diagnóstico diferencial de hipertensión pulmonar y disnea progresiva. La MTTP puede llegar a responder al tratamiento, aunque se requiere hacer el diagnóstico temprano para lograr la supervivencia.

Palabras clave: Cáncer gástrico, adenocarcinoma con células en anillo de sello. linitis plástica, microangiopatía trombotica tumoral pulmonar.

ABSTRACT

Background: Pediatric malignant tumors occur in 9 to 12 per 100,000 habitants; fewer than 5% are gastrointestinal tract neoplasms and 0.05 are gastric adenocarcinomas. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) is a rare condition seen in 0.9 to 3.3% in adults with extrathoracic malignant tumors; one case has been reported with symptom remission after treatment. Only 2 cases have been reported in children. **Case report:** We report a thirteen year-old, male adolescent who presented with a month and a half of unproductive cough, weight loss, abdominal pain, vomiting and progressive dyspnea.

Physical examination: Cachexia, respiratory distress, hepatomegaly and rales. A chest CT scan showed multiple adenopathies and lymphangitic infiltrate. A gastric biopsy reported diffuse gastric signet-ring cells adenocarcinoma. Abdominal CT scan showed thickening of the stomach layers and upper and lower cluster nodes. There was no response to chemotherapy. He died 3 months later. The autopsy showed gastric plastic linitis and PTTM. **Conclusions:** The PTTM is a condition associated with gastric carcinomas, especially in signet ring cell carcinoma. The combination of PTTM and gastric cancer is very rare in childhood, however it should be considered in the differential diagnosis of pulmonary hypertension and progressive dyspnea. The PTTM may be susceptible to treatment, but it requires a high index of suspicion and early diagnosis to improve survival of these patients.

Key words: Gastric cancer; signet-ring cells carcinoma of the stomach; plastic linitis, pulmonary thrombotic tumor microangiopathy, gastric cancer.

* Médico Pediatra

** Médico Adscrito al Servicio de Patología

*** Médico Adscrito al Servicio de Oncología

**** Médico Oncólogo Pediatría
Instituto Nacional de Pediatría

Correo electrónico: rodolrodriguez.jurado@gmail.com

Recibido: marzo, 2009. Aceptado: mayo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Morales GP, Rodríguez JR, Braun RG, Martínez AA, Velasco HL. Microangiopatía trombotica tumoral pulmonar en un adolescente con adenocarcinoma gástrico. Acta Pediatr Mex 2009;30(4):204-11.

Correspondencia: Dr. Rodolfo Rodríguez-Jurado. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, México 04530 DF. Tel.: 1084-5515.

Los carcinomas del tubo digestivo son infrecuentes en niños. La frecuencia de todos los tumores malignos en la infancia es de 9 a 12 por 100,000 habitantes; de éstos, menos del 5% son neoplasias del aparato gastrointestinal.¹ El adenocarcinoma gástrico primario representa menos del 0.05%; predomina en pacientes adultos mayores de 50 años; menos del 10% ocurre en pacientes menores de 40 años.^{2,3}

En un estudio realizado en México en pacientes menores de 40 años, el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal con células en anillo de sello fue el tipo histológico más frecuente en 20 de 22 casos.⁴ Hasta el año 2006, sólo se han publicado 25 casos de adenocarcinoma gástrico en niños en el mundo, el más joven tenía dos años y medio de edad.^{2,3}

La microangiopatía trombótica tumoral pulmonar (MTTP) es una enfermedad rara; se ve en 0.9 a 3.3% de pacientes adultos con tumores malignos extratorácicos.^{5,6} La epidemiología en pacientes pediátricos menores de 18 años no se ha establecido, debido a que se han mencionado en forma anecdótica.⁷ Generalmente acompaña a los adenocarcinomas, particularmente el gástrico poco diferenciado con células en anillo de sello,⁸ pero también se ha descrito en otros tumores: de tiroides, riñón, paratiroides,⁹ páncreas, colon, hígado, vesícula, mama, pulmón, vejiga, próstata y coriocarcinoma.⁵

Presentamos una constelación clínico-patológica en un paciente de 13 años. Un adenocarcinoma gástrico con células en anillo de sello, carcinomatosis linfagítica pulmonar masiva y microangiopatía trombótica tumoral pulmonar.

CASO CLÍNICO

Adolescente varón de 13 años de edad, originario del estado de Morelos, previamente sano. Su padecimiento tenía un mes y medio de evolución con tos seca, de predominio nocturno que posteriormente se hizo productiva. Perdió 8 kg de peso en 15 días. Se quejaba de dolor en la fosa iliaca derecha que posteriormente se localizó en epigastrio. Quince días después tuvo vómito de contenido gástrico, postprandial inmediato y disnea progresiva. Como único antecedente el padre fumaba una cajetilla de cigarros al día y no había historia de cáncer familiar. Exploración física. Paciente caquético, con taquicardia, polipnea; palidez generalizada, gran dificultad respiratoria; reforzamiento de

segundo ruido en el foco pulmonar; estertores crepitantes bilaterales de predominio en bases pulmonares; hepatomegalia de 4 cm debajo del reborde costal.

Laboratorio: Hb 9.5g/dL, Hto 28%, leucocitos, 7900uL; neutrófilos totales 6,478uL, linfocitos totales 950uL, plaquetas 323mil uL, TTP 30seg TP 14.2 seg/70% VCM 88.6fL, CMHb 30.2pq; grupo sanguíneo: B positivo. Química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepáticas normales. Examen general de orina con eritrocituria. Marcadores tumorales: Antígeno carcinoembrionario 944 g/mL (normal 0 a 10) y antígeno CA 19-9 3,254U/mL (normal 0 a 37). Se estudió la posibilidad de inmunodeficiencias como inmunodeficiencia común variable; el estudio fue negativo.

La radiografía de tórax mostró infiltrado bilateral micronódular e infiltración aparentemente linfagítica (Figura 1). En la TC de tórax se encontró infiltrado linfático bilateral, engrosamiento peribronquial y ganglios mediastinales crecidos (Figura 2).

La broncoscopia y panendoscopia mostraron mucosa gástrica hipertrófica y sangrado activo. La conclusión del informe histopatológico de las biopsias fue adenocarcinoma gástrico difuso poco diferenciado del fundus



Figura 1. Tele de tórax: infiltrado bilateral micronódular e infiltración linfagítica.

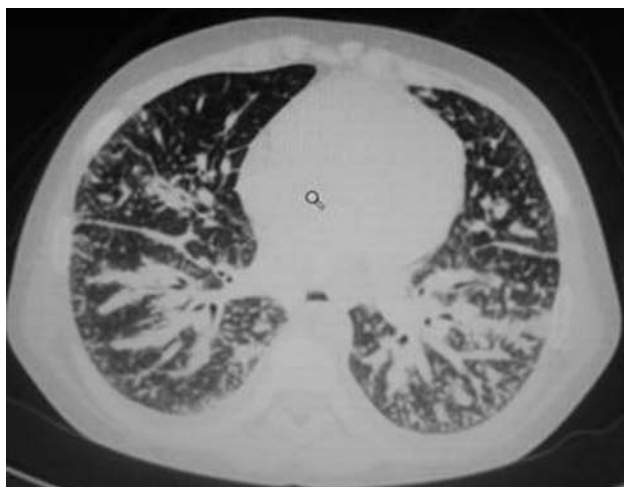


Figura 2. Corte sagital en TC de tórax con ventana pulmonar: infiltrado linfático bilateral y engrosamiento peribronquial.

gástrico que sobrepasa la muscular de la mucosa (Figura 3), inmunohistoquímica con P53 positivo en el 70% de los núcleos de las células tumorales y Ki67 positivo en el 90% de los núcleos de las células neoplásicas. Sin evidencia de *Helicobacter pylori*.

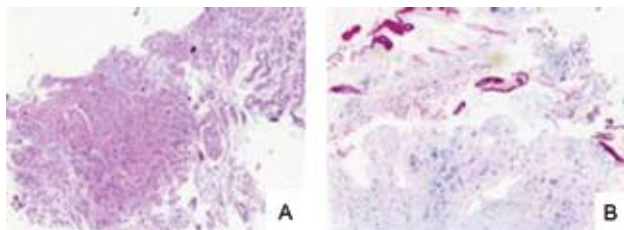


Figura 3. Informe histopatológico de las biopsias. A: Desorganización de la arquitectura de la mucosa por proliferación neoplásica (hematoxilina y eosina) 25x. B: Moco positivo a azul alciano. Epitelio superficial gástrico normal positivo a PAS en la porción superior 40x.

Extensión y estadificación

Serie esófago-gastro-duodenal con engrosamiento de la mucosa desde el fondo hasta el antro, con masa ocupativa de fondo gástrico.

Ultrasonido de hígado y riñón sin alteraciones.

Medicina nuclear: Rastreo con tecnecio positivo; lesiones blásticas en región sacroilíaca bilateral. Rastreo con galio: aumento de captación a nivel del mediastino

TC abdominal: engrosamiento de las capas del estómago y conglomerados ganglionares superiores e inferiores (Figura 4).

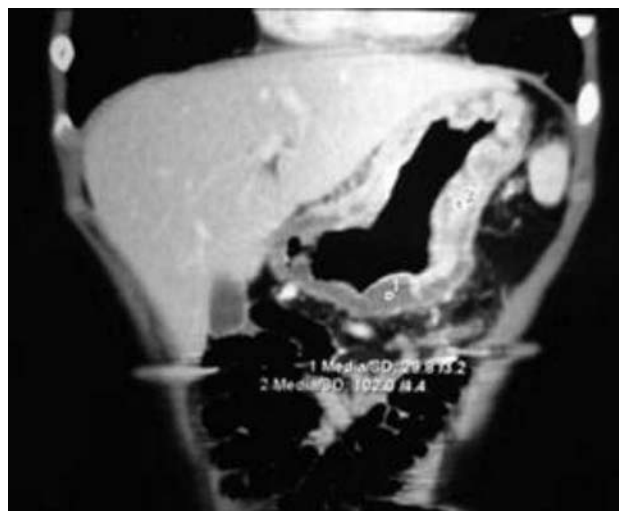


Figura 4. Corte coronario de TC de abdomen donde se aprecia engrosamiento acentuado de las capas del estómago.

Se inició quimioterapia con 5 fluoracilo y cisplatino. Aumentó de la dificultad respiratoria y disminuyó la oxemia; reaparecieron los vómitos y la fiebre. Tuvo choque mixto, hipovolémico y séptico que requirió tratamiento hemodinámico y antibióticos. Posteriormente aparecieron ascitis y derrame pleural paraneoplásico derecho. Tuvo evacuaciones melénicas. Recibió transfusión de paquete eritrocitario y plasma fresco congelado. Antes del segundo ciclo de quimioterapia se valoraron nuevos niveles de marcadores tumorales para conocer el efecto del primer ciclo. Se encontró antígeno Ca 19.9 en 77,351U/mL. La progresión del tumor y la falta de respuesta sólo permitieron dar tratamiento paliativo. El paciente falleció un día después y a cuatro meses de iniciada la sintomatología.

Hallazgos de autopsia

Se halló un engrosamiento difuso de la pared gástrica hasta de 1.4 cm con induración (linitis plástica. Figuras 5 y 6). Las preparaciones histológicas mostraron las células en anillo de sello con algunas estructuras pseudoglandulares, que infiltraban todas las capas del estómago. No hubo asociación a gastritis por *Helicobacter pylori* y los estudios de inmunohistoquímica para virus Eptein-Barr EBV-LMP-1 e hibridación in situ (EBER-1 por sus siglas en inglés) también fueron negativos. Había diseminación celómica a peritoneo, pleura y pericardio; con plastrón tumoral en peritoneo de colon transverso. Hubo numerosas metástasis en ganglios linfáticos retrogástricos, mesentéricos, mediastinales y paraórticos. En el pulmón



Figura 5. Mucosa gástrica de aspecto nodular difuso. Recuadro: Cortes transversales de la pared gástrica engrosada (linitis plástica).

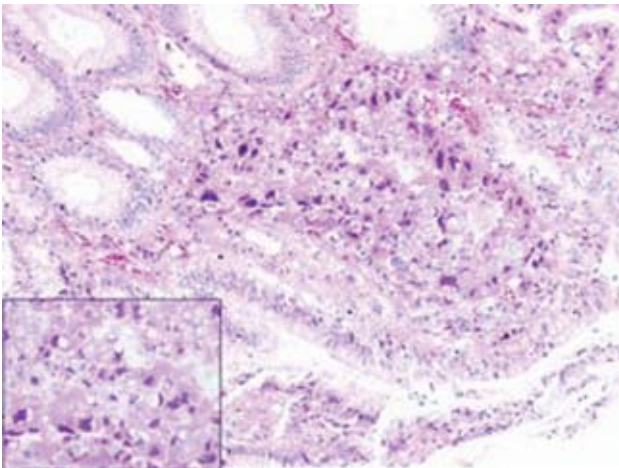


Figura 6. Adenocarcinoma en mucosa de antro gástrico con células en anillo de sello. H y E 25x. Recuadro 40x.

había metástasis con un patrón linfagítico (Figuras 7 y 8). El estudio histopatológico mostró trombosis tumoral predominantemente en arterias pulmonares de pequeño calibre con proliferación fibromuscular de la capa íntima, datos característicos de MTTP (Figura 9). Se encontraron metástasis en otros órganos, como el páncreas, con trombosis tumoral e inflamación crónica con esteatonecrosis; en suprarrenal y en bazo accesorio.

DISCUSIÓN

Existen enfermedades que se han relacionado con cáncer en pacientes jóvenes, menores de 40 años. Sobresalen el



Figura 7. Pulmones con carcinomatosis linfagítica.

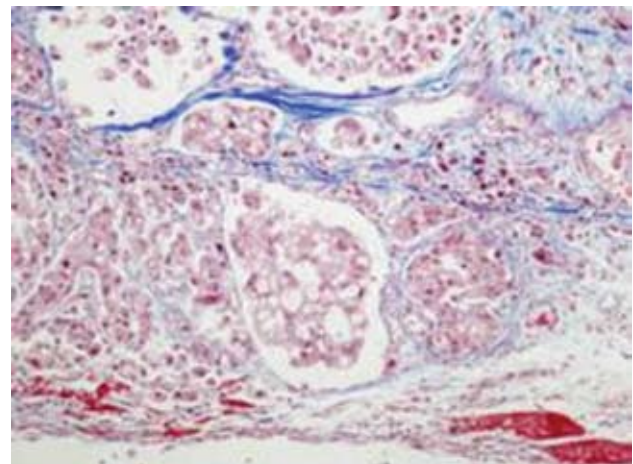


Figura 8. Células neoplásicas en la luz de los vasos linfáticos (infiltración linfagítica). Tricrómico de Masson 25x.

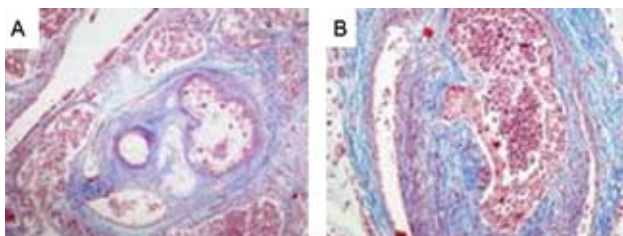


Figura 9. A: Microangiopatía trombotica tumoral en arteria pulmonar de pequeño calibre. B: MTTP con oclusión de la luz y proliferación fibromuscular de la íntima. Tricrómico de Masson A:10x B:25x.

síndrome de Li-Fraumani, enfermedad autosómica recesiva caracterizada por cáncer familiar, de inicio en menores de 45 años. Los tipos de cáncer más relacionadas son: cáncer de mama, osteosarcoma, tumores intracraneales, leucemia aguda y carcinoma adrenocortical. Hay mutaciones germinales en el gen supresor p53, pero ha sido excepcional el cáncer gástrico como primera neoplasia en este síndrome. Cerca del 50% de los pacientes con adenocarcinoma gástrico han mostrado esta mutación, la cual, predomina en tumores intestinales y en etapas avanzadas de los tipos difusos y glandulares mixtos¹⁰ En nuestro paciente no fue posible hacer estudios moleculares para corroborar y analizar las mutaciones del gen p53 sugeridas por el estudio de inmunohistoquímica en el tejido, pero no había antecedentes familiares de cáncer.

Dado lo infrecuente en los pacientes de edad pediátrica,¹¹ hay retraso en el diagnóstico. En los pacientes jóvenes predomina en el sexo femenino.¹² El adenocarcinoma gástrico se ha relacionado con gastritis crónica atrófica, atresia esofágica,¹¹ infección por *Helicobacter pylori*,¹³ grupo sanguíneo A positivo,¹⁴ anemia perniciosa,¹⁵ poliposis intestinal y gástrica, inmunodeficiencia común variable y ataxia teleangiectasia.¹⁶ Nuestro paciente no presentó ninguno de estos factores de riesgo.

Estas neoplasias pueden presentarse: de novo,¹⁷ acompañando al síndrome de poliposis intestinal o secundarios al tratamiento del linfoma gástrico.¹⁸ En el presente caso la autopsia corroboró la aparición de novo.

Anatómicamente, el adenocarcinoma primario se clasifica en proximal y distal respecto a su posición con el cardias. El distal se clasifica histológicamente en dos subtipos, según Lauren¹⁹ en: adenocarcinoma gástrico tipo intestinal y el de tipo difuso. El adenocarcinoma difuso (células en anillo de sello) es de peor pronóstico y es más frecuente en poblaciones jóvenes del sexo femenino.²⁰

Los síntomas en niños son similares a los del adulto. De éstos, los más comunes como en nuestro paciente son fiebre, dolor abdominal, vómito, pérdida de peso, anemia, anorexia y melena.²¹ En etapas tardías aparece dificultad respiratoria.

La endoscopia tiene una sensibilidad para el diagnóstico de 81 a 94%.²² La estadificación del tumor es determinante en el tratamiento de la enfermedad, para lo cual se pueden utilizar TC abdominal, torácica y en ocasiones laparoscopia.²¹ Nuestro paciente se clasificó en estadio tardío (IV E) debido a la afección de órganos distantes como hueso y pulmón.

La insuficiencia respiratoria y la desnutrición son factores desfavorables para el tratamiento quirúrgico.²³ Ambos problemas estaban presentes en nuestro paciente desde su ingreso a nuestra institución. El pronóstico es peor en pacientes de esta edad, debido a que se diagnostica más tardíamente que en los adultos por falta de sospecha.²⁴

El pulmón es sitio frecuente de metástasis. La carcinomatosis linfagógica es una de las formas más frecuentes en carcinomas gástrico y mamario, entre otros. También se ha relacionado con embolias tumorales a lo cual se ha llamado microangiopatía trombotica tumoral pulmonar (MTTP). Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Brill y Robertson en 1937²⁵ quienes lo llamaron cor pulmonale subagudo, término que Von Herbay en 1990 sustituyó por microangiopatía tumoral trombotica pulmonar.²⁶ La MTTP es una enfermedad rara, infrecuente (Cuadro 1).^{3,7} Se desconoce la frecuencia de MTTP, hasta 1998 se habían publicado 50 casos, diagnosticados en autopsia,^{27,28} Kane y cols. informaron que el 2.4% de las autopsias estudiadas por ellos, de pacientes con neoplasias malignas sólidas mostraron émbolos microscópicos tumorales vasculares pulmonares, sin metástasis en parénquima; de éstos sólo 7% era secundario a cáncer gástrico.²⁹ El problema se asocia generalmente con adenocarcinomas, sobre todo el gástrico poco diferenciado, incluyendo el carcinoma de células en anillo de sello.^{8,28} También se ve en el cáncer de tiroides, riñón, paratiroides,⁹ páncreas, colon, hígado, vesícula, mama, pulmón, vejiga, próstata y coriocarcinoma.⁵ Sólo se ha descrito un caso clínico en un adulto vivo.³⁰

La MTTP se caracteriza por metástasis de un émbolo microscópico al lecho vascular pulmonar de arterias y capilares, sin infiltración del parénquima; ocasiona adhesión al endotelio vascular con importante proliferación

Cuadro 1. Comparación de los hallazgos patológicos y presentación de MTTP en los casos publicados en edad pediátrica

<i>Autor</i>	<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>	<i>Sitio</i>	<i>Histopatología tumoral</i>	<i>Metástasis</i>	<i>Tamaño</i>	<i>Permeación linfática</i>	<i>Sospecha clínica</i>
Hara (9?)	17	M	Cuerpo gástrico	Carcinoma de células en anillo de sello	Ganglios retrogástricos	0.4x0.4 cm	Frecuente	Hipertensión pulmonar
Bläker (3)	11	M	Antro gástrico	Carcinoma de células en anillo de sello	Pulmonar y médula ósea	No descrito	No descrito	Neumonitis intersticial
Caso actual	13	M	Estómago total	Adenocarcinoma con células en anillo de sello (Linitis plástica)	Ganglios linfáticos varios, serosas, pulmón, páncreas, diafragma, suprarrenal, bazo	Toda la pared gástrica	Frecuente	Neumopatía

PTTM: microangiopatía trombótica tumoral pulmonar

fibrocelular de la íntima en arterias de pequeño calibre y arteriolas pulmonares.^{6,8,31} El émbolo ocluye los vasos pero también activa el sistema de coagulación tanto local como sistémico; libera mediadores de la respuesta inflamatoria y factores de crecimiento que ocasionan trombosis, proliferación fibrocelular y fibromuscular de la íntima, lo que puede causar estenosis, aumento de la resistencia vascular pulmonar e hipertensión pulmonar;⁶ como consecuencia, cor pulmonale.^{8,28,29}

El síntoma más importante de la MTTP es la disnea progresiva, que ocurre cuando la obstrucción de los vasos es del 60 al 80% de su diámetro.³¹ Otros signos y síntomas son tos seca, fatiga, hipoxia, la cual se presenta al obstruirse el 65% del vaso.²⁷ Estos síntomas existieron en nuestro paciente.

El diagnóstico inequívoco en vida se realiza con biopsia pulmonar;⁶ sin embargo, debe ser sospechado en pacientes con tumores malignos que sufren disnea e hipoxia.^{27,28}

Debido a la baja frecuencia del adenocarcinoma gástrico y de la MTTP en niños, el tratamiento no está bien establecido. Se ha basado en los principios utilizados en adultos.³² El tratamiento quirúrgico con resección del tumor, de los ganglios linfáticos involucrados y adyacentes, se propone y tiene éxito en estadios iniciales. Sin embargo en estadios más avanzados sólo es paliativo.³³ La quimioterapia y la radioterapia son tratamientos adyuvantes.³⁴ En estadios en los que la resección de la neoplasia es imposible, se hace tratamiento inicial con quimioterapia para posteriormente considerar la cirugía.³³ En la quimioterapia, el régimen de cisplatino y fluoracilo es el más utilizado.³⁵ En nuestro paciente se utilizó este régimen, pero sólo fue

posible dar dos ciclos de tratamiento antes de valorar la resección tumoral.

En la microangiopatía trombótica tumoral pulmonar el tratamiento tampoco se ha logrado establecer porque se la diagnóstica casi exclusivamente en autopsias.³¹

Miyano y colaboradores³⁰ describieron el caso de una mujer de 64 años con antecedente de gastrectomía distal por cáncer gástrico y quimioterapia adyuvante. Se presentó con nódulos pulmonares esparcidos bilaterales. Una biopsia pulmonar transbronquial permitió diagnosticar MTTP. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) así como los dímeros D de fibrina eran muy elevados en el suero.

El mecanismo patogénico, es que las células tumorales no sólo ocluyen arterias pequeñas y arteriolas, sino que activan el sistema de coagulación y liberan mediadores inflamatorios y factores de crecimiento como VEGF, lo que conduce a la trombosis, proliferación fibrocelular de la capa íntima vascular y estenosis de la luz. Estos autores administraron quimioterapia con una sola droga (S1, una fluoropirimidina de 4ª generación) y además esteroides y anticoagulantes. Seis meses después de tres ciclos de quimioterapia los estudios de imagen fueron normales; el VEGF sérico y los dímeros D disminuyeron ostensiblemente. La paciente se encontró en buen estado de salud, sin síntomas respiratorios. Aunque es un caso anecdótico, consideramos que puede marcar el camino para que la MTTP no sea considerada sólo una curiosidad histopatológica en un paciente terminal.

El pronóstico en niños con adenocarcinoma gástrico y microangiopatía trombótica tumoral pulmonar es malo; la

baja frecuencia y la baja sospecha es causa de diagnósticos en estadios avanzados o postmortem. La supervivencia del cáncer gástrico es de 5 a 10 meses después del inicio de la sintomatología.³⁶ En la MTTP sólo se ha descrito un paciente vivo con un seguimiento limitado.³⁰

Aunque la combinación de MTTP y cáncer gástrico es muy rara en niños, debe considerarse en el diagnóstico diferencial de hipertensión pulmonar y disnea progresiva. El mayor conocimiento de la MTTP y su diagnóstico temprano proveerán mejores opciones terapéuticas para el paciente con cáncer.

Addendum

En el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas "Salvador Zubirán", el Dr. Chablé Montero realizó las inmunotinciones de E-caderina y beta-catenina en el cáncer gástrico del paciente. Las tinciones resultaron negativas en el núcleo, lo que significa indirectamente que no hay mutaciones de los genes respectivos que denotan cáncer gástrico familiar.

Estos resultados apoyan que es un cáncer gástrico esporádico como lo mencionamos en el texto de este artículo.

REFERENCIAS

1. Curtis JL, Burns RC, Wang L, Mahour GH, Ford HR. Primary gastric tumors of infancy and childhood: 54 year experience at a single institution. *J Pediatr Surg* 2008;43:1487-93.
2. Dokucu Okucu AI, Öztürk H, Kilinc N, Önen A, Bukte Y, Soker M. Primary gastric adenocarcinoma in a 2.5 years old girl. *Gastric Cancer* 2002;5:237-9.
3. Bläker H, Daum R, Tröger J, Mechttersheimer G, Otto F. Adenocarcinoma of the stomach with tumor-thrombotic microangiopathy in an 11 years old male patient. *Eur J Pediatr Surg* 2000;10:45-9.
4. Luévano-Flores E, Ochoa-Carrillo F, Figueroa-Morales S, Mora-Tiscareño A, Rodríguez-Jurado R. Carcinoma gástrico en individuos menores de 40 años, análisis de 22 casos vistos en el Instituto Nacional de Cancerología. Resúmenes seleccionados XXIX Reunión Anual en provincia. Asociación Mexicana de Patólogos.
5. Yao X, Flieder D, Hoda S. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. An often missed antemortem diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2001;124:304-5.
6. Franquet T, Giménez A, Prats R, Rodríguez-Arias J, Rodríguez C. Thrombotic microangiopathy of pulmonary tumors: a vascular cause of tree in bud pattern on CT. *ARJ* 2002;179:897-9.
7. Hara A, Ichinoe M, Ogawa T, Schiraishi H, Okayasu I. A microscopic adenocarcinoma of the stomach with pulmonary tumor

- thrombotic microangiopathy in 17-years old male. *Pathol Res Pract* 2005;201:457-61.
8. Chinen K, Kazumoto T, Ohkura Y, Matsubara O, Tsuchiya E. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by a gastric carcinoma expressing vascular endothelial growth factor and tissue factor. *Pathol Int* 2005;55:27-31.
9. Cheung TC, Ng FH, Chow K, Ng W. Occult gastric cancer presenting as cor pulmonale resulting from tumor cell microembolism. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1057-9.
10. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM y cols. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Reserch* 1994;54:1298-304.
11. Bethel AI, Bhattacharyya N, Hutchinson C, Ruymann F, Cooney DR. Alimentary tract malignancies in children. *J Pediatr Surg* 1997;33(7):1004-9.
12. Rugge M, Busatto G, Cassaro M, Shiao YH, Russo V, Avellini LG y cols. Patients younger than 40 years with gastric carcinoma. *Cancer* 1999;85(2):2506-11.
13. Mourad WA, Husseiny G, Shoukri M, Rezeig M, Chianzantoniou N, Amin T. Biological markers in Helicobacter pylori associated gastritis and carcinoma: the value of a scoring system. *Ann Saudi Med* 2004;24(2):112-8.
14. Shibata A, Hamajima N, Ikehara Y, Saito T, Matsuo K, Katsuda N, Tajima K y cols. ABO blood type, Lewis and Secretor genotypes, and chronic atrophic gastritis: a cross-sectional study in Japan. *Gastric Cancer* 2003;6:8-16.
15. Wolach B, Rothschild M, Pomeranz A, Raz A, Arush MB, Rathaus V y cols. Idiopathic non obstructive hypertrophic cardiomyopathy, vitamin B12 deficiency and gastric adenocarcinoma: an unreported association in a teenager. *Eur J Pediatr* 1998;157:715-8.
16. Conley ME, Ziegler MM, Spencer Borden IV, Huff DS, Boyle JT. Multifocal adenocarcinoma of the stomach in a child with common variable immunodeficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:456-60.
17. Ladd AP, Grofeld JL. Gastrointestinal tumors in children and adolescents. *Semin Pediatr Surg* 2006;15(1):37-47.
18. Sasaki H, Sasano H, Ohi R, Imaizumi M, Shineha R, Nakamura M, Schibuya D, Hayashi Y. Adenocarcinoma at the esophageal gastric junction arising in an 11 years old girl. *Pathol Int* 1999;49:1109-13.
19. Hemminki K, Sundquist J, Ji J. Familial risk for gastric carcinoma: an updated study from Sweden. *Br J Cancer* 2007;96:1272-7.
20. Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B. Is Helicobacter pylori infection in childhood a risk factor for gastric cancer? *Pediatrics* 2001;107(2):373-80.
21. Sonali S. Gastric carcinoma. *Dis Mon* 2004;50:532-9.
22. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortes-González R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000;7:515-9.
23. McGill TW, Downey EC, Westbrook J, Wade D, De la Garza J. Gastric carcinoma in children. *J Pediatr Surg* 1993;28(12):1620-1.
24. Nakamura T, Yao T, Niho Y, Tsuneyoshi M. A clinicopathological study in young patients with gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 1999;71:214-9.
25. Brill IC, Robertson T. Subacute cor pulmonale. *Arch Intern Med*

- 1937;60:1043-57.
26. Von Herbay A, Waldherr R, Otto H. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 1990;66:587-92.
 27. Chakeres D, Spiegel P. Fatal pulmonary hypertension secondary to intravascular metastatic tumor emboli. *ARJ* 1982;139:997-1000.
 28. Pinckard JK, Wick MR. Tumor-related thrombotic pulmonary microangiopathy: review of pathologic findings and pathophysiologic mechanisms. *Ann Diagn Pathol* 2000;4:154-7.
 29. Kane RD, Hawkins HK, Miller JA. Microscopic pulmonary tumor emboli associated with dyspnea. *Cancer* 1975;26:1473-82.
 30. Miyano S, Izumi S, Takeda Y, Tokuhara M, Mochizuki M, Matsubara O y cols. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *J Clin Oncol* 2007;25:597-9.
 31. Romero-Gutiérrez L, Lerda L, Pérez-Requena J, Cabello P. Microangiopatía tumoral trombótica pulmonar (cor pulmonale subagudo): presentación de un caso. *Rev Esp Pathol* 1998;31:45-8.
 32. Harting MT, Blakely ML, Herzog CE, Lally KP, Ajani JA, Andraszy RJ. Treatment issues in pediatric gastric adenocarcinoma. *J Pediatr Surg* 2004;39(8):e8-e10.
 33. Sarela AI, Yelluri S. Gastric adenocarcinoma with distant metastasis. *Arch Surg* 2007;142:143-9.
 34. Nu K, Meverhardt JA, Fuchs S. Adjuvant and neoadjuvant approaches in gastric cancer. *Cancer J* 2007;13:168-74.
 35. Kelsen DP. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Semin Oncol* 1996;23:379-89.
 36. Barone C, Basso M, Schinzari G, Pozzo C, Trigila N, D'argento E, y cols. Docetaxel and oxaliplatin combination in second line treatment for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10:104-111.