

Tumor del estroma extragastrointestinal

Elisa M. Arroyo, Diego E. Espinosa, Rodrigo Segovia, Jorge Arcuri, Nancy E. Soria, Gustavo Correa Zeballos, y Juan José Zarbá

Servicio de Oncología, Hospital Centro de Salud Zenón J. Santillán, Tucumán, Argentina

Resumen

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son las neoplasias mesenquimales más comunes y representan el 2% de la totalidad de los tumores digestivos. Los que se desarrollan fuera del tracto digestivo se llaman extra-GIST (EGIST). La incidencia es de aproximadamente el 5% de todos los GIST. Se desarrolla en personas jóvenes, sin tener predilección por sexo. Tienen características histológicas e inmunohistoquímicas similares y se presentan mayormente en omento y el mesenterio, retroperitoneo, vejiga y pleura. La mayoría de los GIST albergan una mutación activadora de quinasa en KIT (95%) o PDGFRA (menor a 7%). Para los EGIST, la incidencia de este tipo de mutación es del 40 al 50% para C-KIT y desconocida para PDGFRA. Según datos de la bibliografía, el comportamiento clínico es más agresivo y tienen peor pronóstico, con tendencia a recaída y afectación ganglionar. Presentamos un caso clínico de EGIST por ser poco frecuente.

Palabras clave: tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma extra- gastrointestinal (EGIST), omento, retroperitoneo, CD117, C-KIT

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal neoplasms and account for 2% of all digestive tumors. Those that develop outside the digestive tract are called extra- GIST (EGIST). The incidence is approximately 5% of all GISTs. It develops in young and usually males. They have similar histological and immunohistochemical characteristics and are mostly present in omentum and the mesentery, retroperitoneum, bladder and pleura. Most GISTs harbor a kinase activating mutation in KIT (95%) or PDGFRA (less than 7%). For EGIST, the incidence of this type of mutation is 40 to 50% for C-KIT and unknown for PDGFRA. According to data from the literature, clinical behavior is more aggressive and has a worse prognosis, with a tendency to relapse and lymph node involvement. We present a clinical case of EGIST because it is an uncommon pathology.

Key words: gastrointestinal stromal tumor (GIST), extra-gastrointestinal stromal tumor (EGIST), omentum, mesentery retroperitoneum, CD117, C-KIT

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son raros y se originan a partir de células intersticiales de Cajal (ICC), encargadas de activar la peristalsis en el tracto digestivo. El marcador en la inmunohistoquímica más específico e importante es la proteína KIT (CD117), un receptor del factor de crecimiento tirosina quinasa expresado en más del 95% de los casos¹⁻⁴.

La incidencia de GIST detectados clínicamente es de 10 casos por millón de individuos. Pueden aparecer en

Tumor del estroma extragastrointestinal

Elisa M. Arroyo, Diego E. Espinosa, Rodrigo Segovia, Jorge Arcuri, Nancy E. Soria, Gustavo Correa Zeballos, y Juan José Zarbá

cualquier lugar a lo largo del tracto gastrointestinal, pero se identifican principalmente en el estómago (50- 60%) e intestino delgado (30-35%), y menos frecuentemente en el colon y recto (5%) y esófago (<1%)⁵. Los que fueron diagnosticados fuera del tracto gastrointestinal, se conocen como tumores estromales gastrointestinales extragástricos (EGIST), que constituyen aproximadamente el 5% de todos los GISTs⁶⁻⁷.

Estos generalmente aparecen en el omento, mesenterio o retroperitoneo⁸. Otras localizaciones anatómicas primarias inusuales son el hígado, páncreas, mediastino y vesícula biliar.

La resección quirúrgica completa, siempre que sea factible, es el tratamiento primario de elección. Según características anatomopatológicas obtenidas de la pieza quirúrgica, se indica adyuvancia con imatinib tomando en cuenta el tamaño tumoral, número de mitosis y ubicación en los GIST, situación que se homologa a los EGIST, aunque estos parecieran tener peor pronóstico y mayor tasa de recaída.

Caso clínico

Mujer de 28 años de edad, soltera, sin antecedentes relevantes. En mayo de 2014, comenzó con dolor, pérdida de peso y aumento de la tensión superficial en fosa iliaca derecha, por lo que consultó a un gastroenterólogo quien mediante una ecografía evidenció una masa en fosa iliaca derecha, de bordes definidos aproximadamente de 45x60 cm. Se realizó TAC que confirmó la presencia del tumor sin evidenciar lesiones en otro sitio. Se solicitó también marcadores tumorales (CEA, CA19-9 Y CA125) que resultaron negativos. Se presentó el caso en el Comité Interdisciplinario de Tumores y se decidió realizar cirugía.

Se encontraron durante la exploración múltiples masas en epiplón, peritoneo omento y ovario derecho. Se realizó lavado de la cavidad peritoneal más ooforectomía bilateral y omentectomía. Se logró cirugía R0. El informe de anatomía patológica describió tumor estromal gastrointestinal de ubicación extradigestiva. La inmunomarcación mostró CD117 Y CD34+. El tamaño de la masa mayor era de 8x4 cm con más de 10 mitosis por campo. Se buscó el tumor primario a través de video endoscopia alta y video colonoscopia, que resultaron negativas. Comenzó la adyuvancia con imatinib 400 mg/ día. La medicación fue bien tolerada, no presentó toxicidad y la paciente mantuvo buen estado general. Luego de 7 meses se encontró, en un control tomográfico, lesión en el ligamento falciforme de aproximadamente 45 mm, el resto de las imágenes no mostraba ninguna alteración. Se volvió a presentar el caso en el Comité y se decidió una nueva cirugía con toma de biopsia. Se logró reseccionar toda la recaída, dejándonos márgenes libres la anatomía patología e inmunohistoquímica positiva para GIST. Inició tratamiento con imatinib 800mg y se envió el taco a Buenos Aires para realizar la mutación exonal, la cual no se logró. Tuvo un período libre de recaída de 6 meses. Luego apareció una lesión de 60x50 mm en el segmento hepático VII y se volvió a intervenir quirúrgicamente, con los mismos resultados anatomopatológicos, y se decidió cambiar a sunitinib 50 mg/día.

La paciente tomó la medicación durante 4 meses sin presentar ninguna toxicidad pero decidió abandonar el tratamiento por motivos personales. Actualmente se encuentra en control y se le realizan estudios por imágenes cada 3 meses.

Tumor del estroma extragastrointestinal

Elisa M. Arroyo, Diego E. Espinosa, Rodrigo Segovia, Jorge Arcuri, Nancy E. Soria, Gustavo Correa Zeballos, y Juan José Zarbá

Discusión

Los EGIST, según los informes publicados, aparecen con mayor frecuencia en el omento, mesenterio y retroperitoneo, pero también se han descrito en el páncreas, vesícula biliar, tabique retrovaginal, hígado, pared abdominal, faringe y mediastino posterior. Nuestra paciente presentó los sitios más frecuentes en donde se desarrollan estos tumores y llegamos a la conclusión que era un EGIST porque no se encontró sitio de tumor primario⁹.

La literatura muestra cierta controversia sobre el origen de los EGIST. Una hipótesis respalda la idea de que los GIST y los EGIST surgen de un precursor común de las ICC y las células musculares lisas debido a la expresión de CD117, mientras que otra hipótesis afirma que los EGIST son simplemente GIST murales con un extenso crecimiento extramural que finalmente pierde la conexión con la pared intestinal, ya que no se encuentran células intersticiales fuera del tubo digestivo y el 45 al 50 % expresa CD117+^{10,11}.

En cuanto a la clínica, la mayoría de los pacientes diagnosticados con EGIST presentan dolor abdominal, una masa abdominal o sangrado gastrointestinal. Los síntomas menos comunes incluyen anorexia, disfagia, obstrucción, perforación y fiebre. No hay predilección por sexo y la mediana para la edad es de 25 años según lo descrito. Los EGIST se visualizan generalmente mediante TC o RMN. Nuestra paciente tuvo los síntomas más comunes, y entra dentro de la edad media y el tiempo estimado de diagnóstico¹².

El tratamiento actual, tanto para los GIST como para los EGIST, es la resección completa. La supervivencia se correlaciona con la integridad de la resección y, afortunadamente, los tumores estromales no suelen invadir el tejido adyacente, por lo que no son necesarios amplios márgenes. Se recomienda la resección «en bloque» si están involucrados órganos contiguos. Lo más importante que debe evitarse es la rotura del tumor, ya que aumenta las posibilidades de recurrencia peritoneal. La enfermedad recurrente es común, por lo que se recomienda la terapia adyuvante y el seguimiento estricto. Actualmente, el imatinib y el sunitinib, ambos inhibidores selectivos de la tirosina quinasa, se están usando para aquellos con enfermedad metastásica o recurrente. La paciente los recibió en todo momento. Luego de la recaída hubiera sido óptimo poder contar con la mutación exonal para decidir el tratamiento^{13,14}.

Para los factores pronósticos no existen todavía datos y no hay un sistema aceptado de estadificación del cáncer, pero los siguientes factores han demostrado ser más útiles para indicar un mal pronóstico: tamaño (> 5 cm), tasa mitótica (<1-5 / 10 HPF). El receptor alfa (PDGFR- α) del factor de crecimiento derivado de plaquetas se ha identificado en EGIST que son resistentes a imatinib. Además, PKC PK, un isotipo de PKC (proteína quinasa C) se ha identificado como un nuevo marcador para GIST y es encontrado en tumores KIT positivos y KIT negativos. Por último, DOG1, una proteína de membrana asociada con el canal de cloruro dependiente de calcio, está aumentada en el 90% de los GIST y ya se han desarrollado anticuerpos para poder bloquearla¹⁵.

En conclusión, presentamos un caso clínico de EGIST en omento, cavidad peritoneal y ovario que compartía características histológicas, inmunohistoquímicas y moleculares con casos típicos de GIST. Se realizó una resección quirúrgica completa y adyuvancia. El tratamiento con imatinib se realizó siguiendo el riesgo definido para GIST, ya que no existen criterios definidos para estos tumores debido a que son inusuales.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Tumor del estroma extragastrointestinal

Elisa M. Arroyo, Diego E. Espinosa, Rodrigo Segovia, Jorge Arcuri, Nancy E. Soria, Gustavo Correa Zeballos, y Juan José Zarbá

Bibliografía

1. Sircar K, Hewlett BR, Huozinga JD, et al. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:377-89.
2. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:82-7.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23:70-83.
4. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:1109-18.
5. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, et al. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000; 13:577-85.
6. Hu X, Forster J, Damjanov I. Primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the liver. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:1606-8.
7. Lee JR, Anstadt MP, Khwaja S, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the posterior mediastinum. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22:1014-6.
8. Park JK, Choi SH, Lee S, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor of the gallbladder. *J Korean Med Sci* 2004; 19:763-7.
9. Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K, et al. c-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue). *Am J Surg Pathol* 2004; 28:479-88.
10. Barreda-Bolanos F, Liu Bejarano H, Sanchez Lihon J, Landeo Aliaga I, Sanchez Rodriguez Z. Factores de sobrevida en 152 pacientes con tumores estromales gastrointestinales. *Rev Gastroenterol Peru* 2010; 30:305-23.
11. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459-65.
12. Yan H, Marchettini P, Acherman YIZ, Gething SA, Brun E, Sugarbaker PH. Prognostic assessment of gastrointestinal stromal tumor. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:221-8.
13. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extra- gastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000; 13:577-85.
14. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:1109-18.
15. Terada T. Primary extragastrointestinal stromal tumor of the transverse mesocolon without c-kit mutations but with PDGFRA mutations. *Med Oncol* 2009; 26:233-7.