

Tumor del estroma gastrointestinal: hallazgos tomográficos y correlaciones anatomo-patológica e inmunohistoquímica

Fabián Darío Zea-Arévalo, Erick Juárez, Fernando Quevedo, Néstor Mejía-Duarte, Guadalupe Guerrero-Avendaño

RESUMEN

Introducción. El objetivo es identificar las características tomográficas e histopatológicas de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Los GIST son un subgrupo de sarcomas de tejidos blandos que se originan de las células de Cajal de la pared intestinal, responsable de la motilidad intestinal que se caracteriza por expresar receptor de la tirosina-cinasa CD117 o KIT mediante marcador inmunohistoquímico. Representa menos de 3% de las neoplasias gastrointestinales; sin embargo, es el tumor mesenquimatoso más frecuente del tracto gastrointestinal, entre 70 y 80% de estos tumores es benigno. Las localizaciones más frecuentes son el estómago y el intestino delgado, pero pueden aparecer en cualquier parte del tracto digestivo. Los GIST malignos son generalmente de gran tamaño y pueden metastatizar a hígado y peritoneo. Tomográficamente son masas grandes, hipervasculares, que en la fase contrastada presentan realce heterogéneo debido a la necrosis hemorrágica o a la degeneración quística.

Materiales y métodos. Se realizó una búsqueda retrospectiva en el sistema de almacenamiento *Picture Achieving and Communication Systems* (PACS), Carestream[®] versión 11, de los pacientes con GIST, confirmado por estudio histopatológico, en el Hospital General de México desde enero de 2010 hasta julio de 2013. Los casos seleccionados tenían estudio de tomografía computada realizado con dos equipos de tomografía multicorte marca Siemens[®]: Somatom sensation con 64 cortes y Somatom definition con 128 cortes. Se analizaron los resultados obtenidos en la tomografía, las características histopatológicas y los aspectos clínicos observados en los pacientes.

Resultados. En nuestro estudio participaron 30 pacientes, 56.7% eran del sexo masculino y 43.7% eran del sexo femenino, 83.4% estuvieron en el rango de los 40 a los 69 años de edad; con respecto al aspecto inmunohistoquímico tuvimos que 93.4% fueron positivos al marcador CD117 y la localización más frecuente del tumor fue el estómago (50%) seguido del duodeno (20%). De estos 30 pacientes 20% fueron reportados como de alto grado de malignidad.

Discusión. Los resultados obtenidos en nuestro trabajo concuerdan con la gran mayoría de los reportes precedentes: las relaciones entre tamaño, grado de agresividad y localización coin-

ABSTRACT

Introduction. The objective is to identify the tomographic and histopathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors (GIST). GISTs are a subgroup of soft tissue sarcomas which originate in the cells of Cajal in the intestinal wall, responsible for intestinal motility which is characterized by expressing CD117 or KIT receptor tyrosine-kinase by immunohistochemical marker. It represents less than 3% of gastrointestinal neoplasms; however, it is the most common mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract, and between 70 and 80% of such tumors are benign. The most common localizations are the stomach and the small intestine, but they may appear in any part of the digestive tract. Malignant GISTs are usually large and may metastasize to the liver and peritoneum. Tomographically they are large, hypervascular masses, which in the contrasted phase present uniform highlight due to hemorrhagic necrosis or cystic degeneration.

Materials and methods. A retrospective search was conducted, in the Carestream Picture Archiving and Communication System (PACS) version 11, of patients with GIST at Hospital General de México from January 2010 through July 2013, confirmed by histopathological study. The cases chosen had computed tomographies taken in two Siemens multislice tomography machines, one Somatom sensation with 64 slices and the other Somatom definition with 128 slices, analyzing the results obtained in the tomography, the histopathological characteristics, and the clinical aspects observed in those patients.

Results. Thirty patients participated in our study, 56.7% were male and 43.7% were female; 83.4% were in the range of 40 to 69 years of age; as regards immunohistochemical status, 93.4% were positive for the CD 117 marker and the most common tumor localization was the stomach (50%) followed by the duodenum (20%). Of those 30 patients, 20% were reported as presenting a high degree of malignancy.

Discussion. The results obtained in our study concur with a large majority of previous reports: relationship between size, degree of aggressiveness, and localization coincided with the studies reviewed except in two patients who were reported with a high degree of malignancy and with tumors located in the stomach.

cidió con las de los estudios revisados excepto en dos pacientes, que fueron reportados como de alto grado de malignidad y cuya localización del tumor fue el estómago.

Conclusión. El GIST es un sarcoma poco frecuente; sin embargo, la mayoría de los sarcomas del tracto gastrointestinal son de este tipo. Su incidencia es mucho más elevada a la estimada, es más frecuente entre los 40 y los 69 años de edad y es relativamente más frecuente en el sexo masculino.

Palabras clave: GIST, células intersticiales de Cajal, tumor del estroma gastrointestinal.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal o tumor GIST (*gastrointestinal stroma tumors*) son un subgrupo de sarcomas de tejidos blandos que se originan de las células de Cajal de la pared intestinal, responsable de la motilidad intestinal que se caracteriza por expresar receptor de la tirosina-cinasa CD117 o KIT mediante marcador inmunohistoquímico.^{2,3}

En la actualidad se denominan tumor de GIST los tumores mesenquimatosos CD117 positivos, fusiformes o epiteloides primarios, del tracto digestivo, mesenterio y retroperitoneo.¹

El término fue utilizado por primera vez en 1983 por Mazur y Clark. Lo emplearon para designar a los tumores no epiteliales del tubo digestivo, que carecían de rasgos ultraestructurales de músculo liso y características inmunohistoquímica de las células de Schwann.¹

Kinblom, en 1998, sugirió que los GIST se originaban de una célula madre que se diferenciaba hacia célula intersticial de Cajal. La hipótesis de la célula precursora explicaría porque tumores mesenquimatosos con histología similar a los GIST, CD117 positivos, pueden aparecer en epiplón y

Departamento de Radiología e Imagen del Hospital General de México. Dr. Balmis No. 148, Col. Doctores, 06726, México, D.F.

Correspondencia: Fabián Darío Zea Arévalo. Correo electrónico: favianzeaarevalo@hotmail.com

Recibido: 15 de julio 2013

Aceptado: 7 de agosto 2013

Conclusion. GIST is an uncommon sarcoma; however, the majority of gastrointestinal tract sarcomas are of this type. Its incidence is much greater than estimated; it is more common between 40 and 69 years of age and is relatively more common in males.

Key words: GIST, interstitial cells of Cajal, gastrointestinal stromal tumor.

mesenterio. No existe evidencia concluyente que permita considerar estas células como precursoras de los GIST y en la actualidad es un debate abierto.¹

Epidemiología

En Estados Unidos se estima una prevalencia aproximada de 15 a 20 casos por millón, pero esta cifra ha ido incrementándose en la medida que la inmunohistoquímica ha facilitado su diagnóstico.³

La incidencia máxima está entre la cuarta y la sexta décadas de la vida, la distribución por géneros es semejante aunque se ha demostrado en algunos estudios que la incidencia es algo mayor en varones.¹

En México un estudio realizado por la Asociación Mexicana de Cirugía General analizó 44 casos que denominaron proyecto GIST México (2005–2007). Se trató de un proyecto multidisciplinario, multicéntrico e interinstitucional en el que encontraron una incidencia de 54.5% en mujeres, en pacientes de entre 8 y 87 años de edad con una media de 57.6 años. Se localizaron en el estómago 40.7% de los casos (cuadro I).³

Patología

Histológicamente se distinguen tres patrones arquitecturales: fusiforme 70%, epitelioide 20% y mixto 10%.¹

Algunos tumores presentan una densidad celular alta que ha sido relacionada con mayor agresividad; en otros casos se observa una franca atipia citológica, sobre todo epitelioide y gástrica.¹

Cuadro I. Proyecto GIST 2007, localización del tumor³

Localización	Casos	Porcentajes
Estómago	18	40.9
Duodeno	4	9.09
Yeyuno	4	9.09
Yeyuno-íleon	4	9.09
Esófago distal	2	4.50
Íleon distal	1	2.27
Gastrointestinal	1	2.27
Hígado	1	2.27
Epiplón mayor	1	2.27
Colon	1	2.27
Pélvico	1	2.27
No especificado (múltiple)	6	13.60
Total	44	100.00

En cuanto al inmunofenotipo la mayoría (90%) expresa CD117; otros marcadores a menudo positivos son CD34, la actina del músculo liso 15-60% y la desmina rara veces.

Últimamente se ha descrito la expresión del DOG 1 hasta en 98% de los casos, incluso en aquellos con CD117 negativo, que se expresan en tumores con mutación en el gen KIT y los que tienen mutación de PDGFRA.¹

El aspecto macroscópico depende del tamaño, que oscila entre 1 y 32 cm, aunque la mayoría tiene más de 2 cm. Aparecen como nódulos serosos, intramurales o submucosos; los grandes muestran un crecimiento exofítico hacia la luz con ulceración o no de la mucosa (20-30%), también pueden protruir hacia la serosa con gran componente extraprietal, lo que enmascara su origen digestivo en las técnicas de imagen.¹

Al corte son tumores bien delimitados, no encapsulados, lobulados y blanquecinos. En algunas ocasiones, sobre todo los más agresivos, muestran áreas de hemorragias y necrosis.¹

Se dan en el estómago 50 a 60% de los casos, 20 a 30% en el intestino delgado, 10% en el colon y el 15% restante en recto, esófago, mesenterio y retroperitoneo (el esófago representa 5% de estos).¹

La presentación clínica depende del tamaño y de la localización; la mayoría presenta síntomas inespecíficos como dolor vago, anorexia, anemia, pérdida de peso y náuseas, así como hemorragia gastrointestinal por ulceración tumoral e intraperitoneal por rotura.^{1,6}

Criterios de malignidad

Metástasis, invasión de órganos vecinos, o ambas cosas.¹ Atipia, ulceración, mucosa e infiltración muscular son factores de mal pronóstico en tumores anorrectales.¹

La invasión de la mucosa, aunque poco frecuente, se observa sólo en tumores malignos y no debe ser confundida con ulceración de la mucosa que no tiene valor predictivo.¹

La localización anatómica también puede ser un factor de mal pronóstico. Se dice que los tumores localizados en el intestino delgado tienden a ser de mayor malignidad con respecto a los que se localizan en el estómago.¹

La gran mayoría de los autores está de acuerdo en que el tamaño tumoral y el índice mitótico influyen en la agresividad de estos tumores. En 2001 se llegó a un consenso que establece cuatro grupos pronóstico en función de estos dos factores (cuadro II).¹

Cuadro II. Pronóstico en función del tamaño e índice mitótico¹

Riesgo	Tamaño	Mitosis
Alto	Cualquier tamaño	> 10/50 CGA.
	> 10 cm	Cualquier cifra
	> 5 cm	> 5/50 CGA
Intermedio	5-10 cm	< 5 / 50 CGA
	< 5 cm	6-10/50 CGA
Bajo	2-5 cm	< 5/50 CGA
Muy bajo	< 2 cm	< 5/50 CGA

Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran el leiomioma, leiomirosarcoma, schwannoma y neurofibroma. En el diagnóstico diferencial del GIST intestinal se debe incluir al linfoma.¹ Es importante realizar el diagnóstico diferencial entre GIST y fibromatosis; un marcador útil es la catenina beta en caso de fibromatosis.⁷

Características radiológicas

En la **radiografía de abdomen** se puede detectar una masa con densidad de tejidos blando que desplaza a las asas de intestino delgado o estómago; sin embargo, tiene baja sensibilidad y no puede caracterizarla en forma específica.^{4,5}

En los **estudios baritados** el hallazgo más frecuente es una masa extramucosa, a veces con componente polipo-

de intraluminal, con pequeñas ulceraciones, un hallazgo frecuente en el 50-60 % de los casos.⁴

Los **ultrasonidos** suelen encontrarse como tumores grandes de baja ecogenicidad.¹

La **resonancia magnética** es mejor en casos de tumores rectales.¹

La **tomografía por emisión de positrones** ofrece información de la actividad metabólica a partir del consumo de glucosa pero tiene una capacidad limitada para valorar el tamaño tumoral; es útil para valorar el grado de malignidad, sirve para diferenciar tumores activos de fibrosis y recidiva por necrosis.¹ Es idónea para evaluar la respuesta temprana al tratamiento pero es una prueba cara y tiene menor disponibilidad que la tomografía computada.¹

La **tomografía computada** es la técnica de imagen de elección en este tipo de afecciones y en paciente con sospecha de masas abdominales; los hallazgos son variados dependiendo del tamaño, la agresividad y el tiempo de presentación, así como el curso de la enfermedad.^{4,6}

Los GIST primarios son generalmente masas grandes, hipervasculares, que en la fase contrastada presentan realce heterogéneo debido a la necrosis hemorrágica o a degeneración quística.⁴

Puede presentarse fistulización y ulceración del lumen gastrointestinal, puede desplazar e invadir a órganos y estructuras vasculares adyacentes en las fases avanzadas.⁴

Los GIST de menor tamaño pueden ser endoluminales y de apariencia polipoide con patrón de atenuación homogéneo.⁴

Casi 50% de los pacientes con GIST presenta metástasis, la mayoría en hígado y peritoneo por diseminación hematogena y siembra peritoneal; con menor frecuencia hacen metástasis hacia los tejidos blandos, pleura y pulmones.⁴

El propósito del presente trabajo de investigación es identificar las características tomográficas y la localización más frecuente de los GIST, así como sus características histopatológicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda retrospectiva en el sistema de almacenamiento *Picture Achieving and Communication Sistems (PACS) Carestream[®]* versión 11, de pacientes con GIST en el Hospital General de México desde enero de 2010 hasta julio de 2013, confirmado por estudio histopatológicos; los pacientes tenían estudios de tomografía computada realizados en dos equipos de tomografía multicorte marca Siemens[®]: Somatom sensation 64 cortes y el Somatom definition 128 cortes. Se analizaron los resultados obtenidos en la tomografía, las características histopatológicas y los aspectos clínicos observados en estos pacientes.

RESULTADOS

Reportamos 30 casos que cumplieron con los criterios inmunohistoquímicos pre establecidos para clasificarlos como tumores del estroma gastrointestinal. De estos, 28 pacientes (93.4%) presentaron marcadores CD117 positivos, un paciente (3.3%) presentó marcador CD34 positivo y otro paciente (3.3%) presentó marcador AAML positivo.

De los 30 casos 17 fueron del sexo masculino (56.7%) y 13 del sexo femenino (43.3%). Los tumores fueron discretamente más frecuentes en el sexo masculino. Con respecto a la edad 25 casos (83.4%) se presentaron de los 40 a 69 años, tres casos (10%) de los 70 a 89 años y dos casos (6.6%) de los 20 a los 39 años de edad.

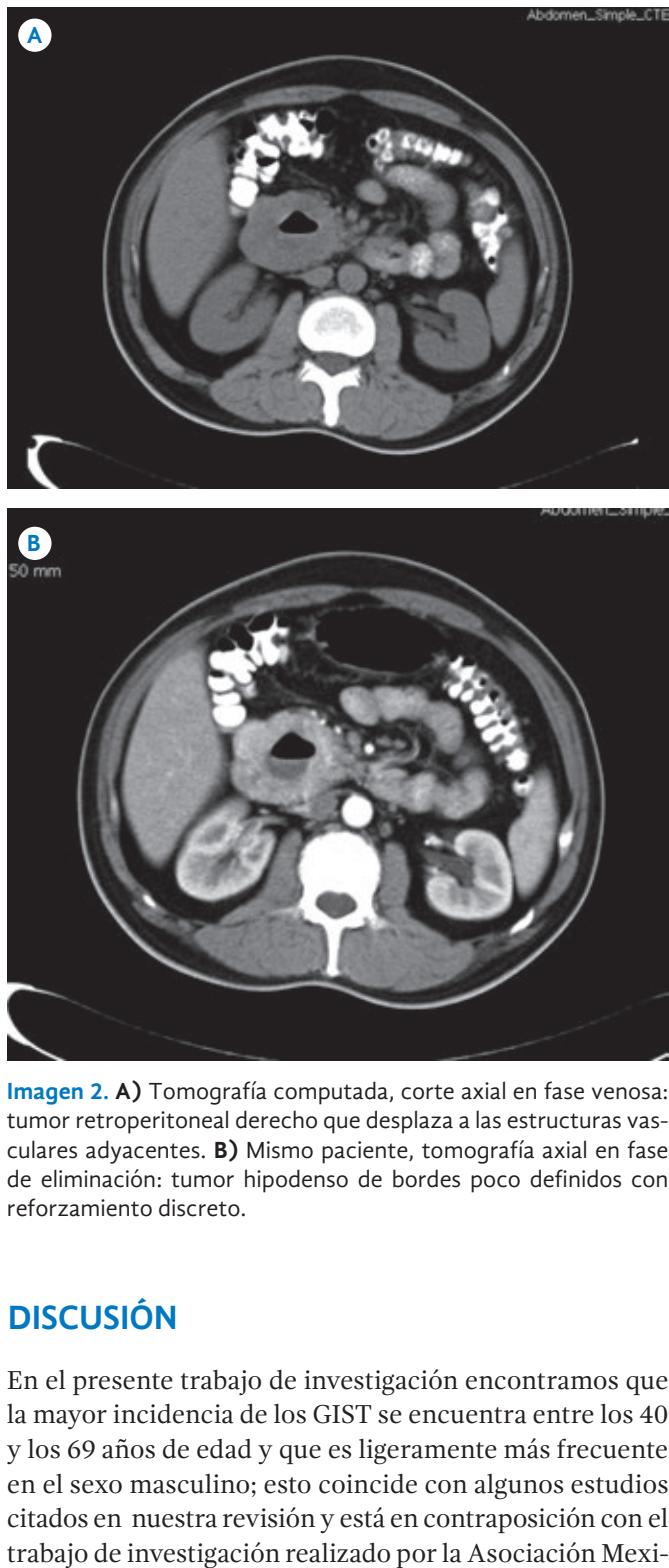
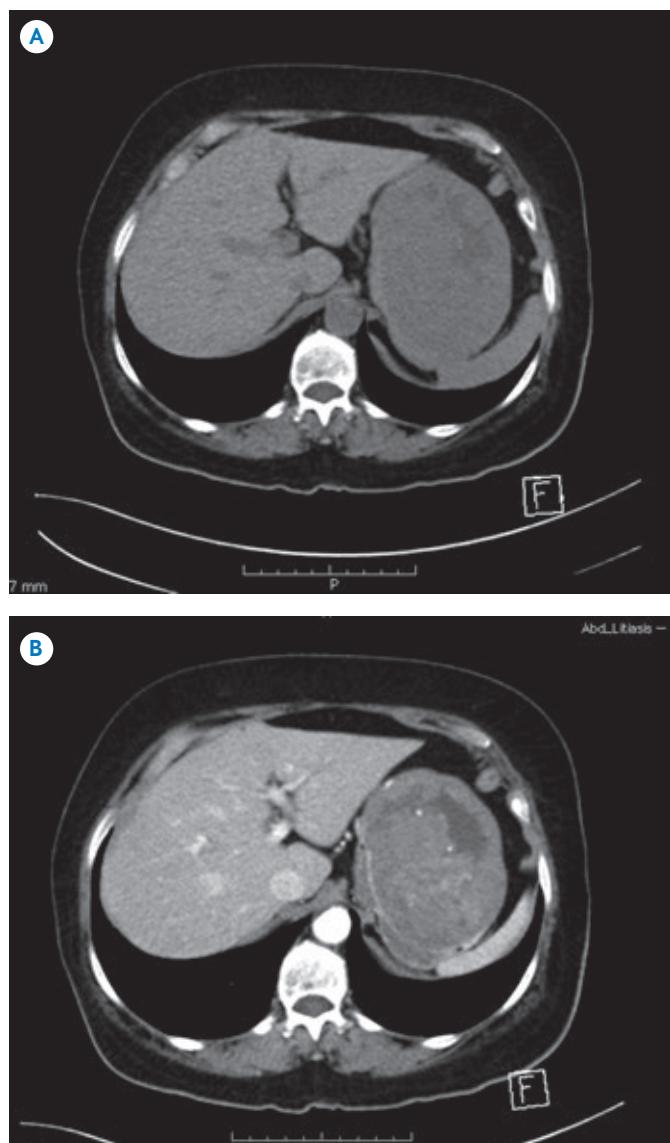
En cuanto a la localización, en orden de frecuencia, en nuestro estudio se encontraron 15 casos (50%) en estómago, seis casos (20%) en duodeno, dos casos (6.6%) en yeyuno, recto y retroperitoneo y un caso (3.3%) en ciego, íleon y mesenterio.

Con respecto al tamaño los tumores oscilaban entre 2.3 y 22 cm de diámetro, las relaciones entre el tamaño, el grado de agresividad y la localización coincidieron con las de los estudios revisados.

De estos 30 pacientes seis fueron reportados con alto grado de malignidad, de ellos dos se encontraban localizados en el yeyuno y uno en duodeno, retroperitoneo, recto y estómago, respectivamente. En el aspecto macroscópico cuatro de estos seis casos presentaron necrosis. De estos seis casos cuatro presentaron marcadores CD117 positivos, dos CD34, dos AAML y uno KI 67.

Dos de los casos fueron reportados como de grado intermedio de malignidad, localizados en el estómago. Con respecto al aspecto inmunohistoquímico dos de estos presentaron marcadores positivos CD117, uno de ellos presentó marcadores para vimentina, desmina y CD34 positivos.

Con respecto a las características encontradas en la tomografía vimos que eran tumores de morfología ovoide, con patrón de atenuación hipodenso, que tras la administración del contraste presentaron realce heterogéneo en todos los casos. (imágenes 1a-4b).



DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación encontramos que la mayor incidencia de los GIST se encuentra entre los 40 y los 69 años de edad y que es ligeramente más frecuente en el sexo masculino; esto coincide con algunos estudios citados en nuestra revisión y está en contraposición con el trabajo de investigación realizado por la Asociación Mexicana de Cirugía General (proyecto GIST 2005–2007). En el aspecto inmunohistoquímico encontramos que 93.4% de estos pacientes presentaron marcadores CD117. En el caso de los tumores con alto grado de malignidad encon-

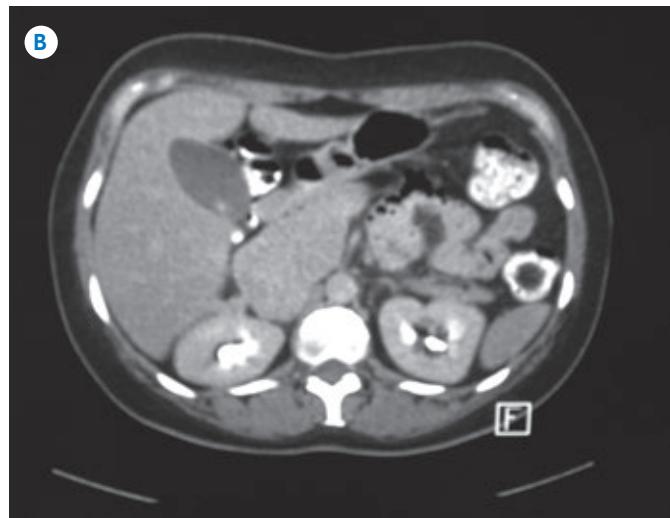
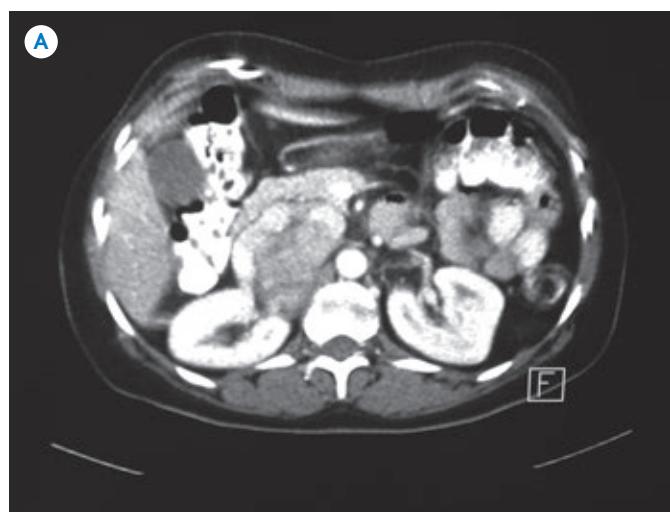


Imagen 3. A) Tomografía computada, corte axial en fase simple con medio de contraste oral: engrosamiento de las paredes del duodeno con aire y líquido en su luz. B) Mismo paciente, tomografía, corte axial en fase arterial: realce heterogéneo de las paredes del duodeno.

tramos que, de los 6 casos encontrados, cuatro fueron CD117 positivos y llamó nuestra atención que los dos pacientes CD117 negativos fueron reportados como con alto grado de malignidad; uno de esos pacientes con positividad para el marcador CD34 y el otro con positividad para el marcador AAML. Seis de los pacientes revisados en nuestro trabajo fueron reportados como de alto grado de malignidad; de estos, en dos el tumor estaba localizado en el yeyuno y en el resto en duodeno, retroperitoneo, recto y estómago. Todos presentaron alto índice mitótico (más de seis mitosis en 50 campos de alto poder) con dimensiones superiores a los 10 cm de diámetro que cumplieron con los criterios revisados en la bibliografía, excepto el que estaba

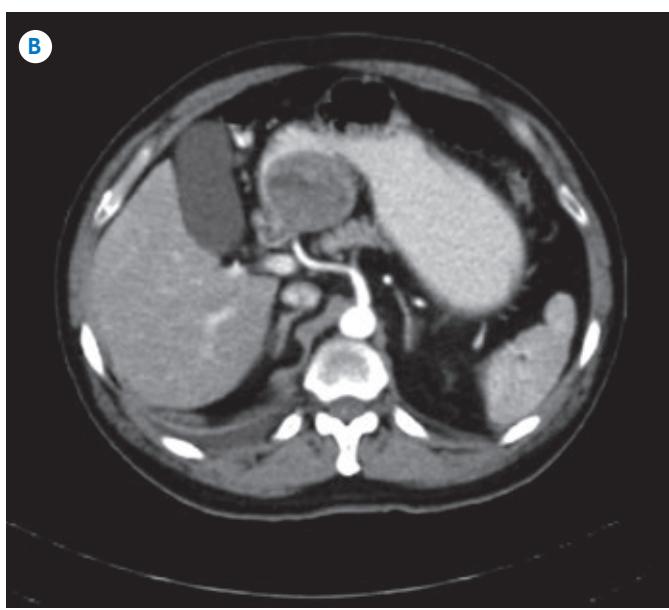
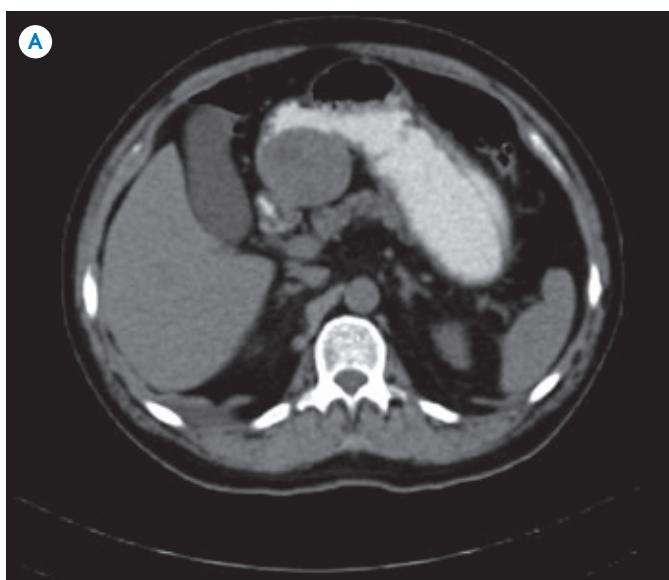


Imagen 4. A) Tomografía computada, corte axial en fase simple con medio de contraste oral: imagen de morfología redondeada, de bordes regulares y bien definidos, con patrón de atenuación hipodenso localizado en la región antropilórica del estómago. B) Mismo paciente, tomografía, corte axial en fase arterial: realce heterogéneo del tumor.

localizado en el estómago, ya que se supone que éstos son benignos. Llama la atención que, al revisar los expedientes clínicos de estos pacientes, ninguno presentara recidivas ni metástasis. En nuestro trabajo encontramos dos pacientes reportados como de grado intermedio de malignidad, sus tumores estaban localizados en el estómago, algo que no concuerda con la literatura revisada ya que los tumores

con esta localización son benignos. En esta revisión encontramos que la densidad celular no tiene relación con el grado de malignidad en este tipo de tumores, ya que los que fueron hipercelulares presentaron bajo grado de malignidad en contraposición con los resultados encontrados por el grupo GEIS.

CONCLUSIONES

El tumor de GIST es un sarcoma poco frecuente; sin embargo, la mayoría de los sarcomas del tracto gastrointestinal son GIST.

Su incidencia es mucho más elevada de lo estimado, siendo más frecuente entre los 40 y 69 años de edad y relativamente más frecuente en el sexo masculino, según lo encontrado en nuestro estudio.

No existe relación entre la edad de los pacientes con GIST y la gravedad del mismo.

Algunos pacientes con GIST pueden presentar marcador inmunohistoquímico negativo para CD117, por lo que es necesario investigar las mutaciones de KIT y PDGFRA.

Referencias

1. Eizaguirre ZB, Burgos BJ. GIST Tumors, a literature review. Spanish journal of pathology 2006;39(4):209-218.
2. Cano MI, Avendaño AD, Cuervo PL. Gastrointestinal stromal tumor and image review pathologic correlation, presentation of 4 cases. Annals of Radiology Mexico 2011;1:48-59.
3. Azcoitia MF. Gastrointestinal stromal, definition and epidemiology. Medigraphic. General Surgery 2008;30:5-10.
4. Oyandel QR, Pizarro GA, Menias OC. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). Forms of presentation. Chilean journal of radiology 2005;11(1):13-18.
5. Levy AD, Remotti HE. Gastrointestinal stromal tumors: Radiologic features with pathologic correlation. Radiographics 2003;23(2):283-304.
6. Hong X, Choi H, Loyer EM. Gastrointestinal stromal tumor: Role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with Imatinib. Radiographics 2006;26(2):481-95.
7. Cabrero IA, Barreto ZR. Guidelines updated in addressing GIST gastrointestinal stromal tumors in Mexico. Oncology Mexican Gazette GAMO 2008;7:1-18.