



Tumor del estroma gastrointestinal de alto grado en colon. Reporte de un caso

Javier García Álvarez,* Marisol Vega,* Jorge Torres,* Diego Vázquez Saldaña*

RESUMEN

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) son las neoplasias mesenquimatosas más frecuentes del tracto gastrointestinal. Históricamente, estas lesiones fueron clasificadas como leiomiomas o leiomiosarcomas; sin embargo, el verdadero origen de los GIST es una célula madre mesenquimal pluripotencial, programada para diferenciarse en la célula intersticial de Cajal. Estos avances han conducido a la clasificación de los GIST como una entidad separada de los tumores de músculo liso. Se presenta el caso de un paciente de 50 años con el diagnóstico de un tumor del estroma gastrointestinal del colon con infiltración a yeyuno e íleon, hecho infrecuente en la presentación clínica de esta rara entidad. Se analizan las manifestaciones clínicas, la epidemiología y la importancia de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de estos tumores. Por último, se señala el diagnóstico diferencial y la terapéutica.

Palabras clave: Tumor del estroma gastrointestinal, colon, terapéutica.

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract. Historically, these lesions were classified as leiomyomas or leiomiosarcomas, but the actual cell of origin of GISTs is a pluripotential mesenchymal stem cell programmed to differentiate into the interstitial cell of Cajal. These advances have led to the classification of GISTs as an entity separate from smooth muscle tumors. The case of 50-year-old male patient with the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor of the colon with infiltration jejunum and ileum is presented. The clinical manifestations, epidemiology and immunohistochemical diagnostic features are discussed. Finally, differential diagnosis and therapeutics are exposed.

Key words: Gastrointestinal stromal tumor, colon, therapeutics.

INTRODUCCIÓN

El tumor del estroma gastrointestinal (GIST) es el tumor mesenquimatoso más común del tracto gastrointestinal (GI), probablemente derivado de las células intersticiales de Cajal (ICC);^{1,3,4,11} se asocia con mutaciones del gen KIT o PDGFRA.^{5,7,11} Además, otros eventos genéticos son implicados en la tumorogénesis de GIST. Aberraciones citogenéticas asociadas con estos tumores descritas hasta el momento incluyen la pérdida de 1p, 13q, 14q, 15q, o la pérdida de la heterocigosisidad de 22q, desequilibrios cromosómicos y nucleares, inestabilidad mitocondrial. Aberraciones de genética molecular incluyen la pérdida de heterocigosidad de p16 (INK4a) y p14 (ARF), la metilación de p15 (INK4B),

pérdida homocigota del gen de la Hox11L1, y amplificación de cMYC, MDM2, EGFR1 y CCND1.^{7,9,10,15}

Las mutaciones genéticas de KIT o PDGFRA son específicas en el GIST, ya que las aberraciones a este nivel no sólo se correlacionan con la morfología de las células específicas, fenotipo histológico, metástasis y pronóstico, también son los objetivos de la terapia con imatinib y otros agentes. Por otra parte, las mutaciones específicas en el KIT y PDGFR parecen conducir a la sensibilidad diferencial de drogas y puede en el futuro guiar la selección de los inhibidores de la tirosina quinasa. La activación del receptor de la tirosina quinasa implica una vía de transducción de señal, de cuyos componentes (MAPK, AKT, PI3K, mTOR y RAS) son también los posibles objetivos de la inhibición. Un nuevo paradigma en la clasificación la integración de la clínica estándar y de criterios patológicos con aberraciones moleculares, puede permitir el pronóstico y el tratamiento personalizado.^{11,13,15}

* Servicio de Cirugía General, Hospital Juárez de México.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global de GIST se estima aproximadamente en uno a dos por cada 100,000 personas por año.⁶ La posibilidad de malignidad es de 20-30%. Más de 90% de GIST se presenta en adultos mayores de 40 años, en una media de edad de 63 años. Sin embargo, se han reportado casos en todas las edades, incluidos niños. La incidencia entre los sexos es la misma; aunque un estudio reportó que hay un ligero predominio en hombres.

La localización más común de GIST es el estómago (50-60%) y el intestino delgado (30-40%). De 5-10% de GIST se presenta en el colon y el recto, y 5%, en el esófago. Otros lugares menos comunes son los que están fuera del tracto gastrointestinal, como el mesenterio, retroperitoneo y el omento. Sin embargo, se han reportado casos raros en la vesícula biliar, páncreas, hígado y la vejiga urinaria. En casos en los que el GIST se produce fuera del tubo digestivo se conoce como extra-gastrointestinal (EGIST).^{2,6,13}

DIAGNÓSTICO

Con frecuencia, se encuentra de manera incidental; pueden presentarse como una masa abdominal palpable, con hemorragia en el tracto gastrointestinal, ruptura y perforación en el peritoneo. El diagnóstico de GIST se hace a menudo sólo después de la laparotomía y el examen patológico formal.^{6,17,18,19} Debido a la rareza de este tumor, a menudo no se sospecha antes de la cirugía. La presentación clínica de GIST es muy variable.

En un estudio de población, aproximadamente 70% de los pacientes con GIST eran sintomáticos; 20%, asintomáticos y 10% se detectaron en la autopsia. Los GIST que causaron síntomas eran mayores a 6 cm frente a 2 cm para los GIST asintomáticos y 1.5 cm para los GIST detectados en autopsia. GIST asintomáticos a menudo se encuentran en la exploración física, radiología, endoscopia o laparotomía. Los síntomas se relacionan comúnmente con el efecto de masa o sangrado. Los GIST pueden crecer mucho antes de producir los síntomas, ya que tienden a desplazar a las estructuras adyacentes sin invasión. Los tumores grandes posibilitan malestar abdominal vago, dolor, sensación de saciedad precoz o el aumento de la circunferencia del abdomen. Cuando GIST erosionan el lumen del tracto gastrointestinal, pueden inducir una hemorragia importante y consecuentemente anemia.⁴

Para el tratamiento de la enfermedad primaria en pacientes con GIST localizado, la cirugía representa la única posibilidad de curación.^{12,16,20} La resección quirúrgica suele llevar poca morbilidad para la mayoría de los tumores

de menos de 10 cm que se limitan al estómago o al intestino, la cirugía extensa no suele ser necesaria. La extirpación del GIST normalmente se realiza con una resección en cuña del estómago o una resección segmentaria del intestino delgado. Todos los esfuerzos deben ser adoptados para garantizar márgenes negativos, ya que amplios márgenes no han demostrado ser beneficiosos.

Como rara vez los GIST producen metástasis a los ganglios linfáticos, la linfadenectomía no es indicada habitualmente. Los GIST suelen desplazar a los tejidos adyacentes sin infiltración de ellos, generalmente se desplazan fuera de las estructuras circundantes. Cuando se encuentran adheridos a órganos adyacentes se realiza resección en bloque. De forma especial los GIST son suaves y de consistencia friable. Debe evitarse la rotura intraoperatoria, lo que aumenta el riesgo de recurrencia. Mientras que la resección laparoscópica de los pequeños GIST puede ser técnicamente posible, sólo cuando no se incrementa la posibilidad de ruptura del tumor. Cuando los márgenes quirúrgicos son microscópicamente positivos en la revisión patológica, el manejo ulterior depende de que el cirujano considere que el margen es realmente positivo o es un artefacto de la transformación de tejidos, si el área de márgenes positivos se identifica en el transoperatorio, se amplía la resección si es factible.^{3,5,14}

El uso de imatinib como terapia adyuvante después de completar la resección de GIST primario es objeto de evaluación;^{7,11} debe ser considerado experimentalmente y los médicos deberían ser alentados a inscribir pacientes en ensayos clínicos. Mientras que los inhibidores de la tirosina quinasa han mejorado la supervivencia de GIST avanzados, la respuesta completa es rara. Además, ahora está claro que la mayoría de los pacientes que inicialmente se han beneficiado con inhibidores de la tirosina quinasa finalmente se vuelven resistentes, con un tiempo medio de progresión.^{7,11,15}

Las respuestas de los pacientes a imatinib en GIST dependen de la presencia y localización genómica de las mutaciones KIT. Además, la utilización de tratamiento con imatinib neoadyuvante con o sin tratamiento adyuvante ayudaría en el control de la enfermedad de micrometástasis, ya que los GIST tienden a extenderse.¹¹

La rápida aplicación de imatinib en el tratamiento de GIST metastásico anuncia el comienzo de la terapia dirigida para neoplasias malignas sólidas.²¹ El tamaño y número de mitosis por 50 CGA constituyen los criterios para clasificar a los GIST en función del riesgo de agresividad, pero también la localización extragástrica, la presencia de necrosis tumoral, el tipo histológico diferente al fusiforme, la ausencia de marcadores inmunohistoquímicos como CD 117 y CD 34 y la expresión de diferentes reguladores



del ciclo celular, son más frecuentes en tumores con comportamiento maligno.

Debido al amplio diagnóstico diferencial histológico de los GISTs, su confirmación se apoya, principalmente, en técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular; la piedra angular para el diagnóstico es la expresión mayoritaria de c-kit (CD117). Aproximadamente 95% de los GIST son c-kit positivos, mientras que 60-70% son positivos para CD3; 30-40% son positivos para actina; 5% para proteína S-100, y 1-2% son positivos para desmina o queratina.^{8,9}

Recientemente, se ha descrito la utilidad de la proteína quinasa Ctheta (PKC theta) como marcador inmunohistoquímico, mostrando su utilidad especialmente en GIST negativos para CD 117. Los GIST exhiben tres patrones histológicos fundamentales: Fusiforme (70%), epitelioide (20%) y mixto (10%). Los GIST c-kit negativo son frecuentemente de tipo epitelioide y localizados en epiplón y mesenterio. Se ha reportado que el tipo histológico podría tener valor pronóstico, teniendo el patrón fusiforme una mejor expectativa de vida.^{10,12}

Los criterios para catalogar un GIST como benigno o maligno, han sido motivo de controversia, prefiriendo algunos autores reemplazarlos por el término "riesgo de comportamiento maligno". El tamaño del tumor primario (> 3 cm) y el grado de actividad mitótica (> 25 mitosis por campo de mayor aumento) representan los parámetros más aceptados como predictores de riesgo de comportamiento maligno, con desarrollo de metástasis o recurrencia local. Más de 50% de los GIST de alto riesgo cursan con recurrencia o metástasis dentro de un plazo de 10 años, mientras que los tumores de bajo riesgo rara vez tienen progresión de la enfermedad ($< 5\%$). El sitio de origen también ha sido planteado como factor pronóstico adicional, teniendo los GIST gástricos mejor resultado en el tratamiento que los de intestino delgado u otra localización.²²

El tratamiento indicado es la resección quirúrgica completa. No es necesaria la linfadenectomía ya que no suele existir invasión ganglionar. La resección completa supone que el paciente esté libre de enfermedad a los dos años en 67% y a los cinco años en 34 a 60%.¹⁸

El mesilato de imitanib es un inhibidor potente y selectivo de la tirosina quinasa KIT y del receptor PDGFRa.¹³ Está indicado en la leucemia mieloide crónica y en GIST irresecables o metastásicos KIT (CD 117) positivos, ha mejorado la evolución de los pacientes, deteniendo la progresión de la enfermedad entre 44 y 50% de los casos durante dos años y aumentando la supervivencia que puede ser de 85% al año y de 69-78% a los dos años de tratamiento. La dosis recomendada es 400 mg al día y se debe mantener de por vida o hasta que haya progresión en el tratamiento. Puede haber resistencia al inicio del tratamiento

o una vez obtenida una respuesta, debido a la aparición de otras mutaciones. Esta resistencia puede tratarse incrementando al doble la dosis de imatinib y en un futuro próximo con otros inhibidores de la tirosina quinasa como el sumitinib.²¹

Sin embargo, el tiempo ha demostrado las limitaciones de tratamiento de GIST con este único agente. En el diagnóstico, la mayoría de los GIST son susceptibles de resección quirúrgica, la cual aún es la única oportunidad de curación. Las investigaciones futuras y en curso, delinean formas más eficaces que se integren a la cirugía y la terapia dirigida para reducir la recidiva después de la resección de la enfermedad primaria y prolongar la supervivencia en la enfermedad metastásica. Las lecciones aprendidas en GIST probablemente serán relevantes para el futuro uso de los factores moleculares en terapia para otros cánceres.^{5,7}

REPORTE DE CASO

Hombre de 50 años. Antecedentes patológicos de artritis gótica de un año de diagnóstico en tratamiento con AINES ocasional, con cuadro clínico de tres meses de evolución caracterizado por dolor abdominal opresivo, difuso, de moderada intensidad sin predominio de horario, sin exacerbantes o atenuantes, acompañado de astenia, adinamia, hiporexia y mal estado general; evacuaciones melénicas abundantes, fétidas; palidez generalizada de tegumentos, el paciente negó hematemesis y rectorragia

Se realizaron laboratorios, los resultados reportados fueron: Hb 5.2 g/dL, Hto 17.5 fl, plaquetas 700, albumina 3.2, sin demostrar ninguna otra alteración posteriormente. Panendoscopia, la cual reportó esófago sin alteraciones, estómago sin alteraciones; a la retroversión hiato abierto, duodeno de aspecto normal. A los tres días posteriores se realizó colonoscopia con límites dentro de lo normal; la tomografía computada abdominal reportó en colon ascendente engrosamiento en su pared hasta 36 mm, el cual reforzó administración de medio de contraste (54 UH) que condiciona estenosis parcial y paso filiforme del medio de contraste, así como dilatación de íleon pre-estenótica con contenido heterogéneo por la presencia de nivel hidroáereo sin crecimientos ganglionares en retro peritoneo hueco pélvico, región inguinal retrocrural para aórtica, hiliar renal, tumoración en colon.

Se decide realizar laparoscopia diagnóstica, con conversión a laparotomía exploradora, encontrando tumoración en colon ascendente que involucra válvula ileocecal, yeyuno e íleon. Se realiza hemicolectomía derecha, resección intestinal (yeyuno) con anastomosis latero-lateral y resección intestinal (íleon) con anastomosis latero-lateral (íleo-

transverso anastomosis). El estudio histopatológico reportó tumor de estroma gastrointestinal de alto riesgo (16 cm) ulcerado y perforado, bordes quirúrgicos de yeyuno y borde proximal de colon negativo para neoplasia 3/3 de ganglios linfáticos con hiperplasia mixta. La inmunohistoquímica fue positiva para Vimentina, KIT (CD 117 p), Actina muscular liso, positivo focal P-S 100 Negativo, CD34 Negativo.

CONCLUSIÓN

La característica clínica más frecuente en los pacientes con GIST gástrico es la hemorragia digestiva que se manifiesta como melena o hematemesis en 40-66% de los casos, la frecuencia de hemorragia aumenta a medida que el tumor aumenta de tamaño y se ulcera, en colon e intestino delgado es la presencia de masa tumoral.

La edad de presentación habitual de los GIST varía entre los 50 y 60 años con un leve predominio masculino, características que compartió el paciente. El pronóstico final depende, principalmente, del recuento mitótico y de la completa resección del tumor. La resección curativa tiene una supervivencia de entre 63-92% a cinco años. Los estudios de imagen como la ecografía y, principalmente la tomografía computada abdominal, permiten sospechar de la presencia de un GIST; sin embargo, estos estudios pueden no ser concluyentes. En el caso presentado, el estudio por imágenes no permitió establecer el origen del tumor. La endoscopia alta tampoco es útil en el diagnóstico de GIST y sólo la presencia de una masa submucosa puede llevar a la sospecha de este tumor.

REFERENCIAS

1. World J Gastroenterol 2009; 15(16): 2027-203.
2. Stamatakos M. Gastrointestinal stromal tumor. World J Surg Oncol 2009; 7: 61. Doi: 10.1186/1477-7819-7-61.
3. Jason S, Gold MD, Ronald P. Combined surgical and molecular therapy. The gastrointestinal stromal tumor model. Ann Surg 2006; 244(2).
4. Schmieder M. Expression differentiates high-risk. Gastrointestinal stromal tumor and predicts poor outcome. 2008; 10(10): 1154-62.
5. Blackstein ME, Blay JY, Corless C, et al. On behalf of the Canadian Advisory Committee on GIST. Gastrointestinal stromal tumours: Consensus statement on diagnosis and treatment. Can J Gastroenterol 2006; 20(3): 157-63.
6. Ravindra SD. Management of gastrointestinal stromal tumours in the Imatinib era: a surgeon's perspective. World J Surgical Oncol 2008; 6: 77. Doi: 10.1186/1477-7819-6-77.
7. Ronald P, De Matteo MD. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. Ann Surg 2007; 245(3).
8. Papalambros E. Coexistence of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and colorectal adenocarcinoma: A case report. World J Surg Oncol 2007; 5: 96. Doi:10.1186/1477-7819-5-96.
9. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch 2001; 438: 1-12.
10. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sabin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. Am J Surg Pathol 2000; 24: 1339-52.
11. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Int J Surg Pathol 2002; 10: 81-9.
12. Mennige R, Wolters HH, Schulte B, Pelster FW. Segmental resection of the duodenum for gastrointestinal stromal tumor (GIST). World J Surg Oncol 2008; 6: 105. Doi:10.1186/1477-7819-6-105.
13. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. J Clin Oncol 2005; 23: 5357-64.
14. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. Am J Gastroenterol 2005; 100: 162-8.
15. Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. Ann Surg Oncol 2000; 7: 705-12.
16. Kwon SH, Cha HJ, Jung SW, Kim BC, Park JS, Jeong ID, et al. A gastrointestinal stromal tumor of the duodenum masquerading as a pancreatic head tumor. World J Gastroenterol 2007; 13: 3396-9.
17. Jilong Y, Xiaoling D, Alexander JF. Genetic aberrations of gastrointestinal stromal tumors. Cancer 2008; 113(7): 1532-43. Doi:10.1002/cncr.23778.
18. Mahadevan D, Cooke L, Riley C, et al. A novel tyrosine kinase switch is a mechanism of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. Oncogene 2007; 26: 3909-19 [PubMed: 17325667].
19. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: A study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). J Clin Oncol 2005; 23: 6190-8.
20. Tarn C, Godwin AK. The molecular pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. Clin Colorectal Cancer 2006; 6(Suppl.): S7-S17 [PubMed: 17101067].



21. Fernández A, Aparicio J. Imatinib and gastrointestinal stromal tumor (GIST): a selective targeted therapy. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 723-9.
22. Tarn C, Godwin A. Molecular research directions in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 473-86.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Javier García Álvarez
Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 5160.
Magdalena de las Salinas
Del. Gustavo A. Madero
C. P. 07760, México D. F. Tel.: 5778-6077
Correo electrónico: javigar86@gmail.com