



## Tumor del estroma gastrointestinal en el embarazo y control posterior. Caso clínico

Marcos Javier Cuerva-González,\* Sara Iacoponi,\* María de la Calle-Fernández,\*\* Juan Pozo-Krieling\*\*\*

Nivel de evidencia: III

### RESUMEN

Los tumores del estroma gastrointestinal son los tumores más comunes del mesénquima del tubo digestivo. Aun así su incidencia se estima en aproximadamente 10 a 20 casos por cada millón de habitantes al año. Más de 90% de estos tumores ocurren en pacientes de más de 40 años. La edad media al diagnóstico es de 63 años. Su diagnóstico durante la gestación es realmente infrecuente, existen menos de diez casos en la bibliografía en los que coexisten un tumor del estroma gastrointestinal y la gestación. Se comunica el caso de una paciente que en su primera gestación fue diagnosticada de un tumor del estroma gastrointestinal tras una hemorragia digestiva masiva y el feto murió. Se realizó la resección del tumor y cesárea. Posteriormente se controló por obstetricia, cirugía digestiva y oncología. Los siguientes dos embarazos fueron normales, seis años después del diagnóstico se encuentra asintomática. A pesar de que sean tumores muy raros en el embarazo, es de suma importancia conocer su diagnóstico y tratamiento multidisciplinario, al igual que conocer sus factores pronósticos y posibles abordajes terapéuticos.

**Palabras clave:** tumor, estroma, gastrointestinal, gestación, GIST.

### ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors are the commonest stromal tumors of the digestive tract. Even though, the incidence is approximately 10 to 20 cases per million people and year. More than 90% of these tumors take place in patients over 40, and the median age is 63. Its diagnosis during pregnancy is extremely rare. There are less than 10 cases reported in literature about gastrointestinal stromal tumors diagnosed during pregnancy. We describe the case of a patient who was diagnosed of gastrointestinal stromal tumor during her first pregnancy due to massive lower digestive bleeding and the fetus died. She underwent a small bowel resection and cesarean section delivery. Afterwards, she was controlled by obstetricians, digestive surgeons and oncologists. The following two pregnancies were normal, and six years since the diagnosis she is asymptomatic. Even if they are extremely rare tumors during pregnancy, it is very important knowing their diagnosis and multidisciplinary treatment; also very important is knowing their prognostic factors and the different possible treatments.

**Key words:** tumour, stromal, gastrointestinal, pregnancy, GIST.

### RÉSUMÉ

Les tumeurs du stroma gastro-intestinal sont les tumeurs les plus communes du mésenchyme du tube digestif. Même si leur incidence s'estime de manière approximative dans 10 à 20 cas sur chaque million d'habitants par année. Plus de 90% de ces tumeurs se passe chez des patientes de plus de 40 ans, la moyenne d'âge lors du diagnostic est de 63 ans. Leur diagnostic pendant la gestation est réellement rare, il existe moins de dix cas dans la bibliographie dans lesquels coexistaient une tumeur du stroma gastro-intestinal et la gestation. On rapporte le cas d'une patiente qui dans sa première gestation a été diagnostiquée avec une tumeur du stroma gastro-intestinal suivant une hémorragie digestive massive en mourant le fœtus. On a réalisé une résection de la tumeur et césarienne. Postérieurement elle a été contrôlée par obstétrique, chirurgie digestive et oncologie. Les deux grossesses suivantes ont été normales, six ans après le diagnostic, elle se trouve asymptomatique. Malgré la rareté de ces tumeurs dans la grossesse, il est très important de connaître leur diagnostic et traitement multidisciplinaire, de même que connaître leurs facteurs pronostiques et abordages thérapeutiques possibles.

**Mots-clés:** tumeur, stroma, gastro-intestinal, gestation, GIST.

## RESUMO

Os tumores do estroma gastrointestinal são os tumores mais comuns da mesênquima do tubo digestivo. Ainda assim sua incidência se estima em aproximadamente 10 a 20 casos por cada milhão de habitantes ao ano. Mais de 90% desses tumores ocorrem em pacientes com mais de 40 anos. A idade média do diagnóstico é de 63 anos. O diagnóstico durante a gestação é realmente infreqüente, existem menos de dez casos na bibliografia nos que coexiste um tumor do estroma gastrointestinal e na gestação. Comunica-se o caso de uma paciente que em sua primeira gestação foi diagnosticada com um tumor de estroma gastrointestinal trás uma hemorragia digestiva massiva e o feto morreu. Foi realizada uma ressecção do tumor e cesárea. Posteriormente foi controlado por obstetrícia cirúrgica digestiva e oncologia. As duas gestações seguintes foram normais, seis anos depois do diagnóstico se encontra assintomática. Apesar de que são tumores raros na gravidez, é muito importante conhecer o diagnóstico e tratamento multidisciplinário, ao igual que conhecer seus fatores prognósticos e possíveis abordagens terapêuticas.

**Palavras-chave:** tumor, estroma, gastrointestinal, gestação, GIST.

**L**os tumores del estroma gastrointestinal son los tumores más comunes del mesénquima del tubo digestivo.<sup>1</sup> Su incidencia se estima en aproximadamente 10 a 20 casos por cada millón de habitantes al año,<sup>2</sup> aunque otros estudios refieren una incidencia de 20 a 40 casos por cada millón al año.<sup>3</sup>

Más de 90% de estos tumores ocurren en pacientes de más de 40 años, la edad media al diagnóstico es de 63 años; a pesar de esto existen casos en edad pediátrica.

Respecto al género, un estudio refiere un leve predominio en el masculino.<sup>2</sup> No existen diferencias en lo que se refiere a incidencia entre raza, distribución geográfica ni profesión.<sup>2</sup>

La localización más común es el estómago (50-60% de los casos), luego en el intestino delgado (30-40%), colon y recto (5-10%) y esófago (5%); mucho menos frecuente es en el mesenterio, retroperitoneo, omento; incluso existen casos alejados del tubo digestivo.<sup>1</sup>

Debido a la distribución por edad de los tumores del estroma gastrointestinal, su diagnóstico durante la gesta-

ción es realmente infrecuente, de modo que existen menos de diez casos en la bibliografía en los que confluyen un tumor del estroma gastrointestinal y la gestación; y sólo uno de ellos se ha centrado en la evolución posterior de la paciente desde un punto de vista ginecoobstétrico.<sup>4</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 39 años, que cursaba su primer embarazo. Tuvo control prenatal sin complicaciones: índice de masa corporal de 31, ciclo menstrual 4/28, menarca a los 14 años; serologías de hepatitis, VIH, toxoplasma, sífilis, y rubéola negativas. Dos ecografías obstétricas mostraron una gestación en curso sin alteraciones. No tenía antecedentes familiares de interés.

Acudió al hospital en la semana 25 de gestación por una hemorragia digestiva masiva de menos de una hora de evolución. Los análisis preoperatorios indicaron hemoglobina de 2 g/dL y plaquetas  $7 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Se realizó una ecografía obstétrica donde se observó un feto acorde con la edad gestacional, con movimientos cardíacos fetales ausentes y las asas intestinales muy distendidas.

Se realizó una laparotomía media infraumbilical urgente y se extirpó un tumor exofítico de 15 cm en el íleon distal a 12 cm de la válvula ileocecal. En la misma intervención se realizó una cesárea mediante histerectomía segmentaria transversa y se obtuvo un feto muerto de 720 g de peso.

A los tres días de la intervención la paciente sufrió un cuadro de insuficiencia respiratoria grave, que coincidió con el hallazgo de infiltrados bilaterales en una radiografía de tórax. Se sospechó una embolia de líquido amniótico. Se colocó un filtro de vena cava inferior y en los tres días siguientes la paciente tuvo un cuadro de trombosis venosa profunda de vena iliaca derecha.

\* Médico residente, departamento de Ginecología y Obstetricia.

\*\* Médico especialista, departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario La Paz, Madrid. Profesora de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Autónoma de Madrid.

\*\*\* Médico residente, departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Marcos Javier Cuerva González. San Bernardo 83, 1º pta. 7. 28015, Madrid, España. Correo electrónico: marxichos@hotmail.com

Recibido: julio, 2010. Aprobado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: Cuerva-González MJ, Iacoponi S, De la Calle-Fernández M, Pozo-Kriellinger J. Tumor del estroma gastrointestinal en el embarazo y control posterior. Caso clínico. Ginecol Obstet Mex 2010;78(12):697-702.

El estudio anatomo-patológico reveló un tumor del estroma gastrointestinal de 15 x 12 cm (Figuras 1 y 2). Se realizó un estudio inmunohistoquímico positivo para c-Kit/CD 117, con un índice mitótico < 5/50 HPF y Ki67 < 1% (Figuras 3 y 4).

Tras 22 días desde la intervención, la paciente se encontraba estable y con buen estado general y fue dada de alta, con controles por los servicios de oncología, cirugía digestiva y ginecología y obstetricia.

Una vez pasados seis meses desde la resección del tumor, el equipo de oncología le realizó una revisión sin hallazgos, y se realizó un PET-TC que no reveló ningún foco que hiciera sospechar metástasis o recurrencia tumoral. Con esta prueba la paciente reiteró su deseo

genésico y acudió nuevamente a nuestro servicio de Ginecología y Obstetricia para atenderse en la división de esterilidad.

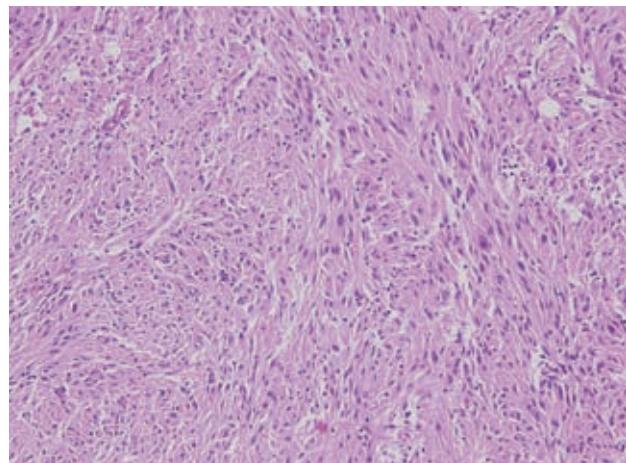
A los dos años, ya con 41 años, la paciente continuaba con su seguimiento multidisciplinario y seguía en tratamiento con acenocumarol. Acudió a una clínica privada para realizarse técnicas de reproducción asistida. Mediante fecundación *in vitro* logró la gestación, que se controló en nuestro centro. La gestación se controló como gestación de alto riesgo, en tratamiento con enoxaparina 40 mg/12 h desde el principio y discurrió sin complicaciones. Se decidió la resolución del embarazo en la semana 38 mediante cesárea por deseo materno y se obtuvo un recién nacido masculino vivo de 3,200 gramos.



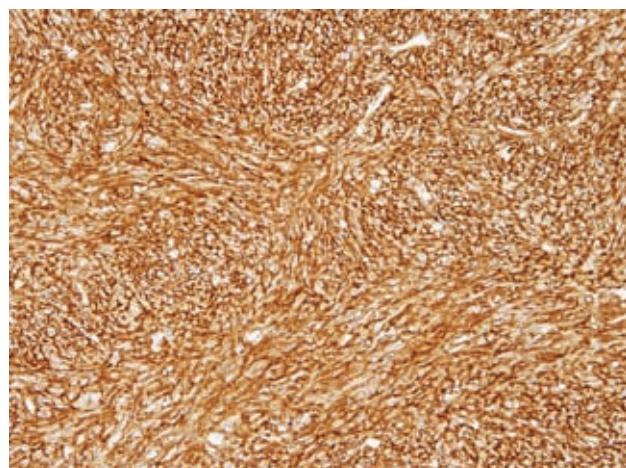
**Figura 1.** Tumor del estroma gastrointestinal.



**Figura 2.** Tumor del estroma gastrointestinal.



**Figura 3.** Tinción de hematoxilina-eosina, 20x.



**Figura 4.** Tinción con marcador inmunohistoquímico CD117, 20x.

Con 43 años de edad (cuatro años después de la intervención) la paciente quedó nuevamente embarazada, en esta ocasión espontáneamente; se realizó un control de la gestación similar al previo. Nuevamente se decidió la resolución del embarazo mediante cesárea a las 38 semanas y se obtuvo en esa ocasión un recién nacido femenino vivo de 3,050 gramos. Se realizó la ligadura de trompas en la misma intervención tras consentimiento informado materno.

Seis años después de la intervención la paciente continúa asintomática, con pruebas de imagen negativas y seguimiento anual por el servicio de oncología. Sus dos hijos no padecen enfermedades relevantes.

## DISCUSIÓN

En la bibliografía son muy escasos los casos clínicos de tumores del aparato digestivo durante el embarazo, mucho menos de tumores del estroma gastrointestinal. Se han encontrado menos de diez casos durante el embarazo.

Estos tumores ocurren habitualmente en pacientes de más de 40 años. Pueden afectar las distintas partes del aparato digestivo; la localización más común es el estómago (50-60% de los casos), seguida del intestino delgado (30-40%).<sup>1</sup> En general, se considera que el tamaño de estos tumores varía mucho, debido a que con frecuencia tardan en producir síntomas, se describen tumores del estroma gastrointestinal desde milimétricos hasta mayores de 30 cm; la media en el diagnóstico se sitúa entre 5 y 8 cm.<sup>5</sup>

Una vez que aparecen los síntomas, su presentación es muy errática. La bibliografía refiere que sólo 70% desarrolla síntomas, 20% es asintomático y 10% se detecta en la autopsia.<sup>2</sup> La hemorragia intestinal es la presentación clínica más común, se produce como consecuencia de la erosión del lumen del tubo gastrointestinal, y suele aparecer como un cuadro de abdomen agudo. En ocasiones, la hemorragia únicamente tiene lugar hacia la luz del tubo digestivo, en estos casos la anemia, la melena o la hematemesis (dependiendo de la localización del tumor y de su tamaño) alertan acerca de un posible cuadro tumoral.<sup>5</sup>

Los síntomas de estos tumores, cuando afectan al intestino delgado, son poco significativos, habitualmente implican un retraso de seis meses desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.<sup>5</sup> El cuadro se compone de náuseas, vómitos, malestar abdominal y falta de apetito; cuadro que perfectamente puede confundirse con los sínto-

mas comunes de un embarazo.<sup>5</sup> La posible pérdida de peso puede hacernos sospechar el origen tumoral del cuadro, para así evitar realizar el diagnóstico cuando el tumor ya se haya manifestado a través de un cuadro hemorrágico, ya sea hacia la cavidad o el peritoneo.

El proceso diagnóstico incluye muchas pruebas de imagen como la TC, pruebas de imagen con bario, angiografía, etcétera; aunque ninguna de estas pruebas puede asegurar el diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal. Realizar una biopsia percutánea está totalmente contraindicado por el riesgo de rotura y diseminación tumoral.<sup>5</sup> Por tanto, el diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal habitualmente se realiza después de obtener la pieza quirúrgica.

Macroscópicamente hay un crecimiento exofítico, que se traduce en la visión por laparotomía de una masa que desplaza los órganos adyacentes proveniente del tubo digestivo. En 50% de los casos se observa ulceración de la mucosa en la pieza quirúrgica.<sup>6</sup> Microscópicamente destaca el papel del marcador inmunohistoquímico CD117 o KIT<sup>7</sup> hallado en al menos 95% de los tumores del estroma gastrointestinal; se trata de un factor de crecimiento transmembrana con actividad tirosina cinasa.<sup>8</sup> Otros marcadores inmunohistoquímicos destacables en estos tumores son el CD34 (en 60-70% de los tumores del estroma gastrointestinal), la SMA (actina de músculo liso en 30-40%) y la proteína S-100 (en sólo 5%).<sup>8</sup>

En cuanto al pronóstico es difícil predecir si algún tumor del estroma gastrointestinal va o no a recurrir tras una resección completa. De hecho, las tasas de supervivencia en general tras la cirugía en este tipo de tumores varían de 28 a 65% a los cinco años.<sup>3</sup> La causa principal de mal pronóstico es la recurrencia de la enfermedad, ya que una vez diagnosticada, la supervivencia media se sitúa entre 9 y 20 meses.<sup>3</sup> Todo esto se debe a que en el momento del diagnóstico la neoplasia ya se encuentra diseminada en 20-40% de los casos. La diseminación es fundamentalmente intra-abdominal o hepática y prácticamente no ocurre por vía linfática, por lo que no es necesario realizar linfadenectomía en las intervenciones.

Se han identificado distintas variables para tratar de identificar el comportamiento clínico de los tumores del estroma gastrointestinal. Destacan tres factores como los principales en cuanto a la predicción del riesgo de recurrencia del tumor, una vez resecado: el índice mitótico, la localización del tumor y el tamaño.<sup>8</sup>

El índice mitótico sobresale como el predictor de riesgo más importante, se le atribuye un índice de riesgo para recurrencia de 14.6 cuando es mayor o igual a 5 mitosis por cada 50 campos a gran aumento ( $> 5/50$  HPF). Respecto a la localización, tras la resección, tienen mayor riesgo de recurrencia los localizados en el intestino delgado que los situados en el estómago (índice de riesgo de 3.3). Acerca del tamaño, se les atribuye un riesgo de recurrencia de 2.5 a los mayores de 10 cm. Con estos factores pronósticos principales se han propuesto varias clasificaciones, de las que destaca la de Fletcher (Cuadro 1).<sup>9</sup>

**Cuadro 1.** Riesgo de recurrencia de tumor del estroma gastrointestinal

Riesgo	Tamaño	Índice mitótico
Muy bajo	< 2 cm	< 5/50 HPF
Bajo	2-5 cm	< 5/50 HPF
Intermedio	< 5 cm	6-10/50 HPF
	5-10 cm	< 5/50 HPF
Alto	> 10 cm	Cualquier índice
	Cualquier tamaño	> 10/50 HPF
	> 5 cm	> 5/50 HPF

HPF: High Power Field, Campo Alto Aumento.

Adaptado de Fletcher, 2002.<sup>9</sup>

Existen también otros factores pronósticos de menor importancia como: la rotura o no del tumor durante la resección quirúrgica, la proliferación celular estimada inmunohistoquímicamente con el Ki67, el índice de aneuploidías. Recientemente se valora la expresión de la telomerasa como factor de mal pronóstico.<sup>8</sup>

En lo que se refiere al tratamiento, la cirugía es aún la única técnica con posibilidades curativas. Las técnicas principales son la resección en cuña a nivel del estómago o la resección segmentaria a nivel intestinal.

Es muy importante evitar la rotura del tumor durante su resección para minimizar el riesgo de implantes. La linfadenectomía no es necesaria a no ser que las cadenas ganglionares locoregionales muestren adenopatías macroscópicas.

La quimioterapia convencional obtiene resultados muy pobres, con una tasa de respuestas en torno a 5%;<sup>8</sup> Debido a la localización de estos tumores la radioterapia no es una opción, ya que no pueden administrarse dosis altas, ni bien focalizadas en el aparato digestivo.

La aproximación terapéutica que supuso una revolución en los tumores del estroma gastrointestinal fue el imatinib mesilato, que es un inhibidor selectivo de las tirosincinasas. Hasta 80% de los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal avanzados responden al imatinib.<sup>8</sup> El imatinib se usa como tratamiento neoadyuvante en tumores recurrentes inoperables, y cada vez más como coadyuvante tras cirugía de tumores del estroma gastrointestinal con factores de mal pronóstico, debido al índice mitótico o al tamaño tumoral.

En lo que respecta al embarazo, existen menos de diez casos en la bibliografía en los que se describe un tumor del estroma gastrointestinal durante la gestación,<sup>4,10</sup> se desconoce si los cambios que acontecen durante la gestación influyen en el tumor. La posibilidad de metástasis al feto o al útero de este tumor también se desconoce.<sup>4</sup> El tratamiento recomendado sería el mismo que en la mujer no embarazada respecto al procedimiento quirúrgico; sin embargo, no existe ningún estudio acerca de la posibilidad de administrar imatinib durante la gestación, por lo que su uso debería limitarse a cuando fuese estrictamente necesario.

Otro problema que plantea este caso es el deseo genético de la paciente. El riesgo de recurrencia tras la resección de un tumor del estroma gastrointestinal nunca es nulo, y su comportamiento es a menudo impredecible.<sup>8</sup>

El tumor de la paciente de esta comunicación poseía dos factores de riesgo de recurrencia (tamaño  $> 10$  cm y localización en el intestino delgado (ileon) y según clasificaciones aceptadas, como la de Fletcher,<sup>9</sup> sólo por el tamaño se hubiera clasificado como de muy alto riesgo respecto al pronóstico. En este caso, la paciente decidió lograr la gestación a través de un centro privado tras dos años de pruebas de imagen negativas (incluido un PET-TC negativo a los seis meses de la resección), y nuevamente quedó embarazada a los cuatro años. La única experiencia similar en la bibliografía<sup>4</sup> sufrió una recurrencia de la enfermedad a los seis años. Por fortuna, nuestra paciente se encuentra actualmente asintomática, seis años después del diagnóstico.

Como conclusión, el diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal durante la gestación es realmente infrecuente. Los síntomas son vagos, siempre y cuando no haya complicaciones de tipo hemorrágico; además, la incidencia es realmente baja en la población general,<sup>5</sup> 20 a 40 por cada millón de habitantes al año.<sup>3</sup> Por tanto, la experiencia

con el tratamiento de este tipo de tumores en pacientes obstétricas es escasa, lo que realza la importancia de un abordaje multidisciplinario entre obstetras, oncólogos y cirujanos digestivos y pone de manifiesto la necesidad de aportar estos casos a la bibliografía científica. Así, la atención de múltiples expertos y la bibliografía científica parecen ser el camino para lograr la mejor aproximación terapéutica para estas pacientes.

## REFERENCIAS

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors –definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Archiv* 2001;438(1):1-12.
2. Kim KM, Kang DW, Moon WS, Park JB, et al. Gastrointestinal Stromal Tumor Committee; The Korean Gastrointestinal Pathology Study Group. Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings. *J Korean Med Sci* 2005;20:977-984.
3. Cichoz-Lach H, Kasztelan-Szczerbińska B, Słomka M. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118(4):216-221.
4. Scherjon S, Lam WF, Gelderblom H, Jansen FW. Gastrointestinal stromal tumor in pregnancy: a case report. *Case Report Med* 2009;2009:456402.
5. Stamatakos M, Douzinas E, Stefanaki C, Safioleas P, et al. Gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Oncol* 2009;7:61.
6. Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N, Masafumi O, et al. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol* 2007;13(14):2077-2082.
7. Fernández JA, Parrilla P. Surgical treatment of an advanced GIST the age of imatinib. *Cir Esp* 2009;86(1):3-12.
8. Chaudhry UI, DeMatteo RP. Management of resectable gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(1):79-96, viii.
9. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
10. Lanzafame S, Minutolo V, Caltabiano R, Minutolo O, et al. About a case of GIST occurring during pregnancy with immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor and progesterone receptor. *Pathol Res Pract* 2006;202(2):119-123.