

Tumores del estroma gastrointestinal: experiencia en el Instituto de Gastroenterología

Gastrointestinal stromal tumors: experience at the Institute of Gastroenterology

Licet González Fabian^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3163-7843>

Jhurien René Antezana Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6585-9308>

Liana Margarita Labrada Moreno¹ <https://orcid.org/0000-0003-3867-2315>

Nélcido Luis Sánchez García¹ <https://orcid.org/0000-0002-2061-2085>

Enrique Arus Soler¹ <https://orcid.org/0000-0002-4335-4621>

Verónica Walwyn Salas¹ <https://orcid.org/0000-0002-4099-1270>

Yoandy Hernández Casas¹ <https://orcid.org/0000-0001-6027-831X>

Susana Noris Jiménez Núñez² <https://orcid.org/0000-0002-6340-7460>

Duvel Isabel Bueno Dilu¹ <http://orcid.org/0009-0005-7860-2559>

Juana Oneidys Castellano Borlot¹ <http://orcid.org/0009-0003-4748-4727>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad Calixto García, Instituto de Gastroenterología, La Habana, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad Finlay-Albarrán, Hospital Carlos J. Finlay, La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: lissetglezf@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los tumores del estroma gastrointestinal, aunque comprenden menos del 1 % de las neoplasias gastrointestinales, son los tumores mesenquimatosos más comunes del aparato digestivo.

Objetivo: Caracterizar a los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal diagnosticados en el Instituto de Gastroenterología en un período de 12 años.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal en el Instituto de Gastroenterología que incluyó pacientes atendidos en el período de marzo del 2008 a julio del 2020. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de tumores del estroma gastrointestinal, confirmado por inmunohistoquímica, la muestra quedó constituida por 15 pacientes.

Resultados: Se observó prácticamente similar comportamiento en ambos sexos (masculino [n=8 (53 %)], femenino [n=7 (47 %)]). El grupo de edad más afectado fue de 50 a 69 años (4%). La forma de presentación de la enfermedad más frecuente fue la anemia [n=8 (53,3 %)], 7 de las lesiones estaban ulceradas (46,7 %). El mayor número se observó en estómago (86,7 %), la mayoría median 2 cm de diámetro o menos [n=8 (53,3 %)]. El tipo histológico que predominó fue el de células fusiformes [n=9 (60,0 %)], se constató que el 80 % de las lesiones tenían un índice mitótico igual o menor a 5 por 50 campos de gran aumento.

Conclusiones: La localización más frecuente fue la gástrica. El diagnóstico histológico que predominó fue el de células fusiformes. La mayoría se produjo como resultado de mutaciones en el gen KIT y tuvieron muy bajo riesgo de progresión a la malignidad.

Palabras clave: tumores del estroma gastrointestinal; neoplasias gastrointestinales; tumores mesenquimatosos

ABSTRACT

Introduction: Gastrointestinal stromal tumors, although they comprise less than 1% of gastrointestinal neoplasms, are the most common mesenchymal tumors of the digestive system.

Objective: To characterize patients with gastrointestinal stromal tumors diagnosed at the Institute of Gastroenterology in a period of 12 years.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional study was carried out at the Institute of Gastroenterology that included patients seen from March 2008 to July 2020. All patients with a pathological diagnosis of gastrointestinal stromal tumors were included, confirmed by immunohistochemistry, the sample consisted of 15 patients.

Results: Practically similar behavior was observed in both sexes (male [n = 8 (53%)], female [n = 7 (47%)]. The age group most affected was 50 to 69 years (4%). The most frequent form of presentation of the disease was anemia [n = 8 (53.3%)], 7 of the lesions were ulcerated (46.7%). The largest number was observed in the stomach (86.7%), the majority are 2 cm in diameter or less [n = 8 (53.3%)]. The predominant histological type was spindle cell [n = 9 (60.0%)], it was found that 80% of the lesions had a mitotic index equal to or less than 5 per 50 high-power fields.

Conclusions: The most frequent location was gastric. The predominant histological diagnosis was spindle cell. Most occurred as a result of mutations in the KIT gene and had a very low risk of progression to malignancy.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors; gastrointestinal neoplasms; mesenchymal tumors.

Recibido: 22/03/2023

Aceptado: 14/10/2023

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal, GIST por sus siglas en inglés, son tumores poco comunes y representan entre el 0,1 y el 3 % de los tumores digestivos. Constituyen el tipo de tumor mesenquimal más frecuente de todo el tracto (85 %), salvo en el esófago, donde los más frecuentes son los miomas clásicos.^(1,2) Se ha sugerido que se originan de las células intersticiales de Cajal (CIC) o desde células precursoras primitivas que se diferencian hacia CIC y hacia células fenotípicamente musculares lisas. Las CIC se encuentran intercaladas entre los nervios autonómicos y las células musculares lisas, su principal función es generar el ritmo autónomo de contracciones involucradas en la digestión y peristaltismo, de modo que son también llamadas células marcapaso del tracto gastrointestinal (TGI).⁽³⁾

Estos tumores son ligeramente más frecuentes en el sexo masculino, pueden aparecer en cualquier etapa de la vida, aunque muchos pacientes en el momento del diagnóstico se encuentran entre los 40 y 80 años, con una edad media de alrededor de 60-65 años.^(4,5) La ocurrencia en niños es muy rara.⁽⁶⁾

Se desarrollan con más frecuencia en la pared del estómago (50-60 %), seguido de intestino delgado (30-35 %). Son menos frecuentes en colon y recto (5 %) y en esófago (<1 %). Los lugares más frecuentes de diseminación tumoral son el hígado o a nivel de membranas intrabdominales (peritoneo, omento y mesenterio).⁽⁷⁾

El diagnóstico de estos tumores se basa en el análisis histopatológico e inmunohistoquímico de las muestras. En este último, el 95 % expresan CD117, un receptor proteico de membrana con actividad de tirosina quinasa. El 60-70 % expresan CD34 y el 20-40 % muestra positividad para alfa actina del músculo liso (SMA; *Smooth Muscle Actin α*). Ambos marcadores orientan al diagnóstico en caso de negatividad para CD117. Otro marcador utilizado cuando el tumor no expresa CD 117 es el DOG-1, que muestra inmunexpresión en las CIC.⁽⁸⁾

Los principales factores de riesgo de conducta agresiva son el índice mitótico, el tamaño y la localización de la lesión. Son también indicadores la ruptura del tumor por maniobras quirúrgicas y la presencia de márgenes de resección positivos. Con estos datos, y a efectos de estimar el beneficio potencial de tratamientos adyuvantes, los GIST se clasifican como de alto, riesgo intermedio, bajo y muy bajo riesgo de recurrencia posquirúrgica, siguiendo los criterios del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas (AFIP; *Armed Forces Institute of Pathology*).^(9,10,11)

La resección quirúrgica completa es el tratamiento radical estándar de esta neoplasia, con tasas de supervivencia global de 28-65% a 5 años. Se indica tratamiento farmacológico adyuvante en aquellos casos con elevado riesgo de recidiva.^(12,13)

La correcta identificación de los GIST es importante porque actualmente se disponen de terapias moleculares específicas dirigidas a los diferentes tipos de mutaciones que los producen, por lo que pueden curarse con un manejo oncológico adecuado. Las bondades que ofrece el desarrollo de nuevas técnicas

endoscópicas, que permite su diagnóstico en etapas tempranas, unido a las técnicas de inmunohistoquímica que optimizan el diagnóstico anatomopatológico, han transformado radicalmente la concepción y manejo de estas neoplasias. Todo ello motivó la realización del presente estudio, que tiene como objetivo caracterizar a los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal diagnosticados en el Instituto de Gastroenterología en un período de 12 años.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal en el Instituto de Gastroenterología de La Habana, Cuba, que incluyó a pacientes atendidos en el período de marzo del 2008 a julio del 2020. Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 19 años con diagnóstico anatomopatológico de tumores del estroma gastrointestinal en las muestras de biopsias tomadas por vía endoscópica, confirmado por inmunohistoquímica. La muestra quedó constituida por 15 pacientes. Se excluyeron a aquellos pacientes en los que la solicitud de biopsia y/o informe endoscópico no aportaron los datos necesarios para la investigación.

Las variables incluidas en el estudio fueron la edad, sexo, síntomas y signos que indujeron la realización del procedimiento endoscópico, patrones endoscópicos (elevado, ulcerado o mixto),⁽¹⁴⁾ tamaño y localización anatómica de la lesión, tipo histológico, inmunofenotipo y riesgo de progresión a la malignidad según criterios de Fletcher (muy bajo, bajo, intermedio, y alto).⁽¹⁵⁾

El estudio se realizó de acuerdo con la última revisión de la Declaración de Helsinki y lo establecido por las normas éticas, institucionales y regionales de la medicina actual.

Se aseguró la confidencialidad de toda información personal recogida en el desarrollo de la investigación. En el análisis estadístico de la información recolectada, para la variable edad se calculó la mediana y desviación estándar (DE). Para las características macroscópicas y anatomopatológicas de estos

tumores se realizó un análisis descriptivo de los datos utilizando frecuencias absolutas y relativas.

Resultados

Durante el período de marzo del 2008 a julio del 2020 en el Instituto de Gastroenterología, se estudiaron un total de 15 pacientes con diagnóstico histológico e inmunohistoquímico de GIST. Se observó una frecuencia similar en la distribución por sexos: masculino 8 (53 %), femenino 7 (47 %).

El grupo de edad más afectado fue el de 50 a 69 años (40 %). La mediana para la edad en el sexo femenino fue de 48 años, con una DE de 14,3, mientras que para el masculino fue de 61,5 años (DE: 17,3). Más de la mitad de las mujeres afectadas tenían menos de 50 años y el 85,7 % eran menores de 70 años, mientras que el 87,5 % de los hombres tenían 50 años o más al momento del diagnóstico, según se aprecia en la Tabla 1

Tabla 1. Distribución de pacientes según el sexo y los grupos de edades

Grupo de edad	Femenino	Masculino	Total
	Frecuencia absoluta (%)	Frecuencia absoluta (%)	Frecuencia absoluta (%)
19-49 años	4 (57,1)	1 (12,5)	5 (33,3)
50-69 años	2 (28,6)	4 (50,0)	6 (40,0)
70 años y más	1 (14,3)	3 (37,5)	4 (26,7)
Total	7 (100)	8 (100)	15 (100)

En la figura 1 se muestran los resultados de la forma de presentación de la enfermedad. Se constató que la más frecuente fue la anemia [n=8 (53,3 %)], seguido del dolor y distensión abdominales [n=7 (46,7 %)], y la hemorragia digestiva [n=7 (46,7 %)], predominando en este último la melena y la rectorragia [n=3 (20 %)].

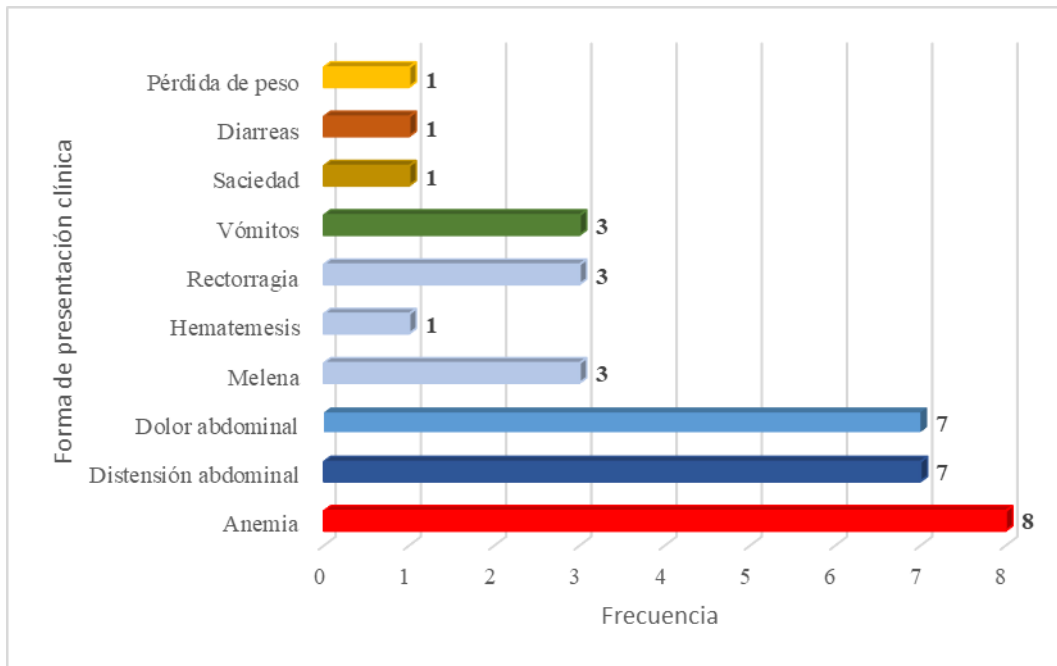


Fig.1- Distribución de pacientes con tumor del estroma gastrointestinal según forma de presentación de la enfermedad

El mayor número de tumores del estroma gastrointestinal se localizó en el estómago, con 13 pacientes (86,7 %) y en los dos pacientes restantes (13,3 %), en el recto. Respecto al tamaño, fueron más frecuentes las lesiones menores o iguales a 2 cm de diámetro [n=8 (53,3 %)].

Según el patrón endoscópico, en 7 (46,7 %) de los pacientes las lesiones estaban ulceradas.

En la tabla 2 se muestra cómo se distribuyeron los pacientes según el diagnóstico anatomopatológico de la lesión. Se observó un predominio de los GIST de células fusiformes [n=9 (60 %)], seguido del subtipo histológico de células epitelioides [n=3 (20 %)]. Ambos subtipos son considerados como de bajo grado de malignidad. Se constató que en el 80% de las lesiones, el índice mitótico era igual o menor a 5 por 50 campos de gran aumento, lo que equivale a un índice de proliferación celular bajo, menor al 10 % [n=12 (80 %)]. De los 15 pacientes, en 14 las lesiones tumorales expresaron CD 117, una molécula que forma parte del receptor c-kit de la tirosina kinasa, en 9 lesiones se realizó además CD 34 que fue positivo en 8. A las 2 lesiones que no expresaron CD 117 ni CD 34 se les realizó el DOG 1 que tiene expresión en células intersticiales de Cajal y no está relacionado con mutaciones en c-KIT (receptor de la tirosina cinasa) ni en el receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas

(conocido por sus siglas en inglés como PDGFRA), y en ambos casos dio positivo, con lo que se confirmó el diagnóstico de GIST.

Tabla 2. Distribución de pacientes con tumor del estroma gastrointestinal según diagnóstico anatomopatológico

Diagnóstico Anatomopatológicos		No. (%)
Subtipo histológico	GIST de células fusiformes	9 (60)
	GIST de células epitelioides	3 (20)
	GIST de células fusiformes sarcomatoide	2 (13,3)
	GIST de células vacuoladas en empalizada	1 (6,7)
Índice mitótico	≤ 5 mitosis/50 CGA	12 (80)
	> 5 mitosis/50 CGA	3 (20)
Marcadores de inmunohistoquímica		
CD 117 (n=15)	Positivo	14 (93,3)
	Negativo	1 (6,7)
CD 34 (n=9)	Positivo	8 (88,9)
	Negativo	1 (11,1)
DOG 1 (n=2)	Positivo	2 (100)
	Negativo	0
Ki 67 (n=15)	≤ 10%	12 (80)
	> 10%	3 (20)

Leyenda: CGA: Campo de gran aumento; CD 117: receptor proteico de membrana con actividad de tirosina quinasa; CD 34: proteína con expresión en sarcomas epitelioides; DOG1: proteína con expresión en células intersticiales de Cajal y Ki-67: Índice de proliferación celular.

Cuando se evaluó el riesgo de progresión a la malignidad mediante los criterios de Fletcher, el 60 % presentó muy bajo riesgo de malignidad [n=9 (60 %)], seguido del riesgo intermedio [n=3 (20 %)]. El 13 % tenía un riesgo bajo y el 7 %, clasificó como de alto riesgo.

Discusión

La localización gástrica, el tipo histológico de células fusiformes, el origen como resultado de mutaciones en el gen KIT y un riesgo muy bajo de progresión a la malignidad constituyeron las principales características de los tumores del estroma gastrointestinal diagnosticados en las muestras de biopsias tomadas

por vía endoscópica y confirmado por inmunohistoquímica presentados en esta serie. Estos resultados, de manera general coinciden con los que se muestra en la literatura especializada.^(4,5,16)

También, con la forma de presentación clínica en forma de sangrado digestivo y anemia,⁽¹⁷⁾ así como dolor abdominal y una masa abdominal palpable cuando los tumores tienen mayor tamaño.⁽¹⁶⁾

En estudios publicados se ha visto que la variante de GIST de células fusiformes es mucho más frecuente, y representa aproximadamente el 70 % de los casos. El patrón epitelioido o redondo constituye la mayor parte del 30 % restante y puede contener una mezcla de células fusiformes, llamados GIST mixtos.⁽¹⁵⁾ Los resultados de esta investigación coinciden con lo anteriormente descrito.

El diagnóstico de GIST se basa en la evaluación morfológica y la inmunohistoquímica, con la inmunexpresión para CD117 y DOG1. Aproximadamente el 5 % de los GIST son CD117 inmunonegativos, otro 5 % son inmunonegativos para DOG1 y aproximadamente el 1 % de los GIST son inmunonegativos para ambos. El recuento mitótico tiene valor pronóstico y aunque varias herramientas de evaluación de riesgos utilizan un índice de mitosis por 50 campos de alta potencia, algunos autores refieren mayor precisión en expresarlo como número de mitosis en un área total de 5 mm². Si hay alguna duda diagnóstica, particularmente en CD117 y/o DOG1 inmunonegativo, el análisis molecular para detectar mutaciones en KIT o PDGFRA puede ayudar a confirmar el diagnóstico.^(19,20)

En la presente investigación se realizó determinación de Ki67 a la totalidad de las muestras encontrándose superioridad en los recuentos menores al 10 %. El Ki67 es un buen marcador de proliferación celular en una variedad de tumores, como las lesiones de mama y tumores neuroendocrinos. Los niveles altos de Ki67 generalmente se asocian con mal pronóstico. En dos metanálisis encontrados en la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos se expone que mayores tasas de sobreexpresión de Ki67 fueron encontradas en grupos de riesgo intermedio y riesgo alto de progresión a la malignidad, según los criterios de Fletcher.⁽²⁰⁾ Sin embargo, los resultados de

esas series no mostraron ninguna diferencia significativa en la incidencia de la sobreexpresión de Ki67 entre los grupos de bajo riesgo y muy bajo riesgo.⁽²⁰⁾

Conclusiones

Los resultados de este estudio, además de confirmar la presentación de estos tumores en el contexto en que fue desarrollado, refuerzan el valor del estudio histológico y de la inmunohistoquímica para su diagnóstico. Se demostró que la mayoría de estos tumores se produjeron como resultado de mutaciones en el gen KIT y tuvieron muy bajo riesgo de progresión a la malignidad.

Referencias bibliográficas

1. Medrano R, Kinakú N, Rodriguez J. Factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en tumores del estroma gastrointestinal. Gac Mex Oncol. 2015;14:259-67. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.11.002>.
2. Keung EZ, Raut CP. Management of gastrointestinal stromal tumors. Surg Clin North Am 2017; 97: 437-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.12.001>.
3. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am J Pathol. 1998;152:1259-69. PMID: 9588894 PMCID: PMC1858579
4. Zhou J, Yan T, Huang Z. Clinical features and prognosis of gastrointestinal stromal tumors. Int J Clin Exp Med. 2016; 9:16367-72. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005373>.
5. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu R. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies. Cancer Epidemiol. 2016;40:39-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.031>.
6. Corless C. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? Modern Pathology. 2014; 27:S1-S16. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.173>.
7. Asian Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumor. Cancer Res Treat. 2016;48(4):1155-1166. DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2016.187>.

8. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semmdp.2006.09.001>.
9. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010; 8 Suppl 2: S42-4. DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2010.0116>.
10. Agaimy A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010; 3: 461-71. PMID: PMC2897103
11. Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*. 2016;19:3-14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0526-8>.
12. Nishida T, Goto O, Raut CP, Yahagi N. Diagnostic and treatment strategy for small gastrointestinal stromal tumors. *Cancer*. 2016;122:3110-18. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30239>.
13. Tumores del estroma gastrointestinal: guías de práctica clínica ESMO-2018 para diagnóstico, tratamiento y seguimiento. <https://academic.oup.com/annonc/advance-article/> DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy095/5004450>.
14. Hernández Garcés HR. Manual de endoscopia digestiva superior diagnóstica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. p.164
15. 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(5):459–65. DOI: <https://doi.org/10.1053/hupa.2002.123545>.
16. Judson I, Bulusu R, Seddon B, Dangoor A, Wong N, Mudan S. UK clinical practice guidelines for the management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Clin Sarcoma Res*. 2017;7:6. Published 2017 Apr 21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13569-017-0072-8>.
17. Fleites CV, Soriano GJL, Lima PM, et al. Características clínicas y patológicas de pacientes cubanos con tumores del estroma gastrointestinal en etapas no

metastásicas. Rev Acta Médica. 2018;19(2).

<https://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2018/acm182d.pdf>

18. Sahin S, Ekinci Ö, Seçkin S, Dursun A. The diagnosis and prognostic utility of DOG1 expression on gastrointestinal stromal tumors. Turk Patoloji Derg. 2017; 33(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.5146/tjpath.2016.01376>.

19. Kiśluk J, Zińczuk J, Kemon A, Guzińska-Ustymowicz K, Żurawska J, Kędra B. Expression of CD117, DOG1 and IGF-1R in gastrointestinal stromal tumors- an analysis of 70 cases from 2004 to 2010. Gastroenterology Rev. 2016; 11(2):115–22. DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2015.52587>.

20. Zhao WY, Xu J, Wang M, Zhang ZZ, Tu L, Wang CJ, et al. Prognostic value of Ki67 index in gastrointestinal stromal tumors. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(5):2298-304. PMID: 24966939 PMCID: PMC4069950

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización, curación de datos e investigación. Redacción de la versión final del artículo y revisión: Licet González Fabian.

Investigación y curación de datos. Redacción de la versión final del artículo y revisión: Jhurien René Antezana Rodríguez.

Conceptualización, curación de datos y análisis formal. Redacción de la versión final del artículo y revisión: Liana Margarita Labrada Moreno.

Investigación. Redacción, revisión de la versión final del artículo: Nélcido Luis Sánchez García.

Investigación. Redacción, revisión de la versión final del artículo: Enrique Arus Soler

Investigación. Redacción, revisión de la versión final del artículo: Verónica Walwyn Salas.

Investigación. Redacción, revisión de la versión final del artículo: Yoandy Hernández Casas.

Investigación. Redacción: revisión de la versión final del artículo: Susana Noris Jiménez Núñez.

Investigación. Redacción: revisión de la versión final del artículo: Duvel Isabel Bueno Dilu

Investigación. Redacción: revisión de la versión final del artículo: Juana Oneidys Castellano Borlot