

Tumores del estroma gastrointestinal. Presentación de una serie de tres casos de localización gástrica

Gastrointestinal stromal tumors. Presentation of a series of three cases with gastric location

Dr. Alfonso G. Pérez Morales, Dra. Isabel Ruiz Juárez, Dr. Federico Roesch Dietlen, Dra. Silvia Martínez Fernández, Dr. José Ángel Martínez

Resumen

Los tumores estromales gastrointestinales son una entidad poco frecuente, que se diferencian de otros tumores mesenquimatosos del tracto gastrointestinal con base en estudios inmunohistoquímicos basados en el KIT CD 117, que han permitido comprender mejor su biología y los mecanismos genéticos involucrados. Su detección clínica y manejo oportuno son de gran importancia debido a que entre el 10 y 30% producen metástasis hepáticas e implantes peritoneales, que requieren, además del manejo quirúrgico, el empleo de terapias blanco moleculares como los agentes inhibidores selectivos de tirosin-quinasa (mesilato de imatinib), con lo cual se ha logrado elevar la sobrevida a 5 años, hasta en 43%, en pacientes con enfermedad metastásica.

Se presenta una serie de tres casos de tumores estromales de localización gástrica, atendidos en el Hospital Español de la ciudad de Veracruz, en los cuales se analizan los resultados de los estudios morfológicos y la terapéutica empleada. Se encontró una relación familiar estrecha en dos de ellos.

Palabras clave: Tumores estromales, localización gástrica, presentación clínica.

Cir Gen 2007;29:50-53

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors are an uncommon entity. They differentiate from other mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract through immunohistochemical studies performed with KIT (CD 117). These studies have allowed for a better understanding of their biology and the involved genetic mechanisms. Their clinical detection and timely treatment are utterly important because 10 to 30% of them produce hepatic metastases and peritoneal implants, which, aside from the surgical treatment, require molecular targeted therapies, such as the use of selective inhibitors of tyrosine-kinase (imatinib mesylate). The use of the latter has allowed reaching a 5-year survival of 43% in patients with metastatic disease.

We present a series of three cases of stromal tumors located gastrically and cared for at the "Hospital Español" in the City of Veracruz, Veracruz State, Mexico. We analyzed the results of the morphological studies and the used therapy. We found a tight familial relation in two of them.

Key words: Gastrointestinal stromal tumors, gastric location, clinical presentation.

Cir Gen 2007;29:50-53

Facultad de Medicina "Miguel Alemán Valdés" de la Universidad Veracruzana Hospital Español de Veracruz.

Recibido para publicación: 14 de julio de 2006

Acceptado para publicación: 18 de diciembre de 2006

Correspondencia: Dr. Alfonso G. Pérez Morales. Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana

Iturbide SN, Col. Flores Magón 91700, Veracruz Ver.

Tel. y Fax (229) 932 55 34, E-mail: alfoperez@uv.mx

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal tienen su origen en las células intersticiales de Cajal que constituyen el marcapaso del aparato digestivo, el cual regula su motilidad.¹⁻³ Con anterioridad eran conocidos en conjunto como leiomiomas o leiomiomas, sin embargo, actualmente las novedosas técnicas de inmunohistoquímica han permitido detectar la sobre-expresión del c-kit, localizado en el brazo largo del cromosoma 4, que se encuentra hasta en el 95% de los pacientes.⁶⁻⁹

Anualmente se diagnostican entre 10 y 20 casos por millón. Representan del 0.1 al 3% de los tumores gastrointestinales y el 5% de los sarcomas de tejidos blandos. La edad media para el diagnóstico de esta neoplasia es 58 años. Aproximadamente entre el 10 y el 30% de los casos son sumamente malignos, desarrollando metástasis a hígado y peritoneo.¹⁰⁻¹²

Los tumores estromales pueden ocurrir en cualquier parte del tracto gastrointestinal. Su localización principal es en el estómago en 60 a 70% de los casos, siguiéndole la localización en intestino delgado (20 a 30%), colon y recto (5%) y menos del 5% en el esófago.¹³⁻¹⁵

En la mayoría de los casos (90%) la presentación clínica es inespecífica. Cuando se presentan signos y síntomas, los más frecuentes son: hemorragia (50%), dolor abdominal (20-50%) y obstrucción (10%).^{13,16}

Para llevar a cabo el diagnóstico se requiere un alto índice de sospecha, sobre todo cuando son detectables por su gran tamaño. Es fundamental recurrir a diferentes procedimientos, como son la endoscopia, ultrasonido transendoscópico y tomografía computarizada.^{17,18} El diagnóstico definitivo se hace por medio de inmunohistoquímica, mediante la expresión del CD 117 que es positivo en el 95% de los casos.¹⁹⁻²¹

Durante años, la cirugía ha sido la única opción terapéutica efectiva en el tratamiento de estos tumores resistentes a la quimioterapia y a la radioterapia.²²⁻²⁴ En las últimas tres décadas se ha visto un avance importante en el conocimiento de la biología molecular del cáncer, lo cual ha sido aprovechado para el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos específicamente a las células tumorales, las llamadas "terapias blanco". Un ejemplo de esto es el desarrollo de un agente inhibidor selectivo de la tirosin-cinasa, el mesilato de imatinib, aprobado por la FDA en 2001 para el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica.²⁵⁻²⁷

El mesilato de imatinib se absorbe bien después de su administración por vía oral y se metaboliza en el hígado por el citocromo P450; sus metabolitos son eliminados por las heces. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición selectiva de la proteína tirosin-cinasa, inhibe el KIT, el c-Abi/Arg y el PDGFRA/B.²⁸⁻³⁰

Presentación de los casos

En el Hospital Español de la ciudad de Veracruz, en el curso del año 2005-2006, se diagnosticaron tres pacientes con tumor del estroma gastrointestinal de localización gástrica, dos de ellos hermanos. El motivo de atención médica en los tres fue hemorragia de tubo digestivo. La edad promedio del grupo fue 44 años, y el 100% correspondió al género masculino.

En los tres casos se realizó estudio endoscópico, encontrándose en dos de ellos la tumoración en el fundus gástrico sobre la curvatura mayor, de aproximadamente 3 a 5 cm y en el tercer paciente también se localizó en el fundus sobre la curvatura menor (**Figura 1**). En todos los casos se efectuó además colonoscopia para identificar posibles tumoraciones adicionales, así como telerradiografía de tórax, USG y TAC abdominal, para valorar la extensión tumoral y descartar enfermedad metastásica (**Figura 2**).

En uno de los pacientes se llevó a cabo resección del tumor con asa endoscópica, en el segundo se realizó gastrectomía subtotal y en el tercero resección en cuña del tumor.

Los especímenes fueron sometidos a anatomía patológica con tinción de hematoxilina-eosina, siendo el diagnóstico de leiomioma, sin evidencias de malignidad. La confirmación del tumor estromal se realizó por técnicas de inmunohistoquímica en los tres casos, expresados por la positividad del KIT CD 117 (**Figuras 3 a 5**).

La evolución de los tres pacientes ha sido satisfactoria hasta la actualidad, encontrándose asintomáticos del aparato digestivo.

Discusión

Se consideró conveniente realizar la presente comunicación ya que, aunque se trata de una enfermedad relativamente rara, durante el último año se presentaron tres casos en nuestro hospital.

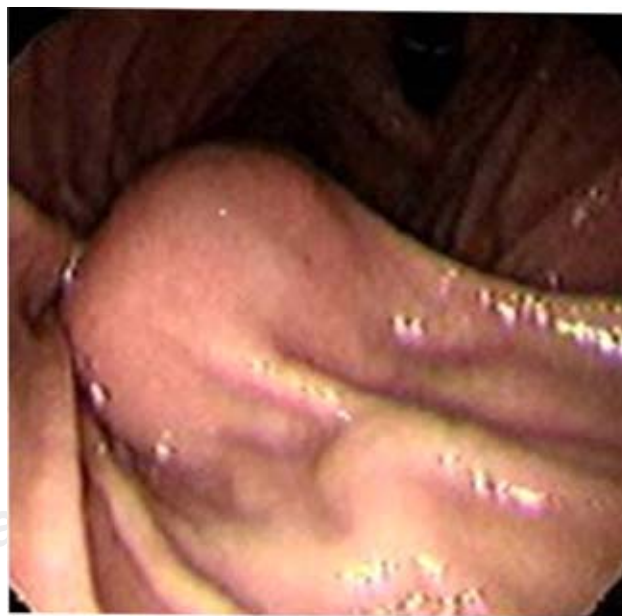


Fig. 1. Imagen endoscópica en la que se aprecia en la región del fundus, la protrusión del tumor estromal sobre la mucosa gástrica.

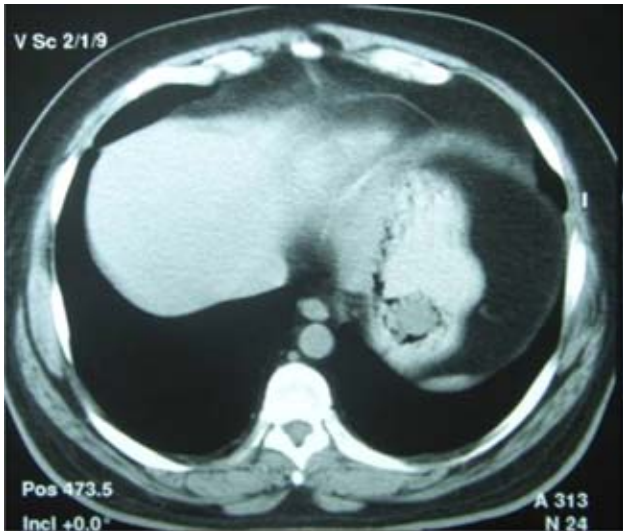


Fig. 2. Tomografía axial computada con contraste oral en la que se aprecia el tumor localizado en el fundus gástrico.

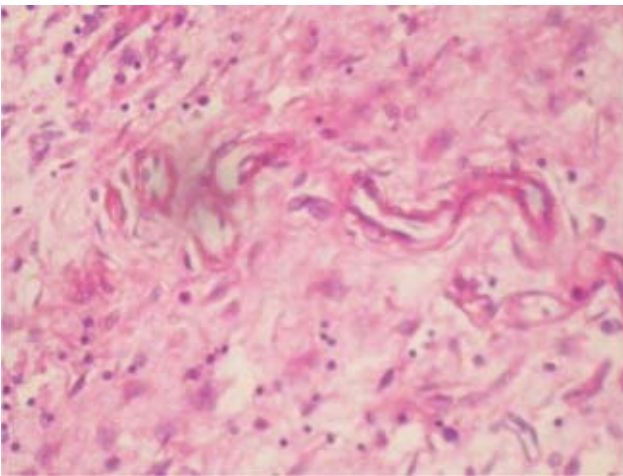


Fig. 3. Estudio histológico. Tumor estromal en el cual se aprecian vasos de neoformación (Tinción de hematoxilina-eosina).

Los tumores estromales tienen como principal manifestación la hemorragia de tubo digestivo alto y para establecer el diagnóstico se requiere un alto índice de sospecha y el estándar de oro es la endoscopia. Es conveniente complementar el estudio con ultrasonido transendoscópico, radiografía simple de tórax y tomografía computarizada, para determinar la extensión de la lesión y descartar la existencia de actividad tumoral extragástrica. En la actualidad, el diagnóstico definitivo se realiza por medio de inmunohistoquímica, demostrando la expresión del KIT CD 117, la cual es positiva en el 95% de los casos, tal como ocurrió en nuestros casos.

En nuestra serie, se observó una franca relación familiar para el desarrollo de este tipo de tumores y

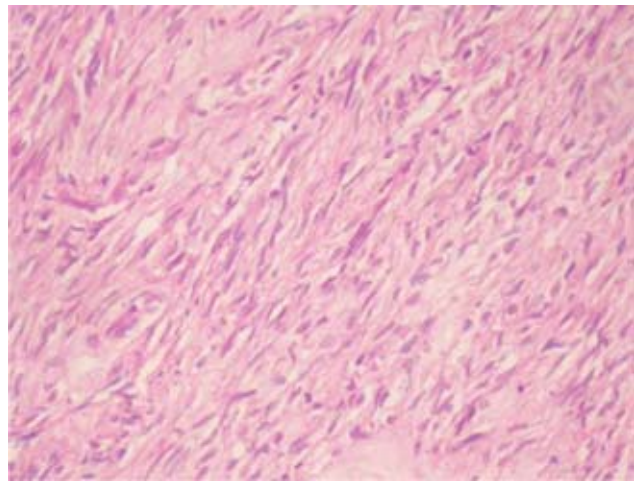


Fig. 4. Tumor estromal, se aprecia disposición celular con diversos patrones. (Tinción de hematoxilina-eosina).

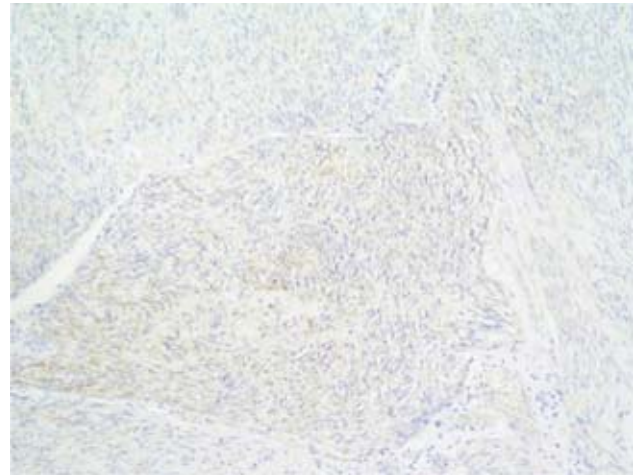


Fig. 5. Tumor estromal con marcador CD 117.

consideramos que es necesario realizar estudios de prevalencia para determinar si la herencia es un factor de riesgo para el desarrollo de tumores del estroma gastrointestinal.

Referencias

1. Meissner WA. *Arch Pathol* 1994; 38: 207. As quoted. In: Morson BC, Dawson IMP. *Gastrointestinal pathology*. Blackwell scientific publications. *Osney Meadm Oxford* 1972: 162..
2. Herrera GA, Cerezo L, Jones JE, Sack J, Grizzle WE, Pollack WJ, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors "Plexosarcomas". *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 846-853.
3. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborq F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cell of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-1269.
4. Appelman HD, Helwig EB. Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma). *Cancer* 1976; 38: 708-28.

5. Diamond T, Danton MH, Parks TG. Smooth muscle tumors of the alimentary tract. *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 316-20.
6. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213-20.
7. Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 8: 5-10.
8. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
9. Lux M, Rubin BP, Biase TL, Chen CJ, Maclure T, Demetri G, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000; 156: 791-795.
10. Pithorecky J, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705-712.
11. Levy A, Remotti H, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23: 283-304.
12. Tran T, Davila JA, El-Seraq HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 162-168.
13. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 167: 52-68.
13. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gornstein F, Lasota J, Longley J, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465.
14. Pérez EA, Livingstone AS, Franceschi D, Rocha-Lima C, Lee DJ, Hodgson N, et al. Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 623-629.
15. Nilson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Gustavsson B, Sablinska K, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821-829.
16. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003; 90: 1178-1183.
17. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002; 38 Suppl 5: S37-8.
18. Erazo VA. Reto diagnóstico y opciones terapéuticas de los tumores estromales del aparato digestivo. *Gaceta Mex Oncol* 2005; 4 Supl. 1: 10-13.
19. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
20. Lux M., Rubin BP, Biase TL, Chen CJ, Maclure T, Demetri G, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000; 156: 791-795.
21. Antonescu CR, Viale A, Serran L, Tschernyavsky SJ, Gonen M, Segal NH, et al. Gene expression in gastrointestinal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3282-3290.
22. Rossi CR, Mocellin S, Mencarelli R, Foletto M, Pilati P, Nitti D, et al. Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach. *Int J Cancer* 2003; 107: 171-176.
23. Wu PC, Langerman A, Ryan CW, Hart J, Swiger S, Posner MC. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI-571) era. *Surgery* 2003; 134: 656-666.
24. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 465-475.
25. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosin kinase inhibitor STI 571 in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-1056.
26. Dematteo RP, Maki RG, Antonescu C, Brennan MF. Targeted molecular therapy for cancer: the application of STI571 to gastrointestinal stromal tumor. *Curr Probl Surg* 2003; 40: 144-193.
27. Patel SR. La era de la terapia molecular: Redefiniendo el tratamiento de los tumores del estroma intestinal. *Gaceta Mex Oncol* 2005; 4: 13-17.
28. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480.
29. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, Dimitrijevic S, Dupont P, Nuyts J, et al. 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advance soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer* 2003; 39: 2012-2020.
30. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Simes J, Le Cesne A, Reichardt P, et al. Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (EORTC-ISG-AGITG). *Eur J Cancer* 2006; 42: 2277-85.

