

Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) como tumor anexial

César Alí Orozco-Cervantes,* Carlos Cruz-Rubín,*
Javier García-Álvarez,** José de Jesús Gutiérrez-Baños*

RESUMEN

Introducción. El término tumor del estroma gastrointestinal (GIST) se introdujo por Mazur y Clark para designar a los tumores no epiteliales del tubo digestivo carentes de rasgos estructurales de músculo liso y de características inmunohistoquímicas de célula de Schwann. Representan 1% de todas las neoplasias del tracto gastrointestinal; la más común es de origen mesenquimatoso con una incidencia de 10-20 casos por millón, entre los 40 y 60 años sin predilección de género. Anteriormente eran clasificados como tumores de músculo liso, schwannomas o neurofibromas; actualmente, por medio de inmunohistoquímica se detectan marcadores como el receptor para el factor de crecimiento de la tirosina cinasa (CD117) en 100% de los casos y CD34 en 70%, además de vimentina, actina, proteína S-100 y desmina para diferenciarlos de los anteriores. **Objetivo.** Reportar la presentación clínica, el proceso diagnóstico y el tratamiento de una probable tumoración ovárica, finalmente diagnosticada como GIST; además de una revisión de la literatura. **Caso clínico.** Femenino de 39 años sin antecedentes de importancia, con cuadro doloroso abdominal opresivo en fosa iliaca izquierda (FII), náusea, fiebre y pérdida de peso. Clínicamente con distensión abdominal, peristalsis abolida, dolor, masa palpable en FII y datos de irritación peritoneal. Tacto vaginal: leucorrea y masa en anexo izquierdo. Leucocitosis, neutrofilia, anemia e hiperglucemia. USG pélvico: tumoración de contenido mixto en FII de 40 x 11 x 34 cm, septada, vascularizada, de probable origen anexial. Intervenido quirúrgicamente; con tumoración de 30 x 355 cm lobulada, dependiente de íleon con compromiso de epiplón, ovarios normales y reporte histopatológico de GIST, CD117, CD34, vimentina y proteína s-100 positivos. **Discusión.** Los GIST se originan por mutaciones de la proteína c-kit o del receptor de crecimiento derivado de plaquetas expresados en las células intersticiales de Cajal ubicadas en los plexos mientéricos, por lo que se pueden localizar en cualquier porción del tubo digestivo, estómago 50-60%, intestino delgado 20-30%, intestino grueso 10%, esófago, epiplón y mesenterio 5%. La mayoría son exofíticos, por lo que dan pocos datos de obstrucción incluso con masas grandes. La sintomatología inespecífica, dependerá de su localización y tamaño, presentándose con mayor frecuencia como hemorragia digestiva, dolor abdominal y masa palpable. La detección de receptor de tirosina cinasa c-kit es crítico en el manejo, ya que los inhibidores de la tirosin cinasa como el imatinib se consideran terapia estándar en enfermedad irresecable o metastásica. La resección quirúrgica es el método terapéutico de elección, sus límites dependerán de la localización del tumor, así como de la afección a estructuras adyacentes. **Conclusión.** Los GIST son tumores raros los cuales implican un dilema diagnóstico, su presentación en intestino delgado distal, colon sigmoide y recto puede ser erróneamente identificadas como cánceres ginecológicos por su comportamiento clínico. Los estudios de imagen y endoscópicos son una guía, pero no marcan una pauta clara para su diagnóstico certero al primer contacto, el diagnóstico final se debe apoyar en la inmunohistoquímica, ya que su pronta identificación y su adecuado manejo influirá en el pronóstico, la calidad de vida y la supervivencia del paciente.

Palabras clave: Tumores no epiteliales del tubo digestivo, tumores pleomórficos, neoplasia mesenquimatosa, tirosin cinasa.

ABSTRACT

The term GIST was introduced by Mazur and Clark to designate tumors gut epithelial structural features devoid of smooth muscle and immunohistochemical characteristics of Schwann cell. Represent 1% of all gastrointestinal tract tumors and are the most common mesenchymal origin with an incidence of 10-20 cases per million, between 40 and 60 years without gender predilection. Previously classified as smooth muscle tumors, schwannomas or neurofibromas, currently using immunohistochemical markers are detected as the receptor for growth factor tyrosine kinase (CD117) in 100% of cases and CD34 in 70%, and vimentin, actin, S-100 protein and desmin to distinguish them from above.

Key words: Epithelial tumors of the gastrointestinal tract, pleomorphic tumors, mesenchymal neoplasm, tyrosine kinase.

* Médico residente de Cirugía General, Hospital Juárez de México.
** Jefe del Servicio de Cirugía General, Hospital Juárez de México.



INTRODUCCIÓN

El término tumor del estroma gastrointestinal (GIST) se introdujo por Mazur y Clark para designar a los tumores no epiteliales del tubo digestivo carentes de rasgos estructurales de músculo liso y de características inmunohistoquímicas de célula de Schwann.¹ Representan la neoplasia más común de origen mesenquimatoso del tracto gastrointestinal y hasta 1% de todas las neoplasias del tubo digestivo; presenta una incidencia de 10-20 casos por millón, se presentan comúnmente entre los 40 y 60 años sin predilección de género.²

Son tumores pleomórficos de células fusiformes o epiteloides, originados de las células intersticiales de Cajal que representan el marcapasos intestinal, ubicadas en los plexos mientéricos de la pared gastrointestinal, o bien, de una célula troncal más primitiva, conocidas como *stem cells* o *stem cells*, de la cual derivan las células de Cajal y las células de músculo liso.³ Por lo tanto, se pueden localizar en cualquier parte del tracto gastrointestinal; con mayor frecuencia en estómago, intestino delgado, colon y recto, y menos de 1% en esófago.⁴

Anteriormente eran confundidos con leiomiomas, leiomioblastomas, leiomiomas, schwannomas o neurofibromas, actualmente por medio de la ayuda de la inmunohistoquímica se detectan marcadores específicos como el receptor para el factor de crecimiento de tirosin cinasa (CD117), expresado en 100% de los casos, CD34 en 70% y otras sustancias como la vimentina, la actina, la proteína S-100 y la desmina, para diferenciarlos de los anteriores.⁵⁻⁷

Los GIST son expresiones de una mutación funcional del protooncogen c-kit (proteína CD117 KIT) que codifica un receptor de membrana de tirosin cinasa, que sirve como receptor transmembrana para el factor de células madre. Mutaciones similares se identificaron en el receptor para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA) gen expresado en algunos casos de GISTs.⁸ Mutaciones específicas en KIT y PDGFRA se asocian a ciertos fenotipos que influyen en el sitio de presentación a nivel intestinal (estómago o intestino delgado).⁹ Sin embargo, no todos los GIST albergan mutaciones en el KIT y PDGFRA, aproximadamente de 10 a 15% de los GIST carecen de ambas mutaciones.^{9,10}

La expresión de KIT es necesaria para la diferenciación y proliferación de células precursoras hacia células intersticiales de Cajal. Esta mutación provoca una serie de cambios estructurales en el receptor que determinan una activación del dominio con actividad quinasa de KIT y fosforilación de numerosas proteínas. El resultado final de la activación es la génesis de una serie de señales que actúan sobre procesos cruciales en la tumorigénesis como

proliferación celular, adhesión, apoptosis y diferenciación.¹¹

La única modalidad terapéutica con potencial curativo para GIST es la resección quirúrgica completa. El desarrollo de un inhibidor de la tirosina cinasa imatinib, fármaco comercializado inicialmente para la leucemia mieloide crónica, ha demostrado una eficacia notable para el control de la enfermedad no resecable o metastásica, proporcionando una mejor supervivencia para los pacientes.¹²

Encontrar una masa anexial es una situación común, la literatura publicada sobre los GIST en pacientes que presentan una masa pélvica es nula en México, por lo que el objetivo de este artículo es reportar la presentación clínica, el proceso diagnóstico y el tratamiento de una probable tumoración ovárica, finalmente diagnosticada como GIST, además de una revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

Se presentó en el Servicio de Urgencias femenino de 39 años de edad sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual. Menarca a los 12 años, 28 x 8 días; eumenorreica. Inicio de vida sexual activa a los 19 años con presencia de DIU desde cinco años previos. Gesta II. Partos II. Debutando con dolor abdominal de siete días de evolución, intermitente, de tipo opresivo, de intensidad 9 de 10 en escala análoga del dolor, generalizado de predominio en fosa iliaca izquierda (FII), sin fenómenos exacerbantes ni atenuantes, acompañada de náusea sin llegar al vómito, fiebre de 38.0 °C y pérdida de peso, además de leucorrea sin otra sintomatología.

A la exploración física con taquicardia, afebril, polipneica y normotensa, presentando distensión abdominal, peristalsis abolida, dolor abdominal generalizado con predominio en FII, con rigidez muscular involuntaria, signo de Von blumberg presente, masa palpable en FII, sólida, fija a planos profundos, de bordes regulares, elíptica de 25 x 10 cm. Tacto vaginal: leucorrea, con abombamiento de fondo de saco posterior izquierdo, por probable masa en anexo izquierdo. Leucocitosis: neutrofilia, anemia e hiperglucemia. Ca125: 100.2 µ/mL, alfa feto proteína: 0.54 ng-7 mL, Ca19-9 14.76 ng/mL, HGC B: 0.12 mUI/mL.

USG pélvico: tumoración de contornos bien definidos y lobulados hacia FII e hipocondrio izquierdo con dimensiones aproximadas de 40 x 11 x 34 cm, con presencia de ecogenicidad líquida con 29 unidades al histograma, además de septos en región pélvica con ecogenicidad de 41 unidades; otra tumoración en su borde superior dependiente de la anterior de 12 x 9 x 10 mm con ecos mixtos unida por zona de fibrosis a la anterior con volumen de 366 cc de características quísticas, útero lateralizado a la derecha, ovarios no valorables sin líquido libre en fondos de saco o

correderas, resto normal. Radiografía de abdomen: tumoración probablemente mixta de predominio líquido que ocupaba la excavación pélvica y la cavidad abdominal, niveles hidroaéreos que sugerían datos de oclusión intestinal.

La paciente se trasladó a Laparotomía Exploradora por quiste de ovario izquierdo probablemente maligno más absceso pélvico, identificando tumor dependiente de íleon de 30 x 35 cm, lobulado, vascularizado con lóbulo izquierdo abscedado, con adherencias a asas intestinales, pared, epiplón, ovario y fimbria derecha, ovario izquierdo normal, hígado normal, sin adenopatías ni implantes a ningún nivel realizando resección intestinal de 40 cm a 1.4 m de la válvula ileocecal, entero-enteroanastomosis término-terminal y omentectomía.

Reporte de patología: tumor del estroma gastrointestinal (íleon) de 31 cm, maligno. CD117, CD34, vimentina y proteína s-100 positivos. La paciente presentó buena evolución a su décimo primer día posquirúrgico, tolerando la vía oral. Sin complicaciones aparentes se egresó para su seguimiento en Oncología; sin embargo, no se presentó y se perdió seguimiento.

DISCUSIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal son tumores raros; sin embargo, representan el sarcoma más común del tubo digestivo e implican un dilema diagnóstico. El principal desafío consiste en diferenciar los GIST de otros tumores mesenquimatosos como los de músculo liso, leiomioma o leiomiosarcoma, tumores neurogénicos, como schwannoma o neurofibrosarcoma o de otros tumores como lipomas, liposarcomas, tumor carcinoide, fibromas o tumor desmoide.^{3,13}

En el estudio de una masa pélvica el paso crucial consiste en discernir si se trata de una masa anexial o no anexial, la posibilidad de encontrar un GIST siempre se debe considerar, especialmente porque los GIST son generalmente difíciles de distinguir clínica y radiológicamente de todos los tumores inclusive los ginecológicos.

Se reporta una incidencia mundial de 10-20 casos por millón de habitantes cada año; no obstante, ha aumentado desde 1990 como resultado de una mayor conciencia en este tipo de tumores, culminados en diagnósticos apropiados con la ayuda y avance de la inmunohistoquímica.¹⁴

En México la edad media de presentación en series de casos es de 61 años, similar a la reportada en la literatura mundial.¹⁵ El GIST es poco frecuente en niños y adultos jóvenes, se presenta con mayor frecuencia a partir de los 40 años, las presentaciones tempranas se asocian a mutaciones familiares en el c-Kit. En nuestro caso la edad de la

paciente fue de 39 años. Las manifestaciones más comunes que se presentan en series mexicanas van desde pequeños nódulos asintomáticos encontrados accidentalmente hasta la hemorragia gastrointestinal, náuseas, vómitos y dolor abdominal, pudiendo presentar sintomatología oclusiva por compresión de otros órganos adyacentes, ya que la característica de crecimiento más frecuente es exofítica, como se presentó en nuestro caso, coincidiendo con lo reportado en la literatura.¹⁶

A nivel mundial no existe predominancia en el género, Alvarado-Cabrero y cols., en su análisis univariado en México, encontraron al sexo femenino como factor pronóstico, presentando bajo índice mitótico y tamaño tumoral < 10 cm como marcadores clinicopatológicos de buen pronóstico en relación con la sobrevida global, así como de sobrevida libre de enfermedad, agregándose como factor pronóstico favorable para estas últimas la ausencia de necrosis significativa en el tumor.¹⁶ No contamos con el seguimiento adecuado de la paciente, ya que no regresó a Consulta Externa.

Los GISTs esporádicos son los más frecuentes, estando, sin embargo, descritos síndromes de GISTs familiares. Los GISTs familiares incluyen formas autosómicas dominantes de penetrancia variable de los genes de las formas esporádicas; GIST asociados a neurofibromatosis tipo 1; y GIST asociados a paragangliomas, por pérdida alélica en genes de las subunidades de la succinato-deshidrogenasa.¹⁷

Los GISTs se originan por mutaciones de la proteína c-kit o del receptor de crecimiento derivado de plaquetas expresados en las células intersticiales de Cajal ubicadas en los plexos mientéricos, por lo que se pueden localizar en cualquier porción del tubo digestivo, estómago 50-60%, intestino delgado 20-30%, intestino grueso 10%, esófago, epiplón y mesenterio 5%.¹⁸ Al tener origen en el estroma, crecen generalmente como masas endo o exofíticas bien definidas. En 50% ocurre ulceración que puede manifestarse como hemorragia digestiva. El tamaño varía desde pocos milímetros hasta 30 cm. Histológicamente se dividen en tumores de células fusiformes que constituyen 70-80% de los casos y epitelioides que corresponden al 20-30% restante.⁷ Macroscópicamente en los cortes seriados carecen del aspecto fibroso blanquecino de los tumores de músculo liso. Muestran una superficie típicamente granular, y pueden exhibir áreas de hemorragia, necrosis o cambios quísticos.^{15,19}

Debido a su variabilidad clínica no existe un protocolo estipulado de diagnóstico, por lo que todas las técnicas de imagen o endoscópicas pueden ser utilizadas para su detección y localización. Así, endoscópicamente se comportan como lesiones submucosas cubiertas por mucosa normal o ulcerada y radiológicamente como lesiones



extrínsecas del tubo digestivo.²⁰ El principal método diagnóstico es la ecoendoscopia, pero el diagnóstico definitivo sólo es posible con biopsia con aspiración asociada.²¹ La tomografía axial computarizada es muy útil para la evaluación del tamaño real, extensión local y estadificación sistémica. La tomografía por emisión de positrones corporal es también un buen método de estadificación y constituye el método más objetivo de evaluación de respuesta a la terapéutica con los actuales inhibidores de tirosin cinasa.²⁰

En la actualidad, se cuenta con dos métodos de evaluación de la conducta biológica de GIST. El primero de ellos fue propuesto por Fletcher y cols., que toma en cuenta el tamaño de la neoplasia y el número de mitosis de la misma para establecer el riesgo de recidiva o metástasis. Así, las neoplasias < 2 cm en diámetro mayor y con menos de cinco mitosis en 50 campos se clasificaron como de muy bajo riesgo. Por el contrario, tumores > 5 cm y con más de cinco mitosis por 50 campos poseen alto riesgo de recidiva y metástasis. El segundo método fue propuesto por Miettinen y cols., tomando también en cuenta el tamaño del tumor y el número de mitosis, pero agregando un tercer rubro: la topografía del tumor.^{7,21 22}

El análisis por inmunohistoquímica es obligatorio en toda neoplasia mesenquimatosas.

Los marcadores básicos a valorar son CD117, CD34, actina de músculo liso y proteína S100. Los GISTs son positivos para CD117 (95%), CD34 (70%), actina de músculo liso (40%), proteína S-100 (5%) y desmina (2%).¹²⁻¹⁴ Alrededor de 5% son negativos para CD117.^{12,13} La expresión de CD117 confirmará el diagnóstico de GIST epitelioide.²³

La única modalidad terapéutica con potencial curativo para GIST es la resección quirúrgica completa y dependerá de la localización del tumor, así como la afección de estructuras adyacentes. El cuestionamiento más importante que el clínico debe resolver al valorar un GIST es si éste puede o no resecarse. Se debe abordar idealmente en conjunto con una tomografía computarizada abdominopélvica, realizada con medio de contraste oral e intravenosa y trifásica. En la evaluación inicial debe descartarse la metástasis, y si sólo existe tumor primario también debe identificarse si es resecable o no. En caso de tumores resecables, la biopsia no cambia en manejo y tampoco se requiere previa al tratamiento quirúrgico. En caso de que el tumor no pueda resecarse de inicio y se vaya a tratar con terapia sistémica, la biopsia es fundamental. Para la biopsia del tumor primario, el método más recomendable es el ultrasonido endoscópico.¹⁹

El reconocimiento de la importancia de las mutaciones KIT y PDGFRA en el desarrollo de los GIST condujo posteriormente a la evaluación del efecto antitumoral potencial

de imatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa con actividad contra los receptores de KIT y PDGFRA, considerado terapia estándar en enfermedad irreseccable o metastásica.^{19 24}

Dada la escasa literatura disponible sobre los casos de GIST y una masa pélvica, hay una grave falta de conciencia sobre estas patologías y, en consecuencia, existe una gran necesidad de un enfoque coordinado junto con otras disciplinas para proporcionar una atención óptima a los pacientes.

CONCLUSIÓN

Los GIST son tumores raros, implican un dilema diagnóstico. Su presentación en intestino delgado distal, colon sigmoide y recto pueden ser erróneamente identificados como cánceres ginecológicos por su comportamiento clínico. El apoyo de estudios de imagen y endoscópicos son una guía, pero no marcan una pauta clara para su diagnóstico certero al primer contacto, el diagnóstico final se debe apoyar en la inmunohistoquímica, ya que su pronta identificación y su adecuado manejo influirá en el pronóstico, la calidad de vida y la supervivencia del paciente.

REFERENCIAS

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-19.
2. Schnadig ID, Blanke CD. Gastrointestinal stromal tumors: imatinib and beyond. *Curr Treat Options Oncol* 2006; 7: 427-37.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchow Arch* 2001; 438: 1-12.
4. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466-78.
5. Rosai J. Stromal tumors. In: Rosai & Ackerman's *Surgical Pathology*. Vol. 1, Chapter 11. 9th. Ed. St. Louis: Mosby; 2004, pp. 674-80.
6. Rubin B, Fletcher J, Fletcher C. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 8: 5-10.
7. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
8. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-10.
9. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol* 2006; 17(Suppl. 10): x280-x286.

10. Antonescu CR. Targeted therapy of cancer: new roles for pathologists in identifying GISTs and other sarcomas. *Mod Pathol* 2008; 21(Suppl. 2): S31-S36.
11. Ashman LK. The biology of stem cell factor and its receptor ckit. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31: 1037-51.
12. Miettinen M, Kraszewska E, Sobin LH, Lasota J. A nonrandom association between gastrointestinal stromal tumors and myeloid leukemia. *Cancer* 2008; 112(3): 645-9.
13. Kuhlitz J, Sander B, Golas M, Gunawan B, Schulze T, Schulten HJ, et al. Differential diagnosis of gastrointestinal leiomyoma versus gastrointestinal stromal tumor. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21(1): 84-8.
14. Blay JY, von Mehren M, Blackstein ME. Perspective on updated treatment guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 2010; 116(22): 5126-37.
15. Alvarado-Cabrero I, Vázquez G, Santiesban S, Hernández-Hernández DM, Pompa AZ. Clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centers in Mexico. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11(1): 39-45.
16. Medina-Franco H, Aguilar-Jiménez JR, Medina-Cuairán JZ. Prognostic factors in gastrointestinal stromal tumors among a group of Mexican patients. *Gac Med Mex* 2009; 145(2): 91-6.
17. Stratakis C. Familial Gastrointestinal stromal tumors and germline mutations. *N Eng J Med* 2007; 357(10): 1054-6.
18. Quek R, George S. Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 69-78.
19. Alvarado-Cabrero I, Barreto R, Benítez H, Flores JP, Medrano Guzmán R, Torres S, et al. Lineamientos actualizados en el abordaje de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en México. *GAMO* 2008; 7(Supl. 1): 1-18.
20. Darnell A, Dalmau E, Pericay C, Musulén E, Martín J, Puig J, et al. Gastrointestinal stromal tumors. *Abdom Imaging* 2006; 31(4): 387-99.
21. Shinomura Y, Kinoshita K, Tsutsui S, Hirota S. Pathophysiology, diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroenterol* 2005; 40(8): 775-80.
22. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83.
23. Sorlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998; 11: 728-34.
24. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y. Gain-of function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80.

Solicitud de sobretiros:

Dr. César Alí Orozco-Cervantes
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
Del. Gustavo A. Madero
C.P. 06770, México D.F.
Correo electrónico: skartax@hotmail.com