

Diagnóstico y tratamiento quirúrgico satisfactorio de un tumor estromal del yeyuno

Marín-Gómez LM¹, Vega-Ruiz V¹, García-Ureña MÁ², Moreno García MI³.

¹ Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real (Cádiz). Ctra. Nal. IV, Km. 665. España. 11510.

² Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. Calle Ana de Viya, 21. España. 11009.

³ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real (Cádiz). Carretera Naval IV, Km. 665. España. 11510.

Correspondencia: Luis M. Marín Gómez. Calle: Serafín Álvarez Campana, s/n. Bloque 5-2ºA. El Puerto de Santa María (Cádiz). España. 11500.
Correo electrónico: marinlm@hotmail.com.

Fecha recibido: 17 mayo 2007 • Fecha aprobado: 21 febrero 2008

Resumen

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los tumores más frecuentes de origen mesenquimal del tubo digestivo. El importante descubrimiento de las mutaciones del protooncogén KIT en la patogénesis tumoral así como el desarrollo del imatinib (un inhibidor específico del KIT-tirosinquinasa), ha cambiado radicalmente el tratamiento de los GIST. Presentamos un caso clínico de un paciente con un GIST de origen yeyunal que debutó con una hemorragia digestiva alta. Revisamos las opciones terapéuticas actuales.

Palabras clave: tumores del estroma gastrointestinal, imatinib.

Summary

GIST is the most common mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract. The discovery of KIT proto-oncogene mutations in the pathogenesis of this tumor, and the development of imatinib mesylate, a specific inhibitor of KIT tyrosine kinase function have revolutionized the treatment of GIST. We present the clinical case of a patient with an upper digestive bleeding secondary to a jejunal GIST. Therapeutic options are highlighted.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, imatinib.

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, del inglés *Gastro-Intestinal Stromal Tumours*), se definen como tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal, compuestos por células ahusadas, epitelioides o pleomórficas que expresan la proteína KIT.¹ El KIT (c-KIT o CD117), es un enzima con actividad tirosinkinasa relacionado con el desarrollo de las células intersticiales de Cajal. El KIT es el producto de un protooncogén (c-KIT).² Se localizan mayoritariamente en el tubo digestivo (50% estómago y 25% intestino delgado), si bien hay un

10% que es extradigestivo. La diseminación suele ser hematológica (hepática o peritoneal). El 95% de los GIST son KIT positivos (+) y 60-70% son CD34 +. El imatinib es un fármaco que tiene actividad anti-KIT e inhibe el crecimiento *in vitro* de líneas celulares de GIST. Actualmente, se indica en caso de enfermedad recurrente o metastásica.³

Caso clínico

Varón de 45 años que acudió a Urgencias por melena y dolor abdominal difuso. No intervenciones

quirúrgicas abdominales previas ni ingesta reciente de AINE. El tacto rectal fue positivo para heces melénicas. Como únicos valores patológicos, mostró una Hemoglobina 7.2 g/dl y Hematocrito 26.6%. El valor corpuscular medio estaba en el límite bajo de la normalidad. No refería alteraciones de la coagulación. La endoscopia digestiva alta fue normal. Se cursó ingreso para estudio y tratamiento.

La gammagrafía con hematíes marcados evidenció un aumento de la vascularización en cuadrante

superior izquierdo, que en la tomografía computarizada abdominal se correspondió con una masa de 4 cm que parecía depender de yeyuno (foto 1A). Los marcadores tumorales fueron negativos. Se programó para laparotomía exploradora.

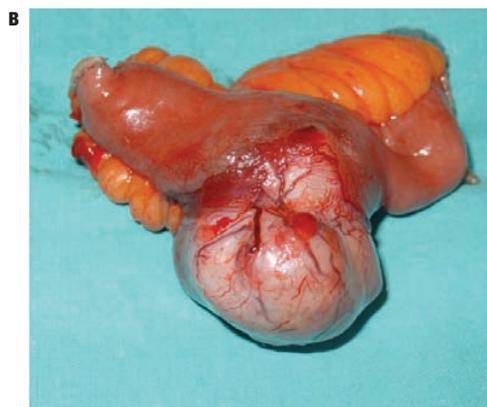
Tras practicar una mini laparotomía media supraumbilical (5 cm), se pudo identificar a 2 metros del ángulo de Treitz, sobre el borde anti-mesentérico, una tumoración sólida con neovascularización en la serosa (foto 1B). No lesiones ocupantes de espacio hepáticas a la palpación ni líquido libre. El mesenterio no presentaba adenopatías. Se decidió resección segmentaria de 10 cm de yeyuno (incluyendo la tumoración) y anastomosis primaria. Al corte, la tumoración ulceraba la mucosa yeyunal. El informe anatomopatológico fue de tumor de células fusiformes, con escaso número de mitosis (3/50 HPF) y positividad intensa difusa para el CD 117. Compatibles con tumor del estroma intestinal (GIST) de riesgo bajo (fotos 2A y 2B). A los 18 meses de seguimiento, no presenta datos clínico-radiológicos que hagan sospechar recidiva. El Servicio de Oncología no indicó tratamiento con imatinib.

Foto 1.

A. Imagen de corte de TC abdominal con contraste oral e intravenoso en el que se observa la presencia de una masa sólida de 4 cm de diámetro con realce periférico del contraste (*flecha roja*) que parece depender del intestino delgado (*flecha azul*).



B. Pieza de resección segmentaria de 10 cm de yeyuno en la que se incluye una tumoración de consistencia elástica con neovascularización en la serosa. No se realizó linfadenectomía.

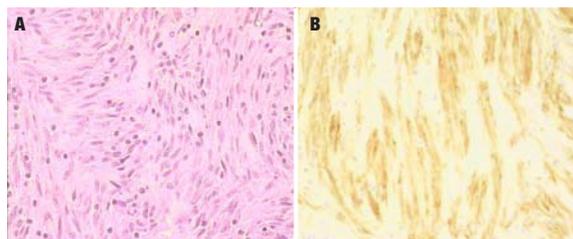


Discusión

El único tratamiento curativo de los GIST consiste en la extirpación quirúrgica con márgenes libres (resección R0), sin linfadenectomía dado el bajo índice de diseminación ganglionar. La resección R0 es posible en 85% de los casos, aunque recidivan la mitad.⁴ La reaparición de la enfermedad se relaciona con el tamaño tumoral, alto grado histológico, rotura del tumor y localización a nivel del

Foto 2.

A. Imagen de microscopia óptica en la que se advierte la presencia de células de aspecto fusiforme con escasa actividad mitótica (H&E, x20). B. Positividad difusa al KIT, con tinción citoplasmática y perinuclear típica de los GIST (inmunohistoquímica, x20).



intestino delgado.⁵ Suele manifestarse como metástasis hepáticas o peritoneales.

El 90% de los GIST esconden mutaciones que activan el KIT. Éstas favorecen la proliferación celular y deprimen la apoptosis en el tumor.³ El imatinib es un inhibidor del KIT. Estudios prospectivos han mostrado que 50% de los pacientes responden al imatinib y 80% mantienen la enfermedad estable, aunque la respuesta completa es infrecuente.^{4, 5} Estudios fase I y II indican que el imatinib es efectivo y seguro en terapia sistémica frente a la enfermedad metastásica o irreseccable. Gracias a este inhibidor de la tirosinkinasa, se alcanzan supervivencias del 50% a los 2 años en casos con metástasis hepáticas por GIST.⁶⁻⁸ La respuesta al tratamiento varía en función de dónde se localice la mutación del KIT. De esta manera, las ubicadas en el exón 11 presentan una respuesta significativamente mejor que las que se encuentran en el exón 9. Los resultados son escasos si el tumor carece de mutaciones en el KIT.³

La dosis es objeto de controversia, ya que los 2 estudios fase III que se han llevado a cabo, no han obtenido resultados superponibles. La dosis de inicio es de 400 mg/24h, y puede incrementarse si se desarrolla resistencia. La toxicidad del fármaco es dosis dependiente.^{9, 10} No hay evidencia científica sobre su uso en neoadyuvancia ni sobre la duración óptima del tratamiento.^{2, 4}

Cuando, a pesar del correcto tratamiento con imatinib, la enfermedad progresa, se dice que el tumor se ha hecho resistente (50% a los 2 años). El mecanismo puede ser secundario al desarrollo de nuevas mutaciones en el KIT, o a fenómenos de amplificación del KIT. El manejo de los tumores que no responden o se hacen resistentes al imatinib tampoco está claro. Se recomienda en estos casos, que se incluya en un estudio clínico. La ablación

por radiofrecuencia como la quimioembolización se ha empleado como alternativa no quirúrgica en metástasis hepáticas de GIST resistentes a imatinib. Hay experiencias con quimioterapia intraperitoneal (mitoxantrona) que arrojan supervivencias a los 5 años del 46%. El uso de la radioterapia se reserva para el tratamiento de la hemorragia de origen tumoral, dada la relativa radioresistencia de esta neoplasia.⁵

Los casos de resistencia al tratamiento con imatinib están favoreciendo el desarrollo de nuevas moléculas. El SU 11244 (sunitinib), que además de ser un inhibidor de la tirosinkinasa, actúa contra el factor de crecimiento celular endotelial (VEGF). Los ensayos en fase III muestran resultados esperanzadores. Se ha propuesto el uso de inhibidores del VEGF como el bevacizumab, puesto que son tumores muy vascularizados.⁴

Bibliografía

1. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002;38 (Suppl. 5): S39-51.
2. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds V. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2003;90:1178-86.
3. Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumours: an update. *Histopathology* 2006;48: 83-96.
4. Gold JS, DeMatteo RP. Combined Surgical and Molecular Therapy. The Gastrointestinal Stromal Tumor Model. *Ann Surg* 2006;244:176-84.
5. D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005;12:44-56.
6. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-3.
7. von Mehren M, Blanke C, Joensuu H et al. High incidence of durable responses induced by imatinib mesylate (Gleevec) in patients with unresectable and metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2002. Abstract 1608.
8. Verweij J, van Oosterom A, Blay JY, Judson I, Rodenhuis S, van der Graaf W et al. Imatinib mesylate (STI- 571 Gleevec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer* 2003;39:2006-11.
9. Benjamin RS, Rankin C, Fletcher C et al. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: Intergroup S0033 early results (Abstr 3271). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:814.
10. Verweij PJ, Casali PG, Zalcberg PJ, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127-34.