

REPORTE DE CASO

Tumor del estroma extragastrointestinal (EGIST) mesentérico: entidad rara con evolución atípica



Beatriz Peláez-Lorenzo^a, Carlos A. Rodríguez Arias^{b,*} y Luis Alberto Mata Juberías^c

^a Servicio de Oncología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^b Servicio de Neurocirugía, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^c Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 13 de mayo de 2015; aceptado el 10 de noviembre de 2015

Disponible en Internet el 18 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

EGIST;
Calota craneal;
Cirugía;
Imatinib

Resumen Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) constituyen el tipo más frecuente de neoplasia mesenquimal del estroma gastrointestinal. Los casos que presentan características similares clínico-patológicas y moleculares que los GIST se ubican en los tejidos blandos del abdomen, y han sido denominados tumores del estroma extragastrointestinal (EGIST). Son infrecuentes y conocemos poco acerca de su pronóstico y manejo más adecuado. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de EGIST de localización en mesocolon con una evolución atípica. Este tipo de situaciones plantea un reto al diagnóstico diferencial a lo largo de todo el proceso y enfatiza la importancia de un manejo multidisciplinar.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. a nombre de Instituto Nacional de Cancerología.

KEYWORDS

EGIST;
Skull metastasis;
Surgery;
Imatinib

Mesenteric extragastrointestinal stromal tumor (EGIST): a rare variant with unusual behaviour

Abstract Gastrointestinal stromal tumours (GIST) are the most common mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract. Those GIST arising outside the gastrointestinal tract are called extra-gastrointestinal stromal tumours (EGIST) and share clinical, pathological and molecular features. They are very rare and very little is known about the correct management and prognosis of these neoplasms. The case is presented of a patient with a mesenteric EGIST and an unusual outcome. Its differential diagnosis is difficult, and the need for a multidisciplinary team approach is emphasised.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Instituto Nacional de Cancerología.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carroda@orange.es (C.A. Rodríguez Arias).

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) constituyen la variedad de sarcomas de tejidos blandos mesenquimales más frecuente del tracto digestivo. Son causados por mutaciones activadoras en KIT o PDGFRA y es casi universal la positividad para CD117 (c-kit). Se ha identificado un subgrupo de estos tumores, los denominados tumores del estroma extragastrointestinal (EGIST), que se diferencian de los GIST por su origen extravisceral. Presentamos el caso de una mujer con un EGIST mesentérico de larga supervivencia con tratamiento sistémico y cirugía, en cuya evolución desarrolló una metástasis ósea en calota craneal.

Caso clínico

Mujer de 58 años de edad, sin antecedentes de interés excepto hipertensión arterial en tratamiento con enalapril. Consultó por historia de semanas de evolución de molestias y distensión abdominal. En la exploración física se palpó una gran masa de consistencia firme que ocupaba prácticamente todo el hemiabdomen izquierdo y sobrepasaba la línea media. En la analítica no hubo alteraciones. Las pruebas de imagen (TC y RMN abdomino-pélvicas) mostraron una tumoración sólida en el hemiabdomen derecho de crecimiento extrahepático, de $22 \times 14 \times 11$ cm, muy vascularizada y heterogénea, así como cinco lesiones hepáticas compatibles con metástasis, la mayor en segmento IV, de 4 cm. Se planteó el diagnóstico diferencial radiológico entre un angiosarcoma y un angioma cavernoso gigante. La biopsia

guiada por TC fue positiva para GIST de bajo grado de malignidad (3 mitosis/10cga), C-kit +, CD34 +. Se solicitó PET, el cual mostró captación difusa de FDG en el hemiabdomen derecho (SUVmax 3), sugestiva de tumor de bajo grado de malignidad, sin otros hallazgos (fig. 1A).

Ante el diagnóstico de GIST de origen incierto en una paciente con ECOG 1, se pautó tratamiento con imatinib 400 mg/día, tras lo cual presentó una rápida mejoría de los síntomas y una llamativa reducción de la masa abdominal. Cuatro meses después, en RMN se observó disminución del tamaño tumoral con un diámetro máximo de $11 \times 10 \times 8$ cm y persistencia de una única lesión hepática de 2 cm en el segmento IV. En el PET persistía una leve captación difusa de menor tamaño (SUVmax 1,7) en la masa tumoral (fig. 1B).

A los nueve meses del diagnóstico, y ante la buena respuesta obtenida, la paciente fue intervenida quirúrgicamente. Mediante laparotomía subcostal se exploró la cavidad abdominal, identificándose un tumor encapsulado de unos 12 cm de diámetro mayor, íntimamente adherido al duodeno, páncreas y ángulo hepático del colon. No se objetivaron otras lesiones en tubo digestivo ni abdomen inferior. En el hígado se palparon dos lesiones, una de ellas de alrededor de 3 cm en el segmento IV y otra de alrededor de 1 cm en el segmento VII. Se realizó liberación de la lesión, que se consiguió separar de la cabeza pancreática y del duodeno y exéresis en bloque, incluyendo el ángulo hepático del colon. Se suturaron puntos sangrantes del páncreas, se suturó la serosa duodenal y se realizó anastomosis colo-cólica. No se abordaron los nódulos hepáticos. El diagnóstico patológico fue compatible con GIST de mesocolon, con bajo índice

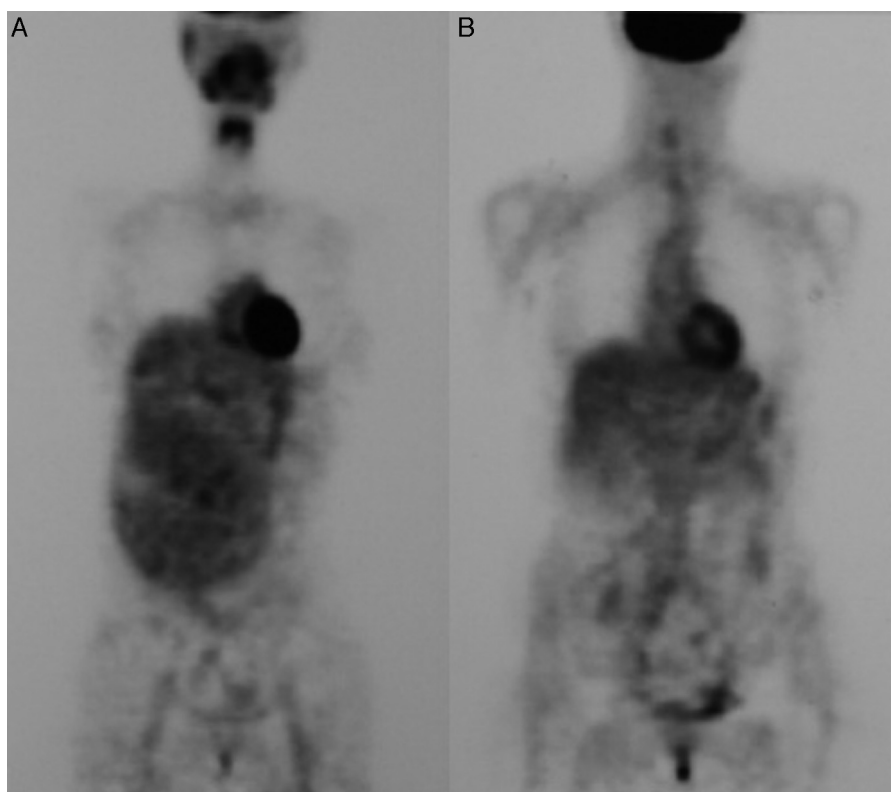


Figura 1 A y B. PET al diagnóstico (A) y tras cuatro meses de tratamiento con imatinib (B).

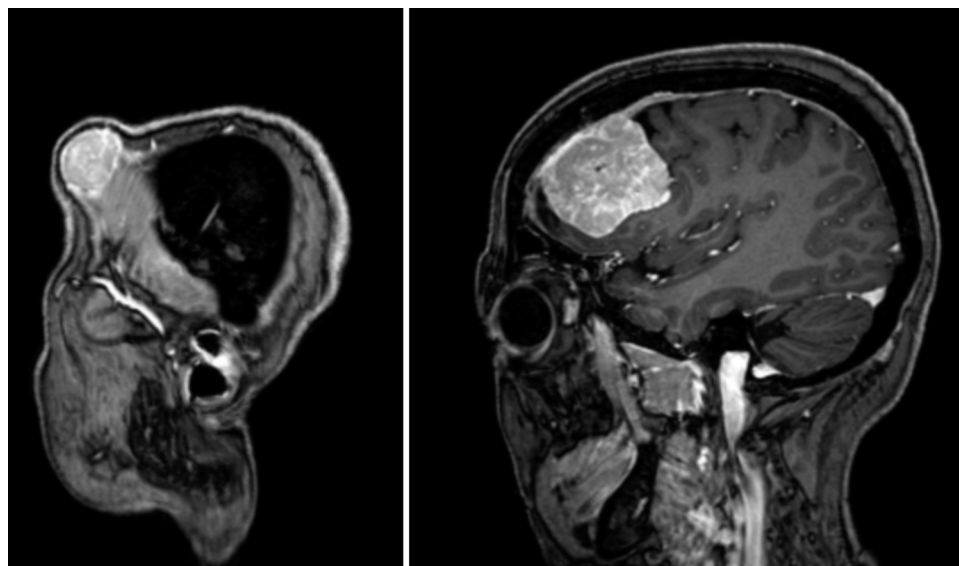


Figura 2 RM craneal sagital con contraste gadolinio, cortes consecutivos, mostrando una lesión metastásica extracraneal invadiendo hueso e intracraneal extraaxial.

mitótico, c-kit +, con presencia de mutación en el exón 9 de KIT. La paciente continuó tratamiento con imatinib tras la cirugía.

A los cuatro años del diagnóstico, en RMN de control se objetivó nueva lesión, anterior a la cabeza y cuerpo pancreáticos y tercera porción duodenal, de 8 x 4 cm, con persistencia de lesión hepática de 0,5 cm en segmento IV. En el contexto de recidiva local aislada, se propuso rescate quirúrgico. El abordaje fue el mismo, mediante incisión subcostal bilateral. Se localizó la lesión adherida a páncreas y duodeno, separándose ésta de ambos. Se realizó colecistectomía y extracción de pieza quirúrgica con colon derecho y tumor. Se resecó el margen en contacto con páncreas y se realizó anastomosis ileo-cólica. El resultado patológico fue compatible con recidiva de tumor estromal de mesocolon c-kit +, que infiltraba tejido pancreático. Vesícula biliar sin alteraciones y adherencias duodenales y borde de resección de páncreas sin infiltración.

Cinco años y medio tras el debut y en curso de imatinib, se objetivó crecimiento de la lesión hepática y aparición de dos pequeños implantes abdominales. Ante la progresión hepática y peritoneal, se decidió escalada de dosis de imatinib a 400 mg/12 h. Poco tiempo después, manteniéndose estable la enfermedad a nivel abdominal, la paciente refirió crecimiento de una tumoración en región frontal derecha. En la exploración se puso de manifiesto un nódulo de consistencia elástica, de 3 cm de diámetro máximo, en dicha localización. Se realizó PAAF, que fue compatible con metástasis de GIST. La RMN craneal evidenció una lesión isointensa en T1, que captó contraste de forma homogénea, de localización frontal derecha, intraósea, que se extendía tanto intracraneal como extracranealmente (fig. 2).

Se optó por realizar exéresis de la lesión. Se realizó un colgajo cutáneo frontal derecho, dejando al descubierto una tumoración extracraneal de unos 3 cm de diámetro, sin objetivarse invasión cerebral. Se continuó con una craniectomía

frontal de 5 x 5 cm alrededor del tumor, descubriéndose una masa intraósea que crecía en profundidad, adherida a duramadre y se resecó en su totalidad incluyéndose la duramadre afectada. El cierre se completó con una plastia dural de pericardio bovino y una plastia ósea de polímero plástico. El estudio patológico fue compatible con metástasis de GIST, con el mismo comportamiento descrito con anterioridad.

En la actualidad la paciente mantiene dosis de 800 mg/día de imatinib y la enfermedad permanece estable a nivel de abdomen sin datos de recaída a nivel craneal.

Discusión

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) suponen cerca del 1% de neoplasias digestivas y se localizan con mayor frecuencia a nivel gástrico y en intestino delgado¹. Los tumores del estroma extragastrointestinal (EGIST) fueron descritos por primera vez en el año 2000 por Reith *et al.* como neoplasias de los tejidos blandos abdominales, con un comportamiento histológico y biológico similar al de los GIST². Suponen entre el 5 y el 12% del total de los GIST^{3,4} y se originan con mayor frecuencia en mesenterio, omento y retroperitoneo^{5,6}. Su incidencia es muy baja. Lo publicado hasta la fecha son series de pocos casos²⁻⁸, con ligero predominio en mujeres, con tumores de origen mesentérico u omental y un tamaño medio de 12 cm².

Desde el punto de vista patológico, los EGIST muestran, al igual que los GIST, positividad para CD117 (c-kit) y CD34. Es frecuente que estos tumores presenten mutaciones activadoras en KIT o PDGFRA. En el caso de KIT, son variables las tasas reportadas de mutación en el exón 9 y 11 del gen⁹.

En los EGIST la clínica más frecuente es dolor y/o masa abdominal³, debido al gran tamaño que alcanzan las lesiones. En muchos casos, como ocurrió con esta paciente, el

diagnóstico definitivo se difiere a la cirugía, generalmente tras unos meses de tratamiento sistémico neoadyuvante. El lugar más frecuente de diseminación es el hígado, aunque también se describen metástasis ganglionares, poco habituales en los GIST⁴. Aunque muy raras, las metástasis óseas de GIST sí se han descrito, incluso en huesos planos como la calota craneal^{10,11}, siendo este el primer caso documentado en EGIST con diseminación ósea exclusiva a dicho nivel. El diagnóstico diferencial de estas lesiones craneales se facilita mediante el estudio con RMN cerebral que permite delimitar las lesiones y localizar la base de implantación en leptomeninge de otro tipo de tumores, como son los meningiomas¹¹. En este caso, la imagen ofrecía duda diagnóstica entre un meningioma angioblástico y una metástasis ósea con componente extracraneal, subgaleal e intracraneal. Al contrario que en los casos publicados, en esta paciente se realizó exéresis de la lesión ósea, lo que ha permitido un prolongado intervalo libre de síntomas neurológicos.

Disponemos de pocos datos acerca del pronóstico de los EGIST, aunque por lo general estos suelen evolucionar de forma más desfavorable que los GIST por su diagnóstico en estadios más avanzados debido a su localización fuera del tubo digestivo. La supervivencia en la serie más antigua es de 24 meses², frente a otra más reciente de 34 meses⁴. Se han descrito los siguientes factores patológicos asociados a un pronóstico desfavorable: alta celularidad, índice mitótico $> 5/50\text{cga}$, Ki 67 $\geq 10\%$ y la presencia de necrosis^{2,9}. El tamaño de las lesiones no parece influir en el pronóstico^{2,8,9}, aunque se requieren más estudios al respecto. El perfil de mutaciones predice el comportamiento de los GIST, pero desconocemos cuál es su influencia en la evolución de los EGIST. En este caso, existía una mutación en el exón 9 de KIT, lo que en general confiere peor pronóstico¹² y predice resistencia a imatinib¹³. Sin embargo, en esta paciente la dosis de 400 mg permitió una supervivencia libre de progresión (SLP) de 48 meses.

El manejo de estos tumores suele ser similar al de los GIST. Es fundamental la obtención de una muestra de tejido tumoral, preferiblemente biopsia, para la realización de estudio histológico de confirmación previo a la neoadyuvancia. Lo habitual es recurrir a una punción percutánea guiada por TC, aunque en otras ocasiones es necesario un abordaje laparoscópico o incluso una laparotomía¹⁴. El imatinib es el tratamiento de elección en la enfermedad avanzada. Está indicada la exéresis del tumor primario en bloque si se objetiva respuesta a imatinib. Las recidivas abdominales se benefician de un rescate quirúrgico si ocurren en pacientes en respuesta con tratamiento sistémico¹⁴. Lo interesante de esta paciente es la excelente evolución inicial con imatinib que facilitó la cirugía del tumor primario y permitió llegar al diagnóstico de EGIST. Además, merece destacar el largo intervalo libre de progresión con el fármaco y el papel tan decisivo que ha jugado el tratamiento quirúrgico en esta paciente, permitiendo incrementar la SLP de forma muy llamativa y lo que es más importante, contribuyendo a mantener su calidad de vida.

El presente caso ilustra el comportamiento variable de los EGIST y recuerda la importancia de maximizar los esfuerzos para la caracterización de este subgrupo de neoplasias que permita un adecuado abordaje de los pacientes. Al igual que los GIST, este tipo de tumores debe convertirse en un modelo de trabajo multidisciplinar en oncología.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001;438:1–12.
- Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrintestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol.* 2000;13:577–85.
- Barros A, Linhares E, Valadão M, Gonçalves R, Vilhena B, Gil C, et al. Extragastrintestinal stromal tumors (EGIST): a series of case reports. *Hepatogastroenterology.* 2011;58:865–8.
- Iqbal N, Sharma A, Iqbal N. Clinicopathological and treatment analysis of 13 extragastrintestinal stromal tumors of mesentery and retroperitoneum. *Ann Gastroenterol.* 2015;28:105–8.
- Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, 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.
- Patnayak R, Jena A, Parthasarathy S, Prasad PD, Reddy MK, Chowhan AK, et al. Primary extragastrintestinal stromal tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study: a tertiary care center experience. *Indian J Cancer.* 2013;50:41–5.
- Llenas-García J, Guerra-Vales JM, Moreno A, Ibarrola C, Castelbon FJ, Fernández-Ruiz M, et al. Primary extragastrintestinal stromal tumors in the omentum and mesentery: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Hepatogastroenterology.* 2008;55:1002–5.
- Yi JH, Park BB, Kang JH, Hwang IG, Shin DB, Sym SJ, et al. Retrospective analysis of extra-gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2015;21:1845–50.
- Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K, Nakamura N, Takahira T, Tamiya S, et al. c-kit and PDGFRA mutations in extragastrintestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue). *Am J Surg Pathol.* 2004;28:479–88.
- Gil-Arnaiz I, Martínez-Trufero J, Pazo-Cid R, Felipe F, Lecumberri MJ, Calderero V. Skull metastasis from rectal gastrointestinal stromal tumours. *Clin Transl Oncol.* 2009;11:625–7.
- Romero Rojas AE, Mesa Botero OA, Melo Uribe MA, Chinchilla Olaya SI, Barajas Solano PA. Tumor del estroma gastrointestinal gástrico con metástasis inusual al cráneo. *Rev Col Gastroenterol.* 2011;26:311–5.
- Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (Meta-GIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment

- of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol.* 2010;28:1247–53.
13. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol.* 2008;26:626–32.
14. Poveda A, del Muro XG, López-Guerrero JA, Martínez V, Romero I, Valverde C, et al. GEIS 2013 guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74: 883–98.