

REVISTA DE LA FACULTAD

DE CIENCIAS MÉDICAS

UNIVERSIDAD DE CUENCA

VOLUMEN 32 **NÚMERO 3** DICIEMBRE 2014

Fecha de Recepción: 29/01/2014
Fecha de Aprobación: 08/01/2015

CASO CLÍNICO
Clinical case

COEXISTENCIA GIST CON CÁNCER GÁSTRICO

Dr. Manuel Emilio Quezada Morales
Doctor en Medicina y Cirugía

Dra. Yolanda Elisabeth Vintimilla Pogo
Cirujana oncóloga. SOLCA – Cuenca

Md. Laura Fabiola Jara Sánchez
Médico

CONFLICTO DE INTERESES

No existe conflicto de intereses

RESUMEN

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) conjuntamente con los adenocarcinomas, son raros y constituyen la mayoría de neoplasias no epiteliales del estómago. Pueden comprometer el intestino delgado, mesenterio y retroperitoneo. Se origina de las células intersticiales de Cajal, de la pared del tracto gastrointestinal y se puede distinguir de otras neoplasias por técnicas de inmunohistoquímica.

La patogénesis del cáncer gástrico se halla relacionada con factores ambientales. Su incidencia ha disminuido en los países como Estados Unidos e Inglaterra, pero permanece alta en otros como Japón, Chile e Italia. Existen evidencias que la predisposición genética juega un rol importante en un subconjunto de pacientes. Los carcinomas gástricos se originan en las células basales de las foveolares en un fondo de gastritis crónica atrófica con displasia progresiva.

Presentamos un caso registrado en Cuenca, de adenocarcinoma gástrico y GIST concomitante, que corresponde a una paciente de 75 años de edad, intervenido por adenocarcinoma bien diferenciado intramucoso gástrico; además en el acto quirúrgico se nota la presencia de un tumor a nivel de yeyuno cuyo estudio anatomopatológico reveló la presencia de un GIST, confirmado con técnicas de inmunohistoquímica. Adicionalmente se revisa la literatura internacional disponible de esta infrecuente asociación.

DeCS: tumores del estroma gastrointestinal, neoplasias gástricas. GIST

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in conjunction with adenocarcinoma are rare, these constitute the majority of non-epithelial neoplasms of the stomach. They can compromise the small intestine, mesentery and retroperitoneum. Originates from the interstitial cells of Cajal, wall of the gastrointestinal tract and can be distinguished from other tumors by immunohistochemistry.

Pathogenesis of gastric cancer is related to environmental factors. Its incidence has declined in countries like the US and Britain, but remains high in others such as Japan, Chile and Italy. There is evidence that genetic predisposition plays an important role in a subset of patients. Gastric carcinomas originate from the basal cells of the foveal on a background of chronic atrophic gastritis with progressive dysplasia.

Meet one recorded case in Cuenca concomitant gastric adenocarcinoma and GIST, which corresponds to a 75-year-old spoke gastric intramucosal well differentiated adenocarcinoma, also during surgery the presence of a tumor in the jejunum is noted for study revealed the presence of pathological GIST confirmed with immunohistochemistry techniques. Also available international literature of this uncommon association is reviewed.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors, Stomach Neoplasms GIST, C-KIT

INTRODUCCIÓN

Los tumores GIST son los tumores mesenquimales más frecuentes en el tracto gastrointestinal (1, 2). La incidencia anual varía entre diez y veinte casos por millón de habitantes en países desarrollados, y entre el 20 y el 45%, son malignos (3, 5). La expresión del receptor de membrana c-KIT/CD 117 con actividad tirosin-quinasa sintetizado a partir del proto-oncogén c-kit caracteriza a estos tumores (1, 6). La expresión de c-KIT y de CD 34 común a los tumores GIST y a las células intersticiales de Cajal y las similitudes ultraestructurales ha llevado a considerar que estos tumores se originan de estas células o de sus precursores (2, 6,7). El receptor c-KIT es fundamental en el reconocimiento de los GIST, base molecular de la carcinogénesis y de la respuesta al tratamiento con imatinib mesilato (1-3,7-9).

La laparotomía y la ecografía abdominal son los medios con los que con más frecuencia se ha detectado el GIST. En estudios realizados se observó que algunos pacientes padecían alguna otra enfermedad tumoral o lesiones premalignas como pólipos gástricos o de colon, o esófago de Barrett concomitantemente con el GIST. (11,12).

La característica inmunohistoquímica principal de los tumores GIST es la positividad frente al antígeno c-KIT / CD 117 en el 90-95% de los casos. El CD 34 se expresa en el 60 al 70% de los tumores y la actina de músculo liso en el 30 al 40%. La positividad para vimentina también caracteriza a estos tumores (1, 3, 5, 6, 8, 9). La inmunohistoquímica permite el diagnóstico diferencial con otros tumores mesenquimales como los schwannomas o leiomiomas (1, 3, 5).

El tamaño y número de mitosis por 50 campos de gran aumento (CGA) constituyen los criterios para clasificar a los GIST en función del riesgo de agresividad (1-3), pero también la localización extragástrica, la

presencia de necrosis tumoral, el tipo histológico diferente al fusiforme, la ausencia de marcadores inmunohistoquímicos como CD 117 y CD 34 y la expresión de diferentes reguladores del ciclo celular son más frecuentes en tumores con comportamiento maligno (1-3, 5, 10, 13, 14-19).

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 75 años, con cuadro clínico de 4 años de evolución, caracterizada por dolor urente en epigastrio con irradiación a región lumbar, pirosis, pérdida de peso, ocasionalmente melenas. Al examen físico, abdomen: blando depresible doloroso a la palpación de forma profunda en epigastrio, ruidos hidroaéreos presentes.

Estudios radiológicos: sin alteración

Endoscopía: se observa en el cuerpo gástrico distal, hacia la cara anterior, lesión de 12 mm plana, de pliegues amputados, con pérdida de elasticidad, de bordes nodulares.

Biopsia: Adenocarcinoma bien diferenciado intramucoso.

Helicobacter Pylori: negativo

Manejo Inicial:

Paciente valorada con estudios de extensión, considerada candidata para laparotomía exploradora, se realizó gastrectomía subtotal + DII más resección de tumor de yeyuno

Hallazgos:

*Tumor intestinal a 50 cm del ángulo de Treitz.

*Pieza de gastrectomía subtotal mide por la curvatura menor 14 cm y 18 cm por la curvatura mayor. Abierta la misma en la

pared anterior hacia el antro hay una lesión deprimida ulcerada tipo II C de 0.8 cm y dista en 9 y 4 cm respectivamente de los bordes proximal y distal. La mucosa adyacente muestra un patrón de aspecto aterciopelado y forma pliegues. Ganglios de la linfadenectomía DII: 0 negativos de 10 analizados.

Pieza de resección intestinal abierta corresponde a intestino delgado con zona nodular periférica que mide 1,5 cm, límites quirúrgicos a 4 cm tanto proximal como distal.

Macroscopía



Imagen 1: lesión gástrica tipo II C

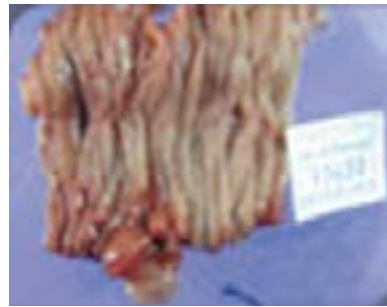


Imagen 2: lesión a 50 cm del ángulo de Treitz

Microscopía

Lesión gástrica: Se reconoce mucosa gástrica, infiltrada por neoplasia epitelial tubular, revestida por células epiteliales altas basófilas, con núcleos y nucléolos evidentes en medio de un estroma conjuntivo. La neoplasia infiltra hasta la submucosa, comprometiéndose hasta la muscularis de la mucosa.

Conclusión diagnóstica: adenocarcinoma tubular tipo IIC.

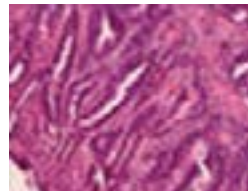
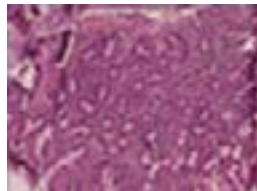


Imagen 3 y 4 Neoplasia epitelial tubular temprana

Lesión intestinal: Neoplasia mesenquimal, conformada por células fusadas, de núcleos regulares, de cromatina laxa, con escasas mitosis. El citoplasma es escaso y en algunas zonas de aspecto microfibrilar.



Imagen 5 y 6 lesión fusocelular de intestino

Reporte histopatológico definitivo:

Tumor gastrointestinal de muy bajo riesgo (tamaño y número de mitosis)

Inmunohistoquímica

Se utilizaron técnicas de tinción para confirmar la sospecha diagnóstica, saliendo positivo las siguientes: CD 117 positivo CD 34 positivo, actina de músculo liso (AML) Negativo.

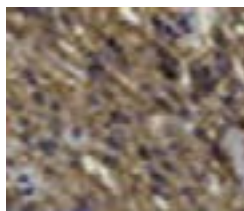


Imagen 7: CD 117



Imagen 8: CD 34

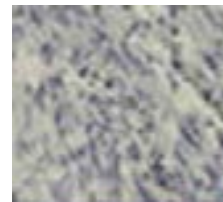


Imagen 9: AML

Evolución

Paciente es dado de alta en buenas condiciones luego de 4 días de estancia hospitalaria sin ninguna complicación.

RESULTADOS

Desde el punto de vista oncológico, la paciente fue manejada adecuadamente con márgenes negativos, actualmente se mantiene en vigilancia, con exámenes de extensión cada 6 meses, último control por parte de cirugía oncológica, con remisión completa de síntomas.

DISCUSIÓN

Los tumores estromales se manifiestan en general como lesiones submucosas, muchas veces con la mucosa totalmente conservada lo cual impide que las biopsias endoscópicas logren representar adecuadamente la lesión, en caso de que puedan ser accesibles a este procedimiento (20, 21, 23,25). Por otra parte pueden tener crecimiento preferente en sentido extragástrico o extraintestinal lo que en ciertas circunstancias genera que las imágenes obtenidas por endoscopia y radiología convencional no siempre representan la verdadera dimensión de estos tumores (20,24), esto hace imprescindible el empleo sistemático de métodos complementarios como la TAC, y la endosonografía que evalúan el crecimiento en profundidad de estos tumores (21, 22, 23,26).

La endosonografía ha demostrado ser el método de mayor rendimiento en el adecuado diagnóstico de este tipo de tumores con cifras superiores al 80% según lo reportado por Davis y Tío (20,27), ante la imposibilidad de un adecuado diagnóstico histopatológico pre e intraoperatorio es la morfología obtenida a través de las imágenes y la evaluación intraoperatoria lo que comanda el diagnóstico y la toma de decisiones en los tumores estromales. Nos puede orientar hacia el diagnóstico de malignidad los siguientes parámetros: a) Tumores mayores de 5 cm; b) Áreas hipodensas intratumorales que sugieren necrosis; c) Bordes irregulares; d) Crecimiento extragástrico; e) Presencia de metástasis.

Los adenocarcinoma gástricos conjuntamente con GIST son raros, entre los reportes previos están los de Maiorana en el 2000 que reporta 6 casos, Birtan en el 2004 publica dos casos y Ahmad en el 2006 reporta un paciente. En este caso los tumores fueron localizados en órganos distintos, uno de localización gástrica y el otro a nivel intestinal, a 50 cm del ángulo de treitz (30)

En este caso se realizó una gastrectomía subtotal + DII mas resección de tumor de

yeyuno, ciertos autores no están de acuerdo con la linfadenectomía debido a que estos tumores metastizan preferentemente hacia el peritoneo y por vía hematológica hacia el hígado (20, 21, 23, 28,29), pero se le realiza por la coexistencia con el cáncer gástrico, siendo la cirugía el arma terapéutica exclusiva (20,29).

Los casos recopilados de la búsqueda bibliográfica, muestran una edad promedio de presentación de 74 años con rango de 64 a 82 años, con mayor frecuencia en sexo masculino (60%). Los adenocarcinomas eran predominantemente lesiones avanzadas (65%), de 5,3 cm de tamaño promedio, en general ulcerados, antrales, en 65% de tipo intestinal de Lauren y con metástasis ganglionares linfáticas en 8 de 13 casos. Los adenocarcinomas incipientes midieron en promedio 1,6 cm, principalmente antrales, sin predominio de una morfología característica ni evidencias de metástasis ganglionares linfáticas. Ambos tipos de lesiones no presentaron marcadas diferencias en sexo y edad de presentación.

Los GIST correspondieron a lesiones nodulares, de 2 cm en promedio, bien delimitado, de predominio subseroso, ubicado principalmente en cuerpo gástrico (60%), de aspecto histológico fusocelular y comportamiento benigno. Sólo en 1 caso, el diagnóstico de GIST sincrónico, se conocía en el periodo preoperatorio, la mayoría fueron hallazgos intraoperatorios o durante el examen macroscópico, como ocurrió en este caso. Las hipótesis respecto al desarrollo concomitante de ambos tumores apuntan a 1) hallazgo incidental, podría explicar sólo por simple coincidencia esta asociación, en especial en áreas de alto riesgo, 2) mutación genética que podría predisponer a la génesis sincrónica de esta asociación o 3) un agente carcinogénico en común que desencadenaría en tejido epitelial y no epitelial del mismo órgano, ambas neoplasias. Este último postulado ha encontrado evidencias experimentales,

ya que al administrar N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG) a ratas, se logra inducir no sólo adenocarcinomas gástricos, sino también tumores no epiteliales, cuando junto a MNNG se asocia estrés o ácido acetilsalicílico.

Recientemente también, se ha logrado, mediante un modelo de inducción de reflujo duodenal, desarrollar tumores epiteliales y no epiteliales gástricos, presentando algunos de estos últimos inmunopositividad para CD117. Sin embargo no existe evidencia que muestre que estas sustancias y modelos cumplan un rol fundamental en neoplasias gástricas humanas. En conclusión, se presenta el primer caso de desarrollo concomitante de adenocarcinoma gástrico y GIST, esta asociación no dispone de evidencias sólidas que apoyen una predisposición genética o una conexión causal con carcinógenos por lo que se deben estudiar una mayor cantidad de casos para explicar la aparición simultánea de neoplasias de diferente tipo histológico. Una de las debilidades sería el diagnóstico certero, y esto se logró con buenas técnicas de tinción y además de personal de patología entrenado.

CONCLUSIÓN

El presente caso es poco común, por la coexistencia de dos neoplasias una epitelial y la otra estromal (adenocarcinoma y GIST), con localización gástrica e intestinal respectivamente. El tratamiento indicado según varios estudios es la resección quirúrgica completa, es decir con un margen macroscópico libre de por lo menos 3 cm.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a todo el Servicio de Patología de SOLCA Cuenca en especial a la Dra. Roció Murillo (patóloga) y al Dr. Andrés Malo cirujano Oncólogo de esta Institución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002; 33: S39.
2. Solis-Herruzo JA, Solis-Muñoz P. GISTs: from the molecular knowledge to the rational treatment. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 677-82.
3. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
4. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Orden A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognosis in the preimatinib mesylate era- a population-base study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821-9.
5. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Caspaire M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2868-72.
6. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 377-89.
7. Sanders KM. A case of interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1996; 111: 492-515.
8. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors -definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchow Arch* 2001; 438: 1-12.
9. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80.
10. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 82-7.
11. Agaimy A, Wuensch PH. Gastrointestinal stromal tumors in patients with other-type cancer: a mere coincidence or an etiological association? A study of 97 GIST cases. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 1025-30.
12. Kalmar K, Tornoczky T, Poto L, Illenyi L, Kalmar Nagy K, Kassaie M, et al. Gastrointestinal stromal tumors in a single institute: is there an association to other gastrointestinal malignancies? *Mgy Seb* 2004; 57: 251-6.
13. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
14. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: Consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol* 2002; 33: 669-76.
15. Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3898-905.
16. Koay MH, Goh YW, Iacopetta B, Grieu F, Segal A, Sterrett GF, et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): a clinicopathological and molecular study of 66 cases. *Pathology* 2005; 37: 22-31.

17. Tzen CY, Mau BL. Analysis of CD117-negative gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1052-5.
18. Feakins RM. The expression of p-53 and bcl-2 in gastrointestinal stromal tumors is associated with anatomical site, and p53 expression is associated with grade and clinical outcome. *Histopathology* 2005; 46: 270-9.
19. Nakamura N, Yamamoto H, Yao T, Oda Y, Nishiyama K, Imamura M, et al. Prognostic significance of cell-cycle regulatory proteins in gastrointestinal stromal tumor and the relevance of the risk grade. *Hum Pathol* 2005; 36: 828-37.
20. Davis G, Blanchard K, Hatch G, Wertheimer-Hatch L, Hatch K: Tumors of the stomach. *World J Surg* 2000; 24: 412-20.
21. Benavides C: Cirugía de las lesiones gástricas submucosas. *Rev Chil Cir* 1997; 49: 280-8.
22. Avunduk C, Hampf F, Coughlin B: Endoscopic sonography of the stomach: Findings in benign lesions. *AJR* 1994; 163: 591-5.
23. Sanders L, Silverman M, Rossi R, Braasch J: Gastric smooth muscle tumors: Diagnostic dilemmas and factors affecting outcome. *World J Surg* 1996; 20: 992-5.
24. Skandalakis J: Smooth muscle tumors of the alimentary tract. En: Thomas Ch. *Alimentary Tract Tumors*. Springfield: Illinois 1962; 79-80.
25. Farrugia G, Kim Ch, Grant C: Leiomyosarcoma of the stomach: determinants of long-term survival. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 533-6.
26. Megibow A, Balthazar E, Hulnick D, Naidich D: CT evaluation of gastrointestinal leiomyomas and leiomyosarcomas. *AJR* 1985; 144: 727-31.
27. Tío T, Tygat G: Endoscopic ultrasonography for the evaluation of smooth muscle tumors of the upper gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 342-7.
28. Alvarez R, Klaassen R, Mucientes F, Davanzo A, Funke R, Briceño C: Tumores musculares gastrointestinales. *Rev Chil Cir* 1997; 49: 389-95.
29. De Matteo R, Lewis J, Leung D, Mudan S, Woodruff J. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
30. Murillo Roció, *Patología Revista latinoamericana*, Volumen 47, núm. 4, octubre-diciembre, 2009, pag. 401-402.