

Tumor estromal del tracto gastrointestinal

Eva María Carbajo-Ferré^a, Jesús Sánchez-Pérez^a, Antonio Sánchez-Marín^a, Joan Doménech-Calvet^a,
María Ángeles Martínez-Lanao^b, Vicente Valentí-Moreno^c y Daniel del Castillo-Déjardin^a

^aServicio de Cirugía General. Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Facultad de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Sant Joan de Reus, Facultad de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona. ^cServicio de Oncología. Hospital Universitario Sant Joan de Reus, Facultad de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona. España.

Resumen

El tumor estromal del tracto gastrointestinal es una entidad poco frecuente y con pocos casos descritos en la bibliografía. Su manejo hasta hace poco era exclusivamente quirúrgico, si bien en la actualidad, en tumores de alto grado cabe la posibilidad de realizar exéresis amplias, ya no sólo con intención paliativa, sino para dar lugar al tratamiento posterior con imatinib mesilato, un fármaco que ha revolucionado y dado esperanza al tratamiento de estos tumores por la elevada tasa de remisiones y su buena tolerancia. Se presenta el caso de una paciente afectada de un tumor estromal del tracto gastrointestinal (GIST) de alto grado en el que la combinación de la cirugía radical y de la terapia farmacológica nos permiten hablar de remisión de enfermedad hasta el día de hoy, 7 meses después de su detección y tratamiento.

Palabras clave: Tumor estromal del tracto gastrointestinal (GIST). Imatinib mesilato. Cirugía.

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is a highly infrequent tumor and few cases have been reported in the literature. Until recently, its management was exclusively surgical. However, in high-grade tumors wide excisions are currently a possibility, not only with palliative goals, but also to continue with medical treatment with imatinib mesylate, a new drug which has revolutionized management and aroused new hope, because of the high rate of cures and its good tolerance. We describe the case of a patient with a high grade GIST, in which a combination of surgery and medical treatments produced remission of the disease that has lasted to date, 7 months later.

Key words: Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). Imatinib mesylate. Surgery.

Introducción

Los tumores estromales del tracto gastrointestinal constituyen un grupo raro de tumores que pueden hallarse en todas las zonas de éste, con una incidencia estimada de 2 nuevos casos por 100.000 personas por año. Derivan de las células intersticiales de Cajal, causantes de la motilidad del tracto digestivo. Los tumores estromales de tracto gastrointestinal (GIST) expresan el receptor transmembrana KIT el cual tiene actividad tirosinasa y está codificado por el protooncogén *c-kit*. En condiciones

normales, el ligando para el receptor KIT es el *stem cell factor*. La prevalencia de mutaciones en el protooncogén *c-kit* es del 70-80%. Dichas mutaciones dan lugar al proceso de transformación maligna de estos tumores. El ligando para el receptor KIT (*stem cell factor*) se une al receptor y produce cambios estructurales en esta localización que culminan con la activación de los dominios cinasa y la autofosforilación de los residuos tirosina del receptor KIT. Todo ello desencadena una cascada de señales intracelulares que estimulan la proliferación y un aumento de la supervivencia celular. Las mutaciones *c-kit* proporcionan la activación constitutiva del receptor sin necesidad de que se acople el ligando, y provocan un estímulo continuo y sin control para la proliferación de las células tumorales, así como una señal antiapoptótica que favorece la perpetuación de la clona celular maligna. El tratamiento era exclusivamente quirúrgico hasta hace poco; con la aparición del imatinib mesilato, un fármaco que es un potente inhibidor del receptor de la tirosinasa

Correspondencia: Dr. D. del Castillo-Déjardin.
Hospital Universitari Sant Joan de Reus.
Sant Joan, s/n. 43201. Reus. Tarragona. España.
Correo electrónico: ddelcastillo@grupsgessa.com

Manuscrito recibido el 19-1-2004 y aceptado el 20-5-2004.

sa que fue aprobado en el año 2001 por la Food and Drug Administration, el pronóstico de estos tumores, refiriéndonos a los de alto grado, ha mejorado de manera espectacular. Con la inhibición de dicho receptor se favorece la apoptosis de estas células, con la consiguiente regresión de los tumores. Los de tamaño considerable deben ser resecados en una primera etapa, ya que la apoptosis masiva podría llevar a hemorragias cataclísmicas para el paciente^{1,2}.

Se presenta el caso de una paciente mujer de 62 años que presentó un tumor de la estroma gastrointestinal, de alto grado, con diseminación peritoneal, visceral y parietal, a la que se le llevó a cabo la exéresis de las masas de mayor tamaño, y que en la actualidad está en tratamiento con imatinib mesilato para los implantes residuales de menor tamaño. Hasta el día de hoy, 7 meses después de la cirugía citoreductora, la paciente se halla libre de enfermedad activa y con buena tolerancia al tratamiento farmacológico.

Caso clínico

Una mujer de 62 años, alérgica al contraste yodado, con antecedentes patológicos de hipercolesterolemia, osteoporosis, hipoacusia y cervicalgias ocasionales, acudió al servicio de urgencias de nuestro centro por un cuadro de dolor abdominal leve, difuso, y pirosis retroesternal de un mes de evolución. No se asociaba síndrome tóxico ni otra sintomatología acompañante.

La exploración abdominal reveló una masa dura, no dolorosa, de un tamaño aproximado de 15 cm de diámetro, adherida a los planos profundos en el mesogastrio. El resto de la exploración física fue normal.

En la analítica sanguínea sólo destacaba un ligero aumento del antígeno (Ag) Ca 12,5 de 64,6 U/ml (0,0-35,3 U/ml). El resto de los marcadores tumorales (Ag Ca 19,9, Ag CEA, alfafetoproteína) y de los parámetros de hemograma-fórmula leucocitaria-bioquímica y coagulación se encontraban dentro de los rangos normales.

La tomografía computarizada abdominal mostró la presencia de múltiples masas sólidas, de medidas diferentes, heterogéneas, las de mayor tamaño localizadas en los espacios supramesocólico, retrogástrico y pélvico. El resto de las tumoraciones se encontraban diseminadas por toda la cavidad peritoneal (fig. 1A). No había imágenes de adenopatías retroperitoneales. Se realizó una fibrocolonoscopia total que fue normal.

Tras estas exploraciones llegamos a la orientación diagnóstica de sarcoma intraabdominal frente a tumor estromal del tracto gastrointestinal diseminado en la cavidad abdominal.

Se llevó a cabo la intervención quirúrgica, una laparotomía media, que puso de manifiesto la existencia de múltiples tumoraciones intraperitoneales (fig. 1B) y se realizó la exéresis del mayor número de ellas. Destacaban 2: una de 20 cm de diámetro mayor, ubicada en el espacio supramesocólico; y otra de 22 cm de diámetro mayor, situada en el espacio retrogástrico (fig. 2). El resto de las tumoraciones era de menor tamaño y se diseminaban por la totalidad del peritoneo parietal y visceral, la mayoría entre las asas de intestino delgado y en la pelvis menor. En ningún momento se observó una invasión transmural de estas tumoraciones ni la infiltración del páncreas o implantes en el hígado. Se llegaron a contabilizar unos 300 implantes en toda la serosa peritoneal, y en las hojas mesentéricas.

La anatomía patológica reveló un tumor de la estroma gastrointestinal constituido por células de morfología epiteliode, con núcleos vesiculosos, nucléolos prominentes y frecuentes figuras de mitosis (12/10 campos de gran aumento). Este tumor presentaba la formación prominente de material hialino extracelular concordante con fibras esquenoides extracelulares y extensas áreas de necrosis. Asimismo, destacaba la presencia de células multinucleadas con disposición rosetoide de los núcleos. El estudio inmunohistoquímico demostró positividad citoplasmática y de membrana focal con CD117 (*c-kit*), positividad intensa para pS-100 y focal para alfaactina. La desmina, las citoqueratinas AE1-3 y el HMB45 fueron negativos. Las fibras esquenoides reaccionaban con el CD117 y la actina, pero no con el resto de anticuerpos. El CD68 fue negativo en las células multinucleadas. La actividad proliferativa deter-



Fig. 1. A: tomografía computarizada en la que se observa una imagen de gran tamaño compatible con una masa sólida, heterogénea, que se corresponde con uno de los implantes peritoneales del tumor estromal del tracto gastrointestinal (GIST), de 20 cm de diámetro mayor, situado en el espacio supramesocólico. B: momento de la intervención quirúrgica donde se observa la existencia de múltiples implantes intraperitoneales del GIST.

minada con el antígeno de proliferación Ki67 fue del 8%. Los hallazgos correspondían pues con un tumor maligno de morfología epiteliode con inmunofenotipo concordante con GIST y criterios morfológicos microscópicos de riesgo alto. La evolución postoperatoria de nuestra paciente ha sido favorable y 7 meses después de la intervención quirúrgica se halla asintomática y en tratamiento con imatinib mesilato a dosis de 400 mg/24 h por vía oral. Se han realizado tomografías computarizadas (TC) trimestrales de control desde el inicio de la medicación. En la primera TC de control realizada 3 meses después de la cirugía ya no había evidencia de enfermedad residual.

Discusión

El tumor estromal del tracto gastrointestinal es el tumor mesenquimal del tracto digestivo más frecuente. El término de GIST fue aceptado por la Organización Mundial de la Salud en su Clasificación Internacional de los Tumores de 1990. No son tumores neurogénicos ni originados en el músculo liso. Se acepta que su origen se encuentra en las células intersticiales de Ramón y Cajal, que actúan como marcapasos de la motilidad intestinal.

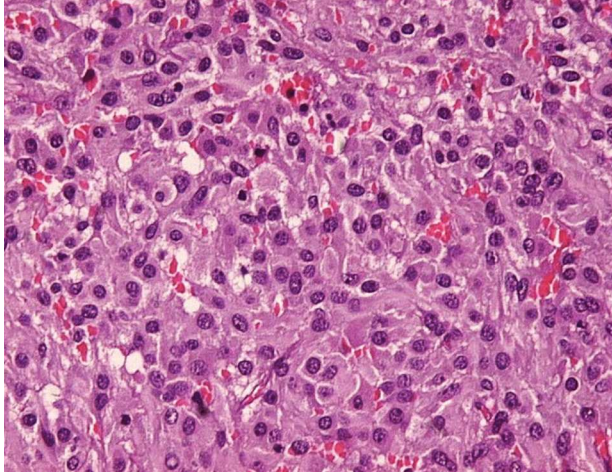


Fig. 2. Imagen de microscopía óptica a 20 aumentos, con tinción de hematoxilina-eosina, donde se observan las células de morfología epiteliode, con núcleos vesiculosos, nucléolos prominentes y frecuentes figuras de mitosis.

La prevalencia es ligeramente superior en los varones que en las mujeres, a excepción de la tríada de Carney que asocia GIST gástrico, paraganglioma y condroma pulmonar, que afecta algo más a éstas. La edad media de aparición es de 50-60 años. Por su localización, el 70% se halla en el estómago, el 20-30% en el intestino delgado y menos del 10% en el esófago, el colon y el recto; en ocasiones se encuentran en el mesenterio, el omento o el retroperitoneo. La etiología y los factores de riesgo son aún desconocidos^{1,3-6}.

La clínica depende de su tamaño, así como de su ubicación. Se objetiva dolor en el 40-70%, hemorragia en el 20-50% y una masa palpable en el 20% de los casos. Sólo un 10% tiene un comportamiento maligno, que se caracteriza por patrones exofíticos, heterogéneos y áreas de necrosis. Comparten patrones de genética molecular, citogenéticos e inmuohistoquímicos (positividad para CD34 y CD 117). En relación con la histología, el 70% de los GIST presenta un patrón fusocelular, el 30% epiteliode y menos de un 1% mixto; estos últimos son los de peor pronóstico por su comportamiento más maligno. Pueden ocasionar metástasis hepáticas y/o peritoneales, si bien la diseminación linfática es extremadamente rara^{2,4,7}.

Su incidencia estimada es de 2 nuevos casos por 100.000 personas por año.

Se consideran de bajo riesgo los tumores de ubicación más proximal (gástricos), de un tamaño inferior a los 5 cm de diámetro y con menos de 5 mitosis por 50 campos de gran aumento. Los tumores *borderline* tendrían 5-10 mitosis por 50 campos de gran aumento, y los de alto riesgo se localizan más distalmente y/o están diseminados, tienen más de 5 cm de diámetro y más de 10 mitosis por 50 campos de gran aumento⁴.

Los de peor pronóstico se presentan en personas de mayor edad, con diseminación abdominal, metástasis hepáticas, patrón celular mixto, invasión mucosa y ausencia de hialinización en el tejido estromal⁵.

La presencia de fibras esquenoides ha sido comunicada en un 10-20% de casos preferentemente en los de morfología epiteliode, como el caso que presentamos.

El 90% de las células de estos tumores expresa la proteína KIT, receptor transmembrana con actividad tirosinasa que se identifica con el anticuerpo monoclonal CD117. El gen que codifica la expresión de la proteína KIT es el *c-kit*, un protooncogén ubicado en el cromosoma 4 (4q11-12).

En los GIST hay mutaciones del protooncogén *c-kit* que conducen al sobrecrecimiento celular, dando lugar a estos tumores por activación de la proteína KIT, receptor de la tirosinasa^{2,7-9}.

STI571 (imatinib mesilato) es un agente oral que inhibe selectivamente el receptor kit de la tirosinasa, que está activo en la mayoría de los GIST, con la máxima eficacia y los mínimos efectos secundarios, con lo que ofrece una alta tolerancia; en ocasiones puede ocasionar diarreas, edema periorbitario y fatiga².

El tratamiento de estos tumores consiste fundamentalmente en cirugía radical en los GIST primarios y de bajo riesgo, y máxima radicalidad en la exéresis de tumores para el GIST diseminado, para completar el tratamiento con imatinib mesilato a dosis de 400 mg/24 h por vía oral hasta progresión tumoral o recidiva de la enfermedad, en que cabría reconsiderar de nuevo el tratamiento quirúrgico.

Respecto a la supervivencia de los pacientes con GIST avanzados, tratados con cirugía e imatinib mesilato, la bibliografía presenta unos porcentajes de respuesta total de alrededor de un 59%, de enfermedad estable del 26% y de progresión de un 13%. Dicha respuesta ha mejorado significativamente si tenemos en cuenta que, hasta la aparición del imatinib, en los GIST metastáticos la progresión era del 100%. La mayor parte de los estudios se halla todavía en fase de seguimiento de los pacientes, con lo que habrá que esperar más tiempo para llegar a unas conclusiones a más largo plazo⁶.

Se recomienda realizar controles cada 3 meses con TC, si bien cada vez son más los estudios que indican el papel superior del 18F-FDG PET respecto a la TC para la detección precoz de la respuesta de estos tumores al tratamiento con imatinib mesilato. En cambio, el papel del 18F-FDG PET es similar al de la TC en lo que se refiere al estudio de extensión de los GIST¹⁰.

En la diseminación intraperitoneal se acepta también, después de la exéresis máxima, la aplicación intraoperatoria de mitoxantrona tópica intraperitoneal para GIST resistentes a imatinib mesilato (recidivas), así como la embolización de la arteria hepática para metástasis de grado 1 (M1) hepáticas dolorosas o con alto riesgo de hemorragia, o la radioterapia para reducir el dolor de éstas, para M1 peritoneales o recurrencia pélvica y/o peritoneal, causa no poco frecuente de hemorragia gastrointestinal en este tipo de tumores.

Bibliografía

1. Trupiano JK, Stewart RE, Misick C, Appelman HD, Goldblum J. Gastric stromal tumors: a clinicopathologic study of 77 cases with correlation of features with nonaggressive and aggressive clinical behaviors. *American J Surg Pathol* 2002;26:705-14.

2. De Silva CM, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): *c-kit* mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with imatinib. *Pathol Oncol Res* 2003;9:13-9.
3. Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M, Gobburu J, Robbie G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002;8:3034-8.
4. Ray-Coquard I, Le Cesne A, Michallet V, Boukonivas I, Ranchere I, Thiesse P, et al. Gastro-intestinal stromal tumors: news and comments. *Bull Cancer* 2003;90:69-76.
5. Yan H, Marchettini P, Acherman Y, Gething SA, Brun E, Sugarbaker PH. Prognostic assessment of gastrointestinal stromal tumor. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 2003;26:221-8.
6. DeMatteo RP. The GIST of targeted cancer therapy: a tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (*c-kit*), and a molecular inhibitor (STI571). *Ann Surg Oncol* 2002;9:831-9.
7. Langer C, Gunawan B, Schuler P, Huber W, Fuzesi L, Becker H. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003;90:332-9.
8. Alamo Martínez JM, López Bernal F, Galindo Galindo A, Guerra Bautista JA, Sousa Vaquero JM, Cruz Villalba C, et al. Pequeño GIST duodenal como causa de hemorragia digestiva en un paciente joven. *Cir Esp* 2003;73:262-3.
9. Choi YR, Kim H, Kang HJ, Kim NG, Kim JJ, Park KS, et al. Overexpression of high mobility group box 1 in gastrointestinal stromal tumors with KIT mutation. *Cancer Res* 2003;63:2188-93.
10. Gayet I, Vu T, Iyer R, Johnson M, Macapinlac H, Swanston N, et al. The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 2004;45:17-21.