

Tumores poco frecuentes del tubo digestivo

Lisandro Paganini, Mariana Kucharczyk, Jorge Ocantos y Alberto Seehaus

HISTORIA CLÍNICA

Se trata de un paciente de sexo masculino, de 60 años, que acude a la consulta por un episodio de melena y mareos. Es obeso y refiere dos episodios previos similares, uno tres años atrás y otro hace un año, sin otros antecedentes de jerarquía.

Se le realizan videoendoscopia digestiva alta (VEDA), que no muestra alteraciones, y videocolonoscopia (VCC), que evidencia restos hemáticos y coágulos. También un examen con videocápsula, que informa angiodisplasia aislada en yeyuno proximal e íleon distal.

Se decide realizar una enteroclisia, observándose un defecto de relleno en un asa yeyunal proximal, de aspecto submucoso, con distorsión de pliegues y posible ulceración central (Fig. 1). En virtud de estos hallazgos se solicita una tomografía computada (TC) helicoidal con técnica de “neumotomografía” (insuflación de aire por sonda nasoyeyunal)

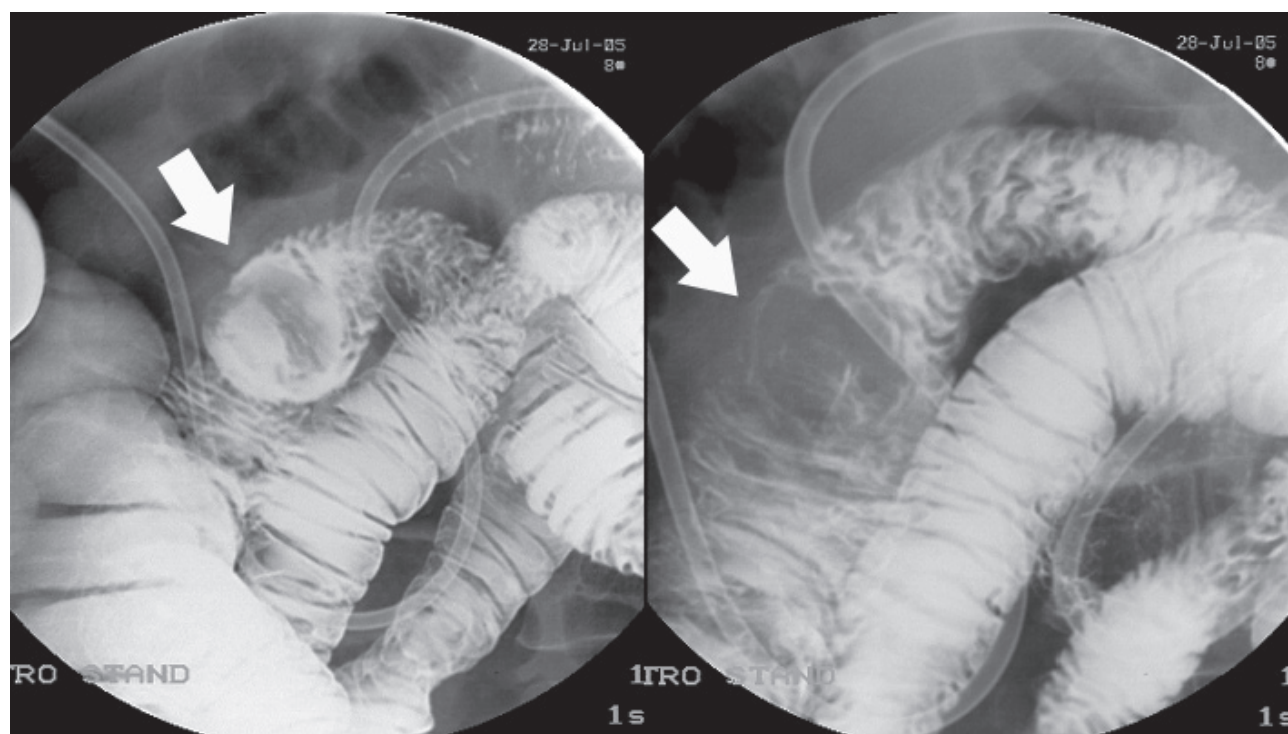
donde se constata la existencia de una masa con densidad de partes blandas que involucra la pared de un asa yeyunal y el mesenterio adyacente, tomando contacto con un asa vecina. Presenta un intenso realce heterogéneo con el contraste endovenoso en fase arterial, mientras su centro persiste hipodenso, probablemente quístico-necrótico (Fig. 2). En la endoscopia virtual (técnica de TC) se aprecia el crecimiento hacia la luz de la lesión con una ulceración central (Fig. 3).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Sobre la base de los antecedentes clínicos y los hallazgos imagenológicos se plantearon los siguientes diagnósticos diferenciales:

- Linfoma intestinal.

Figura 1. Enteroclisia. Se identifica un defecto de relleno de aspecto submucoso en un asa yeyunal proximal (flechas), con distorsión de pliegues y posible ulceración central.



- Tumor carcinoide.
- Adenocarcinoma de intestino delgado.
- Tumor del estroma gastrointestinal (GIST).
- Otros tumores mesenquimáticos: leiomioma/sarcoma, sarcoma mesentérico, tumores vasculares y tumores malignos de la vaina neural.

El linfoma es uno de los principales diagnósticos diferenciales, si bien la ausencia de adenopatías asociadas aleja un poco esta opción. También hay que considerar que no suele presentar un realce intenso heterogéneo con el contraste endovenoso en fase arterial, sino más bien homogéneo y en fase parenquimatosa. Las masas del linfoma también pueden ulcerarse, cavitarse y presentar extensión mesentérica.

El tumor carcinoide es un diagnóstico para tener en cuenta por su localización y tinción intensa en fase arterial con el contraste endovenoso. Sin embargo, el 90% ocurren en el íleon distal y suelen presentar compromiso mesentérico con reacción desmoplásica en el 40 a 80% de los casos. No es raro encontrar calcificaciones.

El adenocarcinoma está dentro de las posibilidades diagnósticas por ser la neoplasia maligna primaria más común del intestino delgado, si bien su crecimiento suele ser más circunferencial o anular, con engrosamiento mural, y suele manifestarse por obstrucción intestinal.

Los tumores mesenquimáticos son claramente una opción en este paciente; sin embargo, su diferenciación es prácticamente imposible solo con los estudios por imágenes. El

sarcoma mesentérico, por ejemplo, puede invadir secundariamente un asa intestinal pero su localización primaria mesentérica y su tendencia a la obstrucción lo alejan del diagnóstico, si bien no puede descartarse esta posibilidad. Se decidió intervenir quirúrgicamente al paciente efectuándole una resección segmentaria yeyunal laparoscópica con entero-entero anastomosis. A las 24 horas fue dado de alta y no se registraron complicaciones inmediatas ni signos de recidiva en su seguimiento hasta la actualidad.

El diagnóstico anatomopatológico correspondió a GIST de bajo grado de malignidad (Fig. 4).

DISCUSIÓN

Los GIST son las neoplasias no epiteliales más frecuentes del tubo digestivo, con unos 4500 a 6000 casos nuevos por año reportados en los Estados Unidos. Representan el 0.1 al 3% de todas las neoplasias gastrointestinales y el 5% de los sarcomas. La edad media de presentación ronda los 60 años, sin diferencias significativas entre sexos.

Histológicamente son tumores derivados del precursor de la célula intersticial de Cajal, normalmente presente en el plexo mientérico, y por lo tanto distintos en su origen de otros tumores mesenquimáticos como los leiomiomas o leiomiomasarcomas.

Pueden presentarse en todo el tubo digestivo, pero son más frecuentes en estómago (60%) e intestino delgado (30%). Su grado de malignidad es variable: depende de su tamaño (peor pronóstico cuando superan los 5 cm) e índice mitótico (más de 10 mitosis por campo de 10 aumentos es

Figura 2. Neumo TC: Se observa una masa sólida que involucra la pared de un asa yeyunal y el mesenterio adyacente (flechas). A) Sin contraste endovenoso. El tumor se muestra homogéneo. B) El contraste en fase arterial muestra un intenso realce heterogéneo del tumor. C) Fase parenquimatosa: se observa un centro hipodenso (sin tinción), probablemente quístico-necrótico.



un signo de malignidad). Si bien se los clasifica histológicamente en grados progresivos de malignidad (bajo, intermedio y alto grado), el valor pronóstico de esta gradación aún no está totalmente establecido.

El 50% tendrá metástasis al momento del diagnóstico, con aproximadamente un 85% de probabilidades de recurrencia o desarrollo de metástasis a largo plazo. Si bien el 80% ocurre en los dos primeros años, se ha reportado la aparición de secundarismo hasta 20 años después de la resección quirúrgica. El hígado y el peritoneo son los sitios más frecuentes de metástasis.

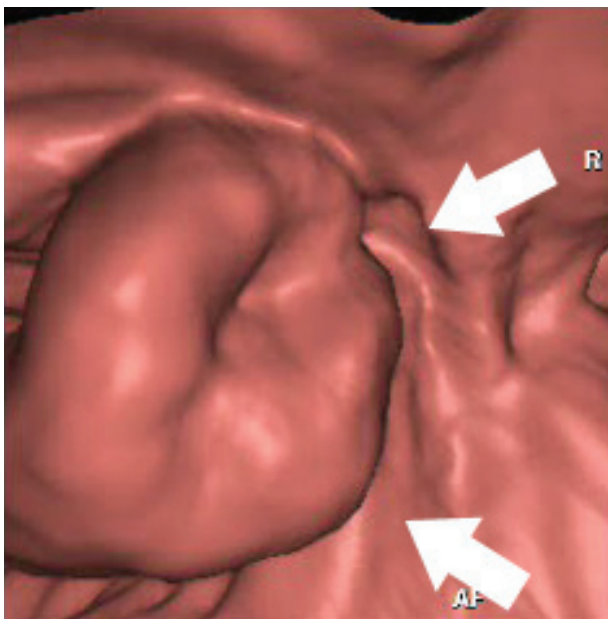
La clínica de presentación es muy variable y depende de su tamaño y localización. Por su crecimiento submucoso y su naturaleza inicialmente no invasiva, generalmente alcanzan gran tamaño antes de hacerse sintomáticos, por lo que suelen ser hallados incidentalmente cuando son pequeños.

Por lo general presentan un crecimiento exofítico, son hipervascularizados (realzan con el contraste endovenoso) y heterogéneos (necrosis, hemorragia, degeneración quística). El crecimiento mural o intraluminal es menos frecuente; en estos casos pueden presentarse clínicamente con hemorragia digestiva por ulceración mucosa, como en el caso en cuestión.

DIAGNÓSTICO

Los GIST pueden sospecharse en estudios radiológicos con doble contraste (seriadas esófago-gastroduodenales, enteroclisias, colon por enema, etc.), donde se destaca principalmente su naturaleza submucosa, si existe o no ulce-

Figura 3. Neumo TC y endoscopia virtual. Se aprecia el crecimiento hacia la luz de la lesión con una ulceración central (flechas).



ración y cuál es el órgano de origen. La ecografía suele ser otro método de detección de estos tumores por la frecuencia con que se solicita este tipo de examen en pacientes con dolor abdominal. Sin embargo, la caracterización ecográfica suele ser dificultosa y determinar la dependencia de órgano no siempre es posible debido al gran tamaño que suelen presentar al momento del diagnóstico.

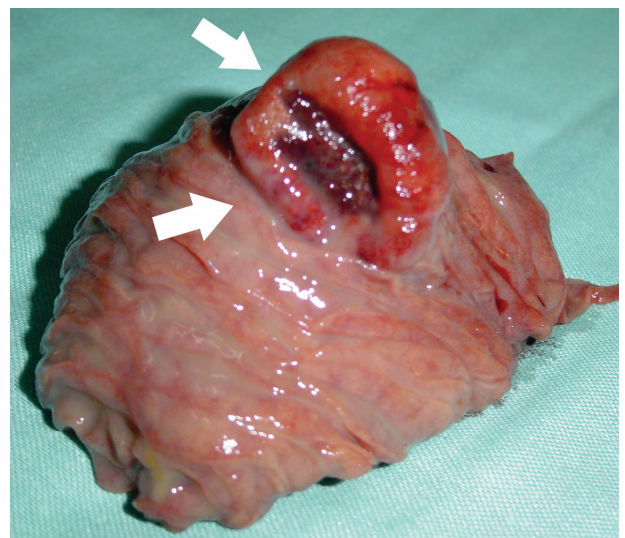
Es por ello que la tomografía computada helicoidal y particularmente su modalidad multislice con contraste endovenoso en fases, resulta el método por imágenes ideal para el estudio de los GIST. La utilización de contraste endoluminal negativo mejora significativamente la capacidad de diferenciar las estructuras de la pared del tubo digestivo entre sí y de la propia luz. El contraste endovenoso (positivo) demarcará aun más la mucosa y la submucosa y otras estructuras vascularizadas como los GIST. Contamos con distintos contrastes negativos que pueden utilizarse en TC: aire (neumoTC), agua (hidroTC) u otros productos como metilcelulosa (enteroTC), que permiten una excelente caracterización de las lesiones del tubo digestivo.

La resonancia magnética (RM) es un complemento de la TC fundamentalmente para establecer las relaciones del tumor con otros órganos y grandes vasos. Las características de los GIST en RM son variables, según el grado de necrosis y/o hemorragia.

La angiografía digital es de utilidad en el manejo de los pacientes con sangrado gastrointestinal significativo y como orientación prequirúrgica, dada la importante vascularización de estos tumores. También está descrita la embolización arterial prequirúrgica.

Por lo general el diagnóstico definitivo se logra a través

Figura 4. Pieza quirúrgica. Muestra el tumor (flechas) de similares características a la endoscopia virtual.



del estudio de la pieza quirúrgica. Sin embargo, en aquellos pacientes que presenten metástasis, la biopsia percutánea de estas y el estudio de la muestra con inmunohistoquímica revelarán la estirpe del tumor.

TRATAMIENTO

La terapéutica por excelencia para la enfermedad localizada es la cirugía, que intenta lograr márgenes libres de lesión idealmente de 1-2 cm. La resección de metástasis es considerada como un procedimiento experimental por los consensos actuales.

El 90% de los GIST malignos presentan una mutación del gen KIT (receptor de factor de crecimiento) e inmunohistoquímica positiva para CD117 y CD34. Esto lleva a una proliferación celular anormal y su importancia radica en la disponibilidad de un fármaco específico (imatinib) para bloquear dichos receptores KIT.

En los últimos años el mesilato de imatinib ha sido empleado en el tratamiento de los GIST metastáticos o irresecables, mejorando la sobrevida. Las distintas series publicadas reportan resultados variables; con respuestas favorables en un 70-85% de los pacientes aproximadamente, utilizando una dosis diaria de 400 a 600 mg. La respuesta depende de la presencia y el tipo de mutación del receptor KIT. Existen múltiples casos reportados de resistencia secundaria al imatinib, que por definición ocurre luego de seis meses de iniciado el tratamiento. En estos casos la aparición de una nueva droga, el sunitinib, podría ser una opción, actualmente en estudio. La implementación del imatinib como terapia neoadyuvante y/o adyuvante es hoy en día motivo de ensayos controlados.

SEGUIMIENTO

Los criterios de evaluación morfológicos de respuesta de los tumores sólidos (RECIST) no son útiles a la hora de evaluar precozmente la eficacia del mesilato de imatinib en el tratamiento de los GIST. Esto se debe a que las lesiones tumorales tardan en reducir su volumen e incluso pue-

den crecer debido a fenómenos de sangrado intratumoral, a edema o a la degeneración mixoide del tumor. En consecuencia, medir el tamaño de las lesiones mediante TC tiene un valor limitado. Por este motivo ha sido necesario buscar nuevas herramientas para evaluar la respuesta tumoral. El empleo del valor de atenuación de las lesiones tumorales mediante TC (medido en unidades Hounsfield) ha mostrado ser útil a la hora de cuantificar la respuesta del GIST al tratamiento con imatinib.

La tomografía por emisión de positrones y su fusión con TC (FDG PET-TC) desempeña hoy en día un papel importante en la estadificación y evaluación de la respuesta al tratamiento de estos tumores, con un valor pronóstico. El FDG PET-TC es el método más sensible y específico para la estadificación y el seguimiento de los GIST. Ha mostrado tener una alta sensibilidad en la evaluación temprana de la respuesta tumoral al permitir detectar la disminución en el índice de captación del radiofármaco (SUVmax) de las células tumorales tan pronto como a los ocho días de iniciado el tratamiento con imatinib, pudiendo predecir la respuesta al mismo.

Es de utilidad conocer que el efecto adverso más común del imatinib es la retención hídrica, que puede manifestarse como ascitis, derrame pleural y/o pericárdico o edema subcutáneo. Por lo tanto, la aparición de ascitis muy probablemente no sea un indicio de enfermedad peritoneal en un paciente que muestra parámetros de respuesta adecuada al tratamiento.

CONCLUSIÓN

Los GIST, si bien poco frecuentes, deben ser considerados entre los diagnósticos diferenciales de toda neoplasia del tubo digestivo con las características antes descriptas. Si bien la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección, el tratamiento farmacológico específico es de utilidad en casos de enfermedad metastásica, irresecabilidad o recurrencia. El FDG PET-TC es el método más sensible y específico para su estadificación y seguimiento.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16(4):566-78. Errata en: *Ann Oncol* 2005; 16(6):993.
- Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003; 226(2):527-32.

- García-González J, Sánchez Salmón A, Areses Manrique C, et al. Utilidad de la FDG-PET en la evaluación precoz de la eficacia de imatinib (Glivec) en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal. *Rev Esp Med Nucl* 2007; 26(2):100-2.
- Hong X, Choi H, Loyer EM, et al. Gastrointestinal stromal tumor: role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with imatinib. *Radiographics* 2006; 26(2):481-95.
- King DM. The radiology of gastrointestinal

stromal tumours (GIST). *Cancer Imaging* 2005; 5:150-6.

- Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23(2):283-304, 456; quiz 532.

- Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, et al. 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer* 2003; 39(14):2012-20.