

Tumores estromales del tubo digestivo (GIST). A propósito de un caso clínico

Sebastián Soto G, Maeva del Pozo L, Carlos Kuschel H, Eberhard Schultz H, Carlos Banse E.

RESUMEN

A la luz de los recientes avances en el conocimiento de la histopatología, ultraestructura y biología molecular, los tumores estromales del tracto gastrointestinal son las neoplasias mesenquimáticas más frecuentes a este nivel. Constituyen un tipo de tumor de características muy particulares, como la expresión de la proteína KIT. Predecir su comportamiento es muy difícil teniendo un alto riesgo de recidiva tardía. Se presenta el caso de una mujer de 60 años con un tumor de intestino delgado localizado, tratado quirúrgicamente. El estudio histopatológico reveló un GIST. Se analizan los aspectos más relevantes de este tipo de tumor, con énfasis en los recientes avances que han permitido definir criterios diagnósticos e introducir nuevas terapias, con resultados alentadores. (Palabras claves/Key words: Tumores estromales gastrointestinales/Gastrointestinal stromal tumors (GIST); Proteína KIT/KIT proteins; Diagnóstico/Diagnosis; Tratamiento/Treatment).

INTRODUCCIÓN

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) son tumores poco frecuentes, sin embargo constituyen la forma más común de tumor mesenquimático gastrointestinal¹.

Clínicamente ellos varían desde pequeños tumores indolentes curables sólo con cirugía hasta cánceres agresivos irsecables². Poder predecir el comportamiento de estos tumores basado sólo en técnicas histopatológicas convencionales es imposible. Todos los GIST deberían considerarse potencialmente malignos.

En los últimos 4-5 años se han establecido conceptos absolutamente nuevos como resultado de estudios histopatológicos, ultraestructurales y de biología molecular de estos tumores. Esto ha llevado a una reclasificación de los tumores de células fusadas gastrointestinales y al desarrollo de nuevas opciones terapéuticas, dirigidas específicamente a la patogénesis molecular, aparentemente con buenos resultados³.

El objetivo de esta comunicación es presentar el caso clínico de una paciente portadora de esta patología y comentar los nuevos conceptos reportados en la literatura.

CASO CLÍNICO

Mujer de 66 años, dueña de casa, portadora de hipertensión arterial y dislipidemia en tratamiento, a quien durante hospitalización en la unidad de cuidados intensivos del hospital de Puerto Montt, en Marzo del 2003, a raíz de un infarto agudo al miocardio inferolateral Killip I, se le pesquisó un hematocrito de 20%, diagnosticándose anemia ferropriva severa. Se estudió con endoscopia digestiva alta y baja sin encontrar sangrado evidente, siendo dada de alta planteando el probable diagnóstico de angiodisplasia de colon.

El día 21 de Marzo del año en curso, se hospitalizó en la Clínica Alemana de Valdivia con el fin de esclarecer la causa del síndrome anémico. Se repitieron las endoscopías digestivas alta y baja sin evidenciar sangrado, completándose el estudio con cintigrafía con glóbulos rojos marcados, que mostró acumulación focal de glóbulos rojos en cuadrante inferior derecho del abdomen cuyo patrón sugiere corresponder a íleon distal.

El día 27 de Marzo se practicó una laparotomía exploradora, encontrando a 1 metro

de la válvula ileocecal un tumor exofítico de 3,5 x 5 cm que obstruía parcialmente el lumen y con acumulo de sangre hacia distal (Figura 1).

Se practicó resección oncológica del tumor dejando márgenes de 10 y 15 cm hacia distal y proximal respectivamente, reconstituyendo el tránsito con una anastomosis termino-terminal con monocryl corrido. La paciente evoluciona favorablemente siendo dada de alta al 6° día postoperatorio.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La descripción del informe anatómico patológico fue la siguiente: la muestra corresponde a segmento de intestino delgado de 24 cm de longitud. A 6 cm de uno de los límites de sección existe tumor redondo-oval, bien delimitado, de superficie levemente mamelonada que mide 5,5 x 4,0 cm y que crece tanto hacia la serosa como al lumen, causando ulceración de la mucosa.

Al corte se reconoce tejido blanco grisáceo de consistencia medianamente firme (Figura 2).

Histológicamente el tumor está constituido por células ovals-fusadas dispuestas en fascículos entrelazados. Los núcleos en general son ovals y uniformes, con algunos hiperromáticos de mayor tamaño, identificándose escasas mitosis (2/50 HPF) (Figuras 3 y 4).

El estudio con técnicas de inmunohistoquímica reveló negatividad para desmina en las células neoplásicas, positividad aislada en escasas células neoplásicas con S-100 y positividad intensa difusa con CD 117 (Figura 5).

Se concluye como diagnóstico: aspecto histológico compatible con tumor estromal de intestino delgado (GIST).

COMENTARIO

En una visión histórica de la evolución conceptual de estos tumores, en algún momento el término GIST incluyó todo tipo de tumor mesenquimático tal como leiomiomas y schwannomas. En los últimos años, con el avance en el conocimiento de la histogénesis, histopatología, ultraestructura, biología molecular y la reciente definición de criterios diagnósticos para los GIST³, ha sido posible clasificarlos como un tipo especial de tumor mesenquimático con características propias, completamente separados de los tumores de músculo liso y de origen neural¹⁻³.

Características clínicas. Los GIST ocurren en ambos sexos con similar frecuencia, pero algunas series muestran predominancia masculina¹. La edad media al momento del diagnóstico es 60 años; pueden ocasionalmente encontrarse en adultos jóvenes, siendo muy raros en niños. La gran mayoría son esporádicos sin factores predisponentes conocidos. Sobre el 95% se presentan como tumores solitarios bien delimitados, rodeados por una pseudocápsula; entre 10-40% de los casos invaden directamente órganos adyacentes. Su crecimiento es típicamente endofítico con ulceración de la mucosa suprayacente. Su tamaño varía entre escasos milímetros a 40 cm de diámetro¹⁻³. Los síntomas más comunes son molestias abdominales vagas, síntomas secundarios a sangrado y anemia asociada.

Una de sus principales características es que las recurrencias, en su gran mayoría, son intrabdominales, en contraste con los leiomiomas que dan metástasis pulmonares. A pesar de la resección tumoral completa, la recurrencia fluctúa entre 40 y 80%¹⁻³. Los sitios más comunes de metástasis son peritoneo e hígado, mientras que el compromiso de linfoganglios regionales es extremadamente raro¹⁻³.

Histogénesis. En el contexto de las lesiones mesenquimáticas del tracto gastrointestinal, hoy se define a los GIST como un tipo de tumor que muestra diferenciación hacia (o es derivado de) la célula intersticial de Cajal⁴⁻⁶. Esta célula también se conoce como célula "marcapasos" del sistema gastrointestinal⁶. Ellas se intercalan entre las fibras nerviosas y las células musculares como también alrededor de los plexos mientéricos. Poseen características inmunohistoquímicas y ultraestructurales de músculo liso y de diferenciación neural en grados variables, siendo su función la regulación de la peristalsis. Tanto los GIST como la célula de Cajal expresan la proteína KIT (Tirosina-Kinasa) y tienen similares características ultraestructurales; todo esto apoya una histogénesis común. Al parecer, hoy en día, la gran mayoría de las lesiones mesenquimáticas del tracto gastrointestinal caen en esta categoría. En contraste, las verdaderas neoplasias de músculo liso (leiomiomas, leiomiomas) y las derivadas de células de Schwann (schwannomas) no expresan la proteína KIT³⁻⁶.

Biología molecular. De trascendental importancia ha sido el reconocimiento



FIGURA 1. Tumor íleon distal, vista intraoperatoria.



FIGURA 2. Espécimen operatorio, macroscopía.

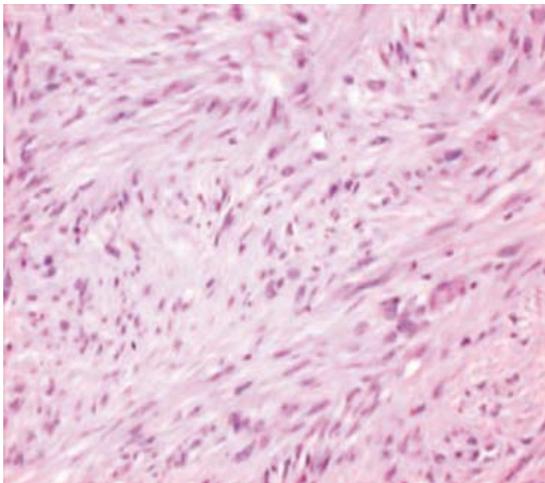


FIGURA 3. Se observan células fusadas dispuestas en fascículos cortos. H-E X10.

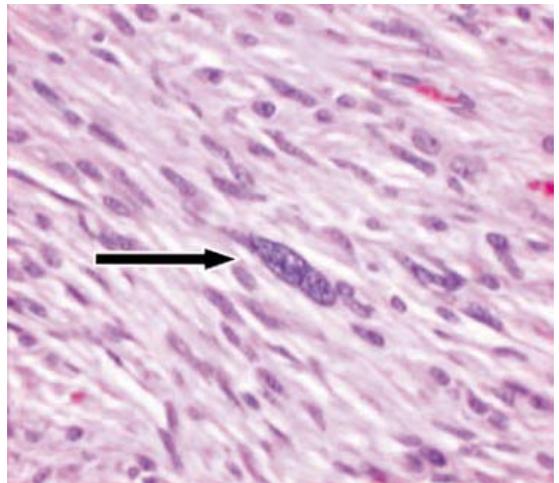


FIGURA 4. Núcleo de mayor tamaño e hipercromático (flecha). H-E X20.

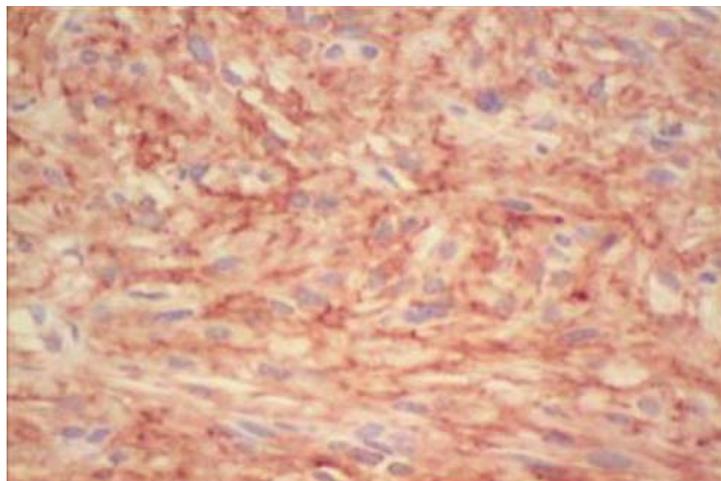


FIGURA 5. Células neoplásicas con intensa inmunorreactividad a CD 117. Inmunohistoquímica. X20.

relativamente reciente que se le ha dado a la mutación del gen responsable de la expresión de la proteína KIT, en la patogénesis de los GIST. Este proto-oncogene *KIT* está localizado en el cromosoma 4q11-q12, que está compuesto por 21 exones. Se han encontrado mutaciones en los exones 11, 9, 13, 17.

Característicamente los GIST expresan la proteína Tirosina – Kinasa (KIT) que es un receptor transmembrana para la citoquina conocida como factor de célula madre (SCF)². La mutación lleva a la producción de una proteína estructuralmente anormal (KIT fosforilada), provocando una proliferación celular descontrolada e inhibiendo la apoptosis. Esta proteína puede ser detectada en forma inmunohistoquímica (CD 117). Con esta base molecular se ha logrado introducir recientemente una nueva droga *Imanitib mesylate* que inhibe los receptores de KIT, lo que frena la acción de KIT-fosforilada^{2,4-7}. Los casos con mutaciones en el exón 11, tendrían mejor respuesta terapéutica a esta droga, que aquellos con mutación en el exón 9. Existirían por lo tanto genotipos predictivos.

Dada la evidente importancia clínica y terapéutica de la expresión de esta proteína, un grupo de autores piensa que realmente el término GIST debería aplicarse a las neoplasias inmunopositivas para KIT (CD 117) con escasas excepciones³⁻⁵. Lo anterior aún está en discusión, ya que clinicopatológicamente la mayoría de los GIST son tan característicos que algunos expertos pueden hacer el diagnóstico sin inmunohistoquímica. Sin embargo, ésta debería realizarse con el fin de facilitar la estandarización diagnóstica y para la determinación o no de uso de terapia adyuvante con *Imanitib mesylate* (STI – 571).

Como en todo tumor, la inmunopositividad para KIT debe ser interpretada a la luz de los hallazgos morfológicos.

El diagnóstico a menudo se sospecha con histología convencional, ya que en la mayoría de los casos el aspecto los ubica dentro de una de las 3 categorías descritas: tipo células fusadas (70%), tipo epiteloideo (20%) o mixto³. El GIST de células fusadas está compuesto típicamente por células uniformes dispuestas en fascículos cortos o remolinos. Los núcleos tienden a ser ovoides y uniformes; con frecuencia se observa empalizada nuclear. Los GIST de tipo epiteloideo están compuestos por células redondas y citoplasma variable, claro o eosinofílico³.

Inmunofenotipo. Además de la constante positividad para KIT (CD 117) los GIST muestran inmunorreactividad variable para otros marcadores (Tabla 1).

Localización anatómica. Pueden originarse en cualquier sitio del tracto digestivo desde esófago a recto. A pesar de lo anterior en los últimos años se han observado lesiones similares en localizaciones extraintestinales, como mesenterio, omento y retroperitoneo¹⁻³.

Se distribuyen según frecuencia: 50-60% estómago, 20-30% intestino delgado, 10% intestino grueso, y 5% en esófago y cavidad abdominal respectivamente³. Las lesiones epiteloideas aparecen con mayor frecuencia en estómago y las fusadas en intestino delgado.

Datos recientes sugieren que la localización anatómica es factor pronóstico independiente del tamaño tumoral, índice mitótico y edad del paciente, con cierta tendencia a un peor pronóstico para los tumores de intestino delgado.

Tabla 1. Características inmunohistoquímicas de tumores mesenquimáticos³.

	KIT (CD 117)	CD 34**	SMA*	Desmina	S - 100
GIST	+	+(60 – 70%)	+(30 – 40%)	Muy raro	+(5%)
Tumor de músculo liso	-	+(10 – 15%)	+	+	Raro
Schwanoma	-	+ Usualmente Antoni B	-	-	+

*SMA: Actina músculo liso.

**CD 34: Glicoproteína de transmembrana encontrada en células progenitoras hematopoyéticas.

Comportamiento. Por muchos años se han buscado, analizado y discutido criterios para distinguir GIST benignos de malignos. Se ha propuesto muchos parámetros, pero los más aceptados son el tamaño tumoral y el índice mitótico¹⁻³. El problema, aún sin resolver, es que hay casos de tamaño muy pequeño (<2 cm) y lesiones de bajo índice mitótico (<5/50 HPF) que ocasionalmente metastatizan. En seguimientos a largo plazo de GIST primarios localizados, no más de 50% recidivan dentro de los 5 primeros años, persistiendo aún la situación a 10 años sin esclarecer³.

Debido a lo anterior, un creciente número de centros están renuentes a usar el término “benigno” para cualquier GIST. Esta compleja situación ha llevado a muchos autores a buscar otros parámetros, incluyendo marcadores inmunohistoquímicos de proliferación celular, pero ninguno ha demostrado utilidad³.

Parece prudente desarrollar un esquema basado en cálculo de riesgo, más que tratar de definir criterios estrictos para separar benignos de malignos.

En la Tabla 2 se propone una pauta para definir riesgo de comportamiento agresivo de GIST.

Cirugía. Patología de difícil diagnóstico, dado principalmente por el estudio histopatológico, salvo en aquellos centros que cuentan con ultrasonografía endoscópica en que el 40% se diagnostica en forma preoperatoria por patrón característico de este examen¹. A pesar de los múltiples avances diagnósticos y

terapéuticos introducidos durante los últimos años, el *Gold Estándar* de tratamiento de esta patología sigue siendo la cirugía¹⁻². Macroscópicamente se caracterizan por presentar pseudocápsula, lo que facilita la resección en block, logrando amplios márgenes de tejido libre de enfermedad. En aquellos casos de compromiso de órganos vecinos, o enfermedad diseminada, resecciones extensas han mostrado baja sobrevida, tanto así que al año de seguimiento presentan una mortalidad que fluctúa entre 70 y 75%²⁻⁸. A pesar de lo anterior no existe consenso respecto de la amplitud de los márgenes de sección, sin embargo está claro que la realización de linfadenectomías extensas no mejora el pronóstico ni la sobrevida².

Radioterapia. No ha demostrado efectividad en esta patología, fundamentalmente por las altas dosis de radiación requeridas que se traducen en más daño que beneficio, incluso en el manejo de metástasis, por lo cual se proscribe como terapia de esta patología^{1,2,8}.

Quimioterapia. Al igual que la radioterapia, no ha demostrado efectividad, alcanzando resultados favorables en menos del 5% de los pacientes tratados de esta forma. Lo anterior se basa en la expresión por parte de las células tumorales de glicoproteína-P y de proteína multidroga resistente I (MDR1), que actúan como agentes protectores de las células tumorales frente a los agentes quimioterápicos^{1,2,8}.

Tabla 2. Riesgo de comportamiento agresivo de GIST³.

	Tamaño (*)	Índice mitótico
Riesgo muy bajo	< 2 cm	< 5 / 50 HPF
Riesgo bajo	2- 5 cm	< 5 / 50 HPF
Riesgo intermedio	< 5 cm 5 – 10 cm	6 – 10 / 50 HPF < 5 / 50 HPF
Riesgo alto	> 5 cm > 10 cm Cualquier tamaño	> 5 / 50 HPF Cualquier índice > 10 / 50 HPF

* Tal vez el límite de tamaño para determinar comportamiento agresivo en tumores de intestino delgado debería ser 1-2 cm menos que para otras localizaciones.

Proyecciones futuras. En la actualidad existen múltiples estudios en curso, con la droga *Imanitib mesylate*, recientemente aprobada por la *Food and Drug Administration (FDA)*⁷. Este fármaco actúa como inhibidor competitivo de ciertas tirosin-kinasas intra y extracelulares, expresadas por las células tumorales, induciendo la apoptosis de éstas. Su vida media es de 20 horas y la dosis recomendada fluctúa entre 400-600 mg/día durante 6 meses como mínimo, siendo su indicación, las recidivas y los tumores metastásicos^{2,7,9}. Resultados preliminares muestran reducción del tamaño tumoral y de las metástasis en un 55% a los 6 meses de

seguimiento, lo cual resulta alentador en cuanto a las proyecciones futuras de esta droga^{2,7,9}.

La reconocida tendencia de estos difíciles tumores a seguir un curso clínico indolente con un significativo riesgo de recidiva tardía, hace recomendable que todo paciente con GIST deba ser cuidadosa y regularmente controlado por un período indefinido, por otro lado con la reciente introducción de la droga *Imanitib mesylate* se abren esperanzas para aquellos tumores metastásicos o irresecables.

Actualmente se encuentra en estudio la efectividad de esta droga en estadios más tempranos de esta enfermedad⁹.

REFERENCIAS

1. Pithorecky I, Cheney R, Kraybill W, Gibbs J: Gastrointestinal stromal tumors: Current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705-12
2. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G: Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol* 2002; 3: 655-64
3. Fletcher C, Berman J, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley J, et al: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A Consensus approach. *Human Pathol* 2002; 33: 459-65
4. Wang X, Mori I, Tang W, Utsunomiya H, Nakamura M, Nakamura Y, et al: Gastrointestinal stromal tumors: Are they of Cajal cell origin?. *Exp Mol Pathol* 2002; 72: 172-7
5. Tsumimura T, Makiishi-Shimobayashi C, Lundkvist J, Lendahl U, Nakasho K, Sugihara A, et al: Expression of the intermediate filament nestin in gastrointestinal stromal tumors and interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 2001; 158: 817-23
6. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM: Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1256-69
7. 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: 3034-38
8. Burkill G, Badran M, Al-Muderis O, Thomas JM, Rudson IR, Fisher C, et al: Malignant gastrointestinal stromal tumor: Distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003; 226: 527-32
9. Demetri GD: Targeting the molecular pathophysiology of gastrointestinal stromal tumors with imatinib: Mechanism, successes, and challenges to rational drug development. *Hematol/oncol Clin North Am* 2002; 16: 1115-24