

# TUMOR ESTROMAL GASTRO-INTESTINAL: reporte de dos casos

Fernando Palacios\*, Rosario Mayorga\*, Jorge Guevara\*, Alejandro Yabar\*\*, Américo Palomino\*\*.

## RESUMEN

Los tumores mesenquimales gastrointestinales recientemente han sido reclasificados en función al fenotipo por inmunohistoquímica. Así, los tumores que marcan CD117-positivos se denominan tumores estromales gastrointestinales (GIST), que son la forma más frecuente, seguidos luego por los tumores estromales CD117-negativos y CD34-positivos (GINST). Pueden presentarse a lo largo de todo el tracto digestivo, con predilección por el estómago. Su potencial maligno es de difícil determinación. Nosotros presentamos dos casos de tumores mesenquimales gastrointestinales gástricos. Uno de ellos corresponde a un GIST, en un paciente varón de 61 años, con melena intermitente y anemia sintomática, quien fue operado por un tumor gástrico submucoso ulcerado; el otro corresponde a un GINST, en un paciente varón de 47 años con una tumoración abdominal gigante de crecimiento progresivo, dependiente de estómago.

## SUMMARY

The gastrointestinal mesenchymal tumors have been reclassified recently because of phenotype for immunohistochemistry. Then, the tumors positive-CD117 are named gastrointestinal stromal tumors (GIST), they are the most frequent mesenchymal tumors, followed by stromal tumors negative-CD117 and positive-CD34 (GINST). They can arise in all gastrointestinal tract, but are more frequent in the stomach. Their malignant potential is difficult to determine. We describe two cases of gastrointestinal mesenchymal tumors of the stomach. The first one is a GIST, in a 61-years-old male patient, with intermittent melena and symptomatic anemia, who was operated because of an ulcerated submucosal gastric tumor; the other one is a GINST, in a 47-years-old male patient with an enormous abdominal tumor, that was dependent of the stomach.

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mesenquimales gastrointestinales son relativamente raras, constituyendo el 2.2% de las neoplasias gástricas, 13.9% de las de intestino delgado y 0.1% de las colorrectales.<sup>13</sup> El entendimiento y clasificación de estos tumores de células fusiformes o epitelioides, ha cambiado mucho en las últimas décadas. Desde inicios de los 40', hasta finales de los 60', se consideraba que eran neoplasias derivadas del músculo liso. En los años 70, el advenimiento de la microscopía electrónica, dio evidencia ultraestructural de que muchos de estos tumores no tenían diferenciación de músculo liso. A inicios de los años 80 apareció la inmunohistoquímica, lo que permitió corroborar que la mayoría de estos tumores

no tenían características inmunofenotípicas de diferenciación de músculo liso. Debido a este vacío, Mazur y Clark<sup>16</sup> en 1983 introdujeron el término general de «tumores estromales». En los años 90 se observó que 60-70% de estos tumores marcaban positivo con CD34, y posteriormente que, la gran mayoría marcaba positivo con CD117, definiéndose a este grupo como «tumores estromales gastrointestinales» (GIST).<sup>13</sup> Recientemente Rudolph et al,<sup>6</sup> proponen la siguiente clasificación de los tumores mesenquimales gastrointestinales: GIST que marcan CD117(+), GINST que marcan CD117(-) y CD34(+), GILT –tumores leiomiogénicos- que marcan positivo actina y/o desmina, GIGT –tumores gliales o schwannianos- que marcan positivo proteína S100, GIFT –tumores fibroides- que marcan positivo sólo vimentina. Según esta clasificación, los tumores mesenquimales más frecuentes son los GIST, seguidos de los GINST, siendo su localización más frecuente en estómago. Nosotros presentamos dos casos de tumores mesenquimales gástricos, un GIST y un GINST.

## CASO CLINICO

### Caso 1

Paciente varón de 61 años, natural de Chota – Cajamarca, procedente de Lima, con antecedente de TBC peritoneal hace 25 años, para la cual recibió tratamiento completo. Fue admitido por un cuadro de 3 meses de evolución, caracterizado por melena intermitente, astenia e hiporexia progresivas, y disminución de 10 kg de peso. Al examen físico de ingreso, se encuentra al paciente en regular estado general y de nutrición, pálido, hemodinámicamente estable, con leve dolorabilidad en epigastrio, no consiguiéndose palpar tumoraciones ni adenopatías. El resto del examen sin alteraciones.

Los exámenes de laboratorio mostraron una hemoglobina de 8.5g/dl, con VCM:78. La fórmula leucocitaria fue normal. Las pruebas de bioquímica básica y perfil hepático, se mantuvieron dentro de parámetros normales. Los marcadores tumorales estuvieron en el rango aceptado como normal.

La ecografía y la tomografía helicoidal de abdomen, demostraron la coexistencia de una tumoración quística en la transcavidad de los epiplones, y un engrosamiento importante de la pared gástrica a nivel antropilórico (fig 2a). La radiografía de estómago con contraste reveló en esta zona una imagen de sustracción de base amplia y superficie regular (fig 1).

La endoscopia digestiva alta confirmó la presencia de una lesión elevada sésil en antro, sobre curvatura mayor, elevada, de mas o menos 6-8cm de longitud, por 2cm de ancho, de aspecto submucoso, lobulado en su extremo proximal, que no se moviliza con el cambio de posición. Se tomaron biopsias, las cuales fueron negativas.

\* Departamento de Enfermedades del Aparato Digestivo

\*\* Departamento de Anatomía Patológica Hospital Nacional «Edgardo Rebagliati Martins» – EsSalud, Lima – Perú.

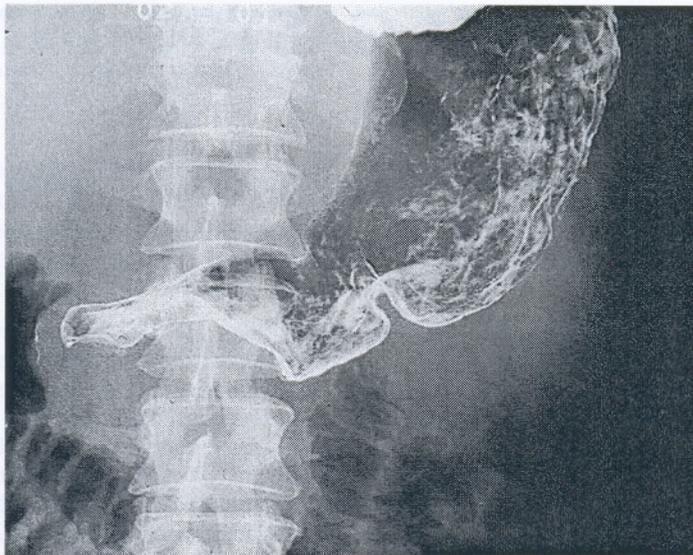


Foto 1.- Radiografía de estomago con doble contraste: muestra una imagen de defecto de relleno a nivel antropilórico, de base amplia y super lisa, sugerente de tumoración submucosa.

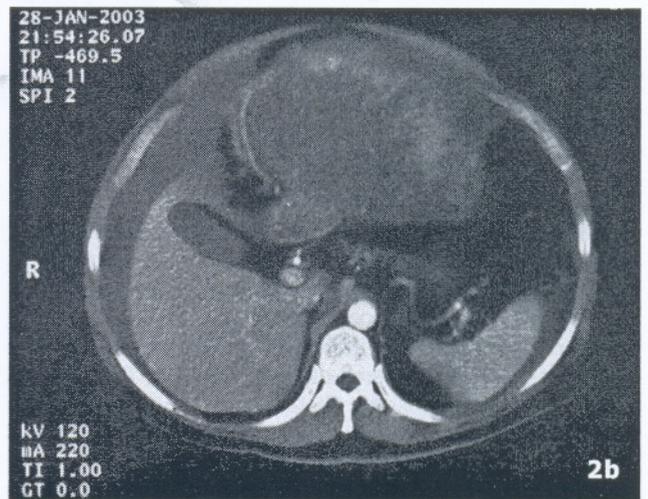
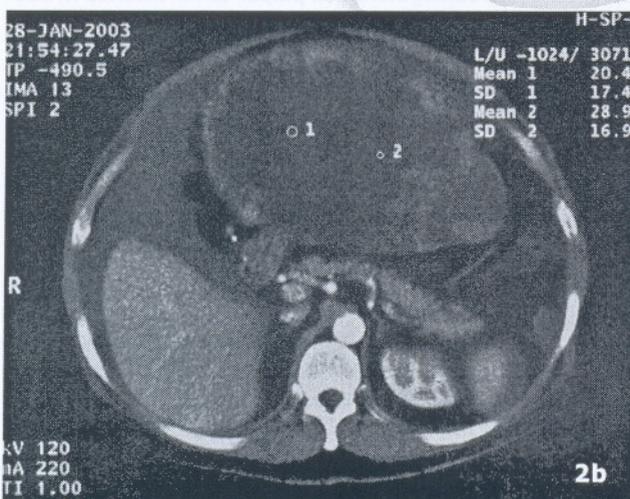
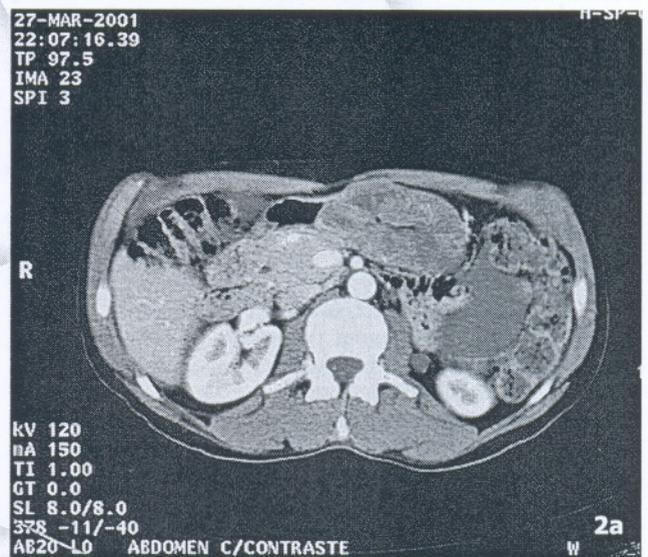
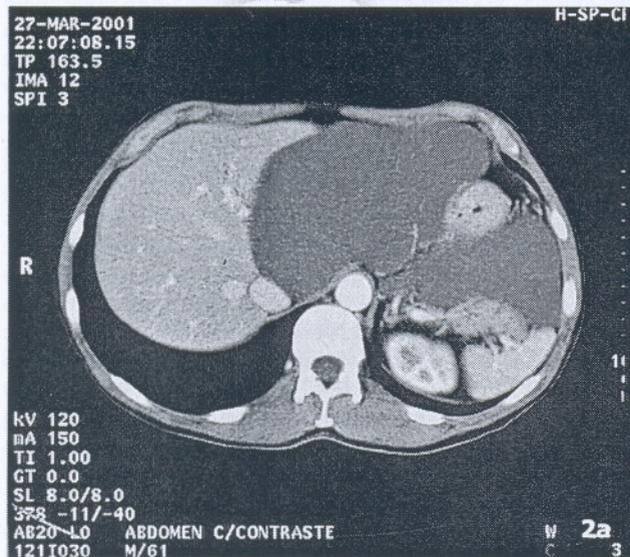


Foto 2.- Tomografía helicoidal de abdomen a) caso 1: Tumoración quística grande en la transcavidad de los epiplones y engrosamiento de la pared gástrica a nivel antropilórico b) caso 2: Gran tumoración intra-abdominal de aspecto quístico, con zonas de densidad heterogénea en la periferie, y área adyacente a pared gástrica a nivel del antro, sin poder definir su dependencia.

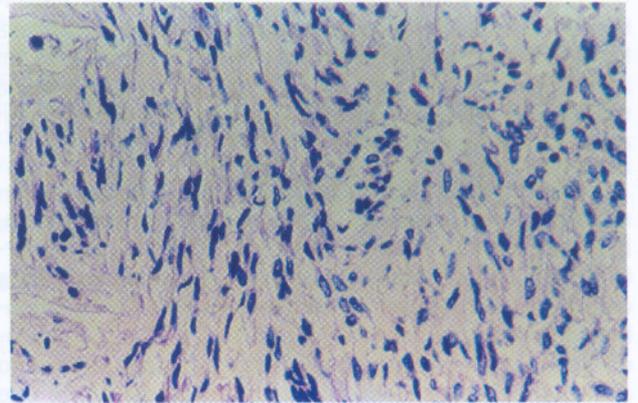
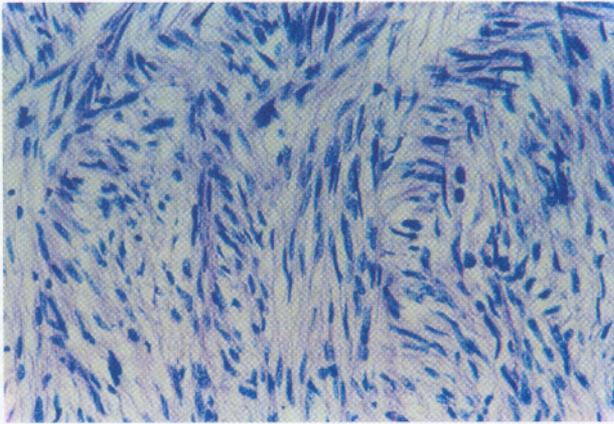


Foto 4.- Microscopía. a) caso 1: Tumor compuesto por células fusiformes, con diferenciación neural y de músculo liso en zonas alternas, con poco pleomorfismo, sin mitosis (x25-HE). b) caso 2: Tumor compuesto por células fusiformes, parecidas a músculo liso, con algo de celularidad y pleomorfismo, sin mitosis (x40-HE).

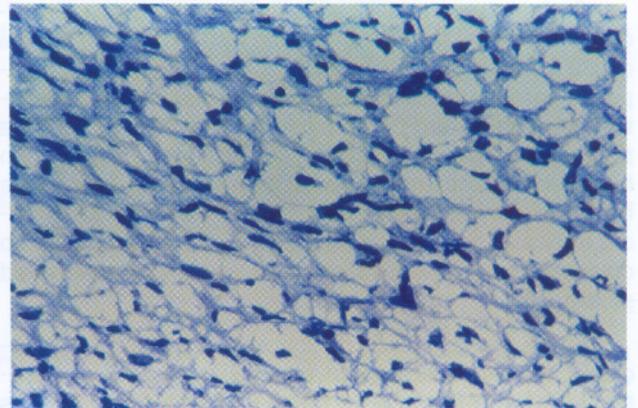
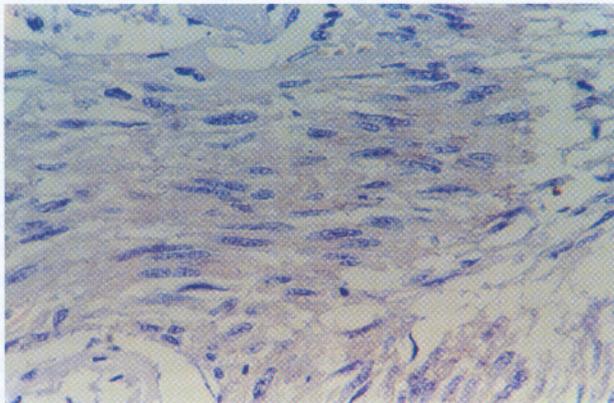


Foto 5.- Inmunohistoquímica. a) caso 1: Células fusiformes con citoplasma finamente coloreado, positivo con CD117 (x40). b) caso 2: Células tumorales negativas para CD117, con vacuolización citoplasmática (x40).

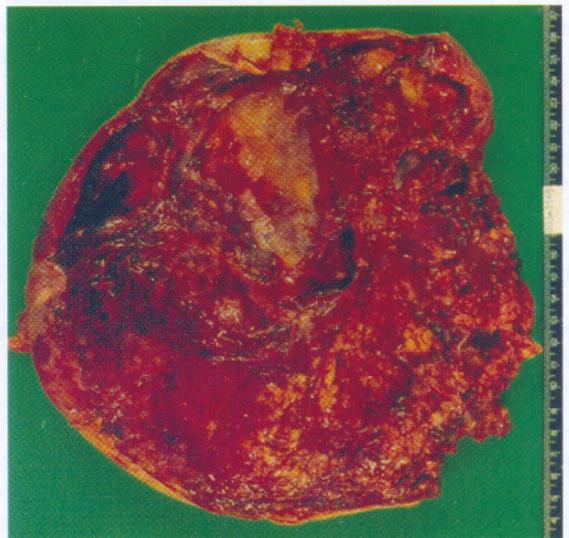
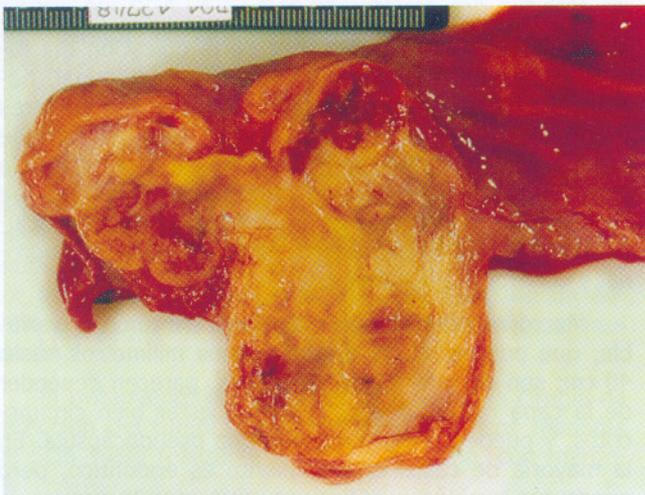


Foto 3.- Macroscopía. a) caso 1: Tumor submucoso de 10 x 6 cm, de crecimiento predominante hacia el exterior del estómago, de aspecto sólido, color amarillento con focos de hemorragia, superficie regular blanquecina. b) caso 2: Tumor de 25 x 20 cm, superficie de corte con múltiples formaciones pseudoquísticas, con congestión, hemorragia y edema.

El paciente fue intervenido quirúrgicamente, hallándose la tumoración quística intraabdominal que alcanzaba los 20cm de diámetro mayor y el tumor submucoso en el antro gástrico de 8 cm. Se efectuó la resección de la tumoración quística, más una gastrectomía subtotal con gastroyeyunoanastomosis.

El estudio anatomopatológico determinó que la tumoración quística grande correspondía a un linfangioma. El tumor submucoso gástrico presentaba zonas con infarto isquémico y necrosis (fig 3a). Histológicamente estaba constituido por células fusiformes (fig 4a). Con inmunohistoquímica marcó positivo para CD117 y CD43, definiendo claramente un caso de GIST gástrico (fig 5a). En cuanto al riesgo de comportamiento maligno, se consideró que este tumor tenía un riesgo intermedio, por ser de un tamaño mayor de 5cm, pero con menos de 2 mitosis por 50 campos de gran aumento.

## Caso 2

Paciente varón de 47 años, natural del Cuzco, procedente de Lima, fumador crónico (20-30 cigarrillos/día desde los 18 años). Ingresó al servicio refiriendo un tiempo de enfermedad de aproximadamente 8 meses, caracterizado por distensión abdominal progresiva asociada a presencia de masa abdominal, inicialmente localizada en hipocondrio izquierdo, que creció de forma progresiva hasta ocupar casi todo el abdomen, produciendo entonces molestias por compresión de estructuras vecinas, como dolor abdominal, sensación de llenura precoz, dificultad para defecar y para miccionar.

En el examen físico de ingreso, se encontró al paciente hemodinámicamente estable, adelgazado, ligeramente pálido, y con leve edema blando de miembros inferiores. Al examen preferencial de abdomen, se objetivó una gran tumoración, que se extendía en casi todo el hemiabdomen izquierdo, de aproximadamente 25 x 15 cm, de consistencia firme, superficie lisa, bordes bien definidos, que se moviliza con la palpación, no dolorosa. El resto de la evaluación sin alteraciones significativas.

La fórmula leucocitaria, glucosa, úrea y creatinina estuvieron dentro de parámetros normales. Las proteínas séricas totales 6.8 g/dl, albúmina 3.6 g/dl, el resto de pruebas hepáticas dentro de lo normal. Se logró extraer una muestra de escaso líquido ascítico amarillento, obteniéndose un recuento celular de 436 a predominio linfocitos (92%), proteínas 5 g/dl, albúmina 2.8 g/dl (GASA < 1.1), PAP (-) a células tumorales, ADA 4.2, cultivo (-), BK (-). Los marcadores tumorales registraron valores dentro de parámetros normales.

Los estudios de imágenes, tránsito intestinal, ecografía y tomografía, demostraron la presencia de una gran tumoración en epigastrio y mesogastrio, sagital izquierda al estómago, por arriba del páncreas sin afectarlo, de 19 x 15 cm, heterogénea, con zonas de distintas densidades, compatibles con áreas líquidas y sólidas, que desplaza a estructuras vecinas; líquido ascítico en moderado volumen; resto de estructuras abdominales dentro de parámetros normales (fig 2b). La endoscopia digestiva alta sólo determinó compresión extrínseca del estómago a nivel de curvatura mayor.

Sobre la base de los hallazgos mencionados el paciente es intervenido quirúrgicamente, hallándose en cavidad abdominal líquido ascítico claro en regular canti-

dad, y una gran tumoración de aspecto quístico, de aproximadamente 25 x 20 cm, dependiente de estómago en su curvatura mayor, con una base a este nivel de más o menos 7 cm, de bordes bien definidos, que no aparenta comprometer otros órganos.

El estudio anatómo patológico demostró que esta tumoración tenía extensas áreas de degeneración quística, con necrosis isquémica y hemorragia (fig 3b). Microscópicamente estuvo constituido por células fusiformes (fig 4b). Con inmunohistoquímica se determinó que este tumor marcaba positivo con CD34, pero negativo con CD117, lo que define a este caso como un GINST (fig 5b). Se consideró que este tumor tenía un alto riesgo de comportamiento maligno por su gran tamaño, no obstante registrarse menos de 2 mitosis por campo de gran aumento.

## DISCUSIÓN

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) son las neoplasias de estirpe mesenquimal de más frecuente presentación en el tracto gastrointestinal, cuyo potencial maligno no es de fácil determinación. Su incidencia anual estimada es de 10-20/millón, de los cuales tienen comportamiento maligno un 20 a 30%.<sup>7</sup> Suelen presentarse entre la quinta y séptima década de vida, con algunos casos aislados reportados en jóvenes y aún en niños; algunos han reportado cierta predilección por el sexo masculino. Pueden presentarse a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, teniendo predilección por el estómago (50-60%), seguido del intestino delgado (20-30%), colon (10%) y esófago (<5%).<sup>7,13</sup> También se han descrito casos raros de GISTs en otros sitios de la cavidad abdominal, como el mesenterio, epiplon y peritoneo.<sup>13</sup>

El comportamiento clínico de los GISTs es variable; la mayoría cursan asintomáticos por un largo periodo de tiempo y suelen ser un hallazgo durante una cirugía, examen físico, estudios radiológicos o endoscópicos por otro motivo. La presencia de síntomas va a depender del tamaño, del patrón de crecimiento y de la ubicación del tumor, pudiendo presentarse como masa abdominal, hemorragia digestiva o dolor. Generalmente son tumores únicos, pero también se han descrito casos aislados de tumores múltiples,<sup>15</sup> de forma esporádica, o asociados a neurofibromatosis, o también como parte de la triada de Carney,<sup>8</sup> que suele verse en mujeres jóvenes, que incluye un tumor estromal gástrico, paraganglioma extraadrenal y condroma pulmonar.

Macroscópicamente son tumores de tamaño variable, que pueden medir desde algunos milímetros hasta 40 cm; son de color blanco-grisáceos, parecen depender de la capa muscular propia, suelen estar bien circunscritos, y pueden presentarse con una pseudocápsula. En la mayoría de casos el crecimiento es endofítico, pero puede ser también exofítico, en cuyo caso la apariencia es la de una masa unida al tubo digestivo por un extremo, con proyección dentro de la cavidad abdominal, ejerciendo efecto de masa sobre otros órganos.<sup>9</sup>

Microscópicamente los GISTs suelen tener una apariencia benigna, y están constituidos por células fusiformes de crecimiento fascicular (70% de los casos), o por células de tipo epitelioides, redondeadas, de crecimiento en «hojas» (20%)<sup>13</sup> En un 10% de casos, el tumor puede estar conformado por formas celulares mixtas. Ante-

riormente, estos tumores de células fusiformes o epiteloides, eran catalogados como leiomiomas, leiomiomas o Schwannomas. Posteriormente, en las dos últimas décadas, gracias a la inmunohistoquímica, se ha podido entender mejor, definir y clasificar a los tumores mesenquimales gastrointestinales. Se define así como GIST, al inmunofenotipo positivo para CD117, que marca a las células con la proteína KIT, que es un receptor transmembrana con actividad tirosina kinasa. Las células intersticiales de Cajal, marcan también positivas al CD117, por lo que se piensa que los GIST se originarían de ellas. Los GIST marcan positivo además: CD34 en un 60-70%, actina de músculo liso en un 30-40%, y proteína S100 en un 5% de casos.<sup>13</sup> Esto puede correlacionarse con el fenotipo histológico de diferenciación mioide o neural, pero esto es de poca importancia. Existe un subgrupo de tumores mesenquimales de aspecto histológico similar al GIST, pero que son CD117(-) y CD34(+); Rudolph et al<sup>6</sup> proponen denominarlos «GINST» (tumor estromal gastrointestinal negativo CD117), mientras que otros los describen como «tumores estromales de células fusiformes o epiteloides más consistentes con GIST». Asumiendo la clasificación de Rudolph, los tumores mesenquimales más frecuentes son los GISTs, seguidos de los GINSTs, siendo más raros los leiomiomas y schwannomas puros. Los GINSTs se localizan mayoritariamente en estómago y duodeno.<sup>6</sup>

El potencial maligno de un GIST es difícil de determinar, por lo que se recomienda no catalogar a estas neoplasias como benignas o malignas, sino establecer grupos de riesgo, bajo, intermedio o alto, de comportamiento maligno. Los criterios usados con este fin son el tamaño tumoral y el número de mitosis por campo de gran aumento (CGA); sin embargo, los puntos de corte entre cada grupo son controversiales, estando sólo bien definidos los extremos, considerándose de bajo riesgo de comportamiento maligno a los GIST menores de 2cm y sin mitosis y, de alto riesgo, los GIST >5cm y con más de 50 mitosis por CGA.<sup>7,13,14</sup> Estos parámetros son distintos en los GISTs de intestino delgado, donde tumores más pequeños y con menor número de mitosis por CGA, tienen un riesgo mayor de comportamiento maligno.<sup>14</sup> Hay otros criterios que se han estudiado con el objeto de evaluar el riesgo de comportamiento maligno de los GISTs, como la celularidad del tumor, invasión mucosa, necrosis, degeneración quística, etc, pero ninguno predice individualmente lo requerido. Recientemente se ha considerado la mutación de la proteína KIT en el exon 11 como un factor que predeciría malignidad, ya que hasta en un 80-90% de GISTs metastásicos se ha encontrado esta mutación.<sup>4</sup>

El tratamiento de los GISTs se basa en la cirugía de resección del tumor. En los tumores gástricos menores de 5cm suele realizarse resección en cuña, con márgenes

libres de 1-2cm; en los tumores de mayor tamaño, se realizan gastrectomías subtotales o totales.<sup>15</sup> En caso de tumores irreseccables, recurrencia tumoral o metástasis, se ha estudiado el uso de el mesilato de imatinib, un inhibidor competitivo de ciertas tirosina kinasas, incluyendo el c-kit, el cual hasta el momento ha mostrado buenos resultados tanto en la reducción tumoral y de sus metástasis, así como en la calidad de vida de los pacientes (disminución o desaparición de sintomatología).<sup>10,11,12</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *THE LANCET Oncology* 2002;3:656-664
2. Kindblom LG, Remotti HE, Aldemborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-1269
3. Ernst SI, Hubbs AE, Przygodzki RM, Emory TS, et al. KIT mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Lab Invest* 1998;78:1633-1636
4. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M, et al. Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 1999;154:53-60
5. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 1999;59:4297-4300
6. Rudolph P, Chiaravalli A, Pauser U, et al. Gastrointestinal mesenchymal tumors - immunophenotypic classification and survival analysis. *Virchows Arch* 2002;441:238-248
7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12
8. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74:543-52.
9. Pihorecky I, Cheney R, Kraybill W, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors: Current Diagnosis, Biologic Behavior, and Management. *Annals of Surgical Oncology* 2000; 7:705-712
10. Joensuu H, Roberts P, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI-571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052-1056
11. Demetri G, Von Mehren M, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Eng J Med* 2002;347:472-480
12. Allan T, Van Oosterom A, Ian R, et al. Update of phase I study of imatinib (STI-571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Europ J Cancer* 2002;38:S83-S87
13. Fletcher C, Berman JJ, Corles C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459-465
14. Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol* 2001; 32:578-582.
15. Ruiz AR, Nassar AJ, Fromm H. Multiple malignant gastric stromal tumors presenting with GI bleeding: a case report and review of the literature. *Gastrointest Endosc* 2000; 51(2)
16. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7:507-519.