

CIRUGÍA GASTROENTEROLÓGICA

TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL GIST

Natalia Vargas Quesada*
Wanda Molina Morice**

SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the intestinal tract. Its clinical presentation varies from asymptomatic cases detected accidentally in imaging studies to cases of gastrointestinal bleeding such as melena, rectal bleeding, among others. Immunohistochemical analysis plays an important role in the definitive diagnosis, allowing to differentiate morphologically similar injury as leiomyoma, leiomyoblastoma or leiomyosarcoma by immunohistochemical markers. This review describes diagnostic aspects of GIST and their therapeutic.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son las neoplasias mesenquimales más comunes del tubo digestivo. Su incidencia es similar para ambos sexos; se presenta generalmente entre los 50 a 60 años.⁽⁵⁾ Su origen es a partir de las células intersticiales de Cajal, las cuales están localizadas a lo largo del plexo mientérico de la pared intestinal. El origen de estos tumores se debe a una mutación en el gen Kit (cromosoma 4) que se asocia a la sobreexpresión de la proteína C-Kit; esta proteína funciona como un receptor transmembrana con actividad tirosina quinasa que además puede ser

detectada por medio de inmunohistoquímica. La mutación se presenta en los exones 9, 11,13 y 17 del gen Kit. El CD 117 es un epítipo localizado en el dominio externo de la oncoproteína KIT, que puede ser detectado por medio de anticuerpos tanto poli como monoclonales. La expresión de CD117/c-kit es positiva hasta en un 95% de casos. El patrón de tinción es citoplásmico difuso con acentuación en la membrana. Según el Consenso ESMO (European Society of Medical Oncology) realizado en marzo 2004, se documenta que solamente en un 5% de casos la C-Kit presenta negatividad. Se observa positividad para CD34

* Médico Asistente General. Medicina Mixta.

** Médico Asistente General. Clínica Dr. Marcial Fallas Díaz.

(60-70%); para actina (30-40%), para proteína S-100 (5%), y para desmina o queratina (1-2%).^(7, 8,9) Recientemente se ha descrito la expresión de DOG1 (discovered on GIST) hasta en un 98% de los casos, incluso aquellos CD117 negativos. Se expresa en tumores con mutación del gen KIT y los que tienen mutación de PDGFRA (receptor del factor de crecimiento plaquetario). Este es positivo en algunos carcinomas, pero negativo en sarcomas que plantean diagnóstico diferencial con GIST, por lo que puede resultar útil, por tanto, para diagnóstico en casos dudosos.⁽⁶⁾ Los GIST exhiben 3 patrones histológicos fundamentales: fusiforme (70%), epitelioides (20%) y mixto (10%), que como se detallará más adelante, podrían tener valor pronóstico, teniendo el patrón fusiforme una mejor expectativa de vida.⁽⁹⁾ Curiosamente esta entidad anteriormente se conocía de varias maneras como leiomiomasarcoma, leiomioma, leiomioblastoma, tumor gastrointestinal autónomo y sarcoma,

esto por su apariencia histológica similar. Fue hasta en 1983 que se introduce el término GIST, el cual realmente fue popularmente utilizado por el personal médico hasta en 1990.⁽⁸⁾ Kimblom en 1998 sugirió que los GIST se originaban de una célula madre, la cual se diferenciaba a célula intersticial de Cajal. Esta hipótesis explicaría porque se han observado GIST en epiplón y mesenterio.⁽¹⁰⁾ La localización de los GIST es de 60%-70% gástrico, de 20-30% en intestino delgado y 5% en colon; menos frecuentemente pueden hallarse en recto, esófago, mesenterio, epiplón y retroperitoneo. Se documenta un peor pronóstico si el tumor es de localización extra gástrica.^(3,6) Aproximadamente 60% son submucosos con crecimiento extraluminal, 30% subserosos y 10% intramurales.⁽⁶⁾ Se ha observado este tipo de tumor a nivel intestinal, hasta en un 7% de los pacientes con neurofibromatosis tipo I (Enfermedad de Recklinghausen).⁽¹⁰⁾

PRONÓSTICO

El Instituto Nacional de Salud Girona de España en abril de 2001, para un mejor manejo oncológico, define dos factores de agresividad tumoral sumamente importantes, el tamaño y el número de divisiones mitóticas. (Cuadro 1). Diferentes estudios epidemiológicos españoles han documentado para la categoría de alto riesgo una sobrevida de 3 años, en Suecia de 3.4 años y en los Estados Unidos de 2.97 años. En cuanto a los pacientes de riesgo intermedio y bajo riesgo, se documenta en la sobrevida poca diferencia en comparación con la población en general.⁽⁴⁾ Otros factores pronósticos que se toman en cuenta son, el tipo histológico así como las mutaciones presentes (cuadro2); por ejemplo la mutación en el PDGFRA que se observa con menos frecuencia, se asocia a tumores de bajo riesgo generalmente con una evolución favorable.^(3,6)

RIESGO	TAMAÑO / CM	# DIVISIONES MITOTICAS/50HPF
Muy Bajo Riesgo	Menos de 2 cm	Menos de 5
Bajo Riesgo	De 2 a 5 cm	Menos de 5
Riesgo Intermedio	Menos de 5 cm	De 6 a 10
Riesgo Intermedio	De 5 a 10 cm	Menos de 5
Alto Riesgo	Mayor a 5 cm	Mayor a 5
Alto Riesgo	Mayor a 10 cm	Cualquier número de división mitótica.
Alto Riesgo	Cualquier tamaño.	Mayor a 10

Cuadro 1.
Categorización de riesgo de malignidad

PRONOSTICO	FAVORABLE	INTERMEDIO	POCO FAVORABLE
Tipo Histológico	Células Fusiformes	Células Epiteliodes	Patrón Mixto
Mitosis	< 3	>3 - <15	> 15
Tipo de Mutación	Cambio de sentido exón 11	Delección e Inserción exón 11	Mutación exón 9 ,13
Genero	Femenino	-	Masculino
Frecuencia	70%-80%	20%-30%	

Cuadro 1. Factores pronósticos

CLÍNICA

La mayoría son asintomáticos, pero si el tumor es de un tamaño mayor a 5 cm, puede manifestarse como sangrado digestivo tanto melena como hematoquexia, anemia, dispepsia, masa palpable, saciedad precoz, disfagia e ictericia. La obstrucción intestinal es infrecuente. (4) La triada de Carney se observa en cuadros no familiares, afectando preferentemente a mujeres, combina GIST gástricos epitelioides multicéntricos, con la aparición sincrónica o metacrónica de paraganglioma extra adrenal funcionante y condroma pulmonar. (3)

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Los estudios de imagen juegan un papel muy importante en el diagnóstico de los GIST; estos permiten la localización del tumor, caracterización, estadiaje, y seguimiento posterior a la ciru-

gía. (1) Los estudios recomendados son la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía por emisión de positrones con F18-fluordesoxiglucosa (PET-FDG).

(2,7) A continuación también se describen otros estudios de imagen con hallazgos sugestivos de los GIST, ya que se dice que un tercio de los GISTs se diagnostican de forma accidental al realizar algún estudio de imagen. *La radiografía simple*, por el efecto significativo de masa, mostrará separación de asas intestinales así como desplazamiento de vísceras sólidas y huecas; se puede encontrar raramente en este tipo de estudio calcificaciones dentro del GIST. *Los estudios contrastados con bario*, usualmente muestran una masa intramural que se presenta con ángulos obtusos y con la mucosa que lo recubre intacta, sin embargo esta también puede ulcerarse. Pueden formarse cavidades por la necrosis, que lleva a comunicaciones con el TGI.

La enteroclisia puede mostrar lesiones intraluminales del intestino delgado, pero su uso es limitado para las masas exofíticas.

(11) *La endoscopia digestiva alta* suele mostrar el aspecto clásico de una lesión elevada de tipo submucoso, siendo infrecuente la existencia de ulceraciones, la biopsia obtenida por este método, no suele ser adecuado para hacer el diagnóstico de GIST. (9) *La ecografía abdominal (US)* suele ser la técnica inicial de diagnóstico en muchos pacientes con GIST. Suelen presentarse como masas homogéneas e hipoeoicas en cercana relación al TGI. En tumores grandes se puede observar una imagen heterogénea que correspondería a necrosis, cambios quísticos o hemorragias. Uno de los inconvenientes del ultrasonido es el campo limitado de visión, ya que no es lo suficientemente grande para incluir el tumor como un todo, y por lo tanto no se pueden demostrar las relaciones locales. *La endoscopia sonográfica*

(EUS) puede diagnosticar con precisión y diferenciar entre lesiones extramurales, compresiones extrínsecas, lesiones vasculares y tumores sólidos. La EUS es más útil en esófago, estómago, duodeno, nivel de ano y recto. Tanto el US como la EUS se pueden utilizar como guía para biopsia percutánea con aguja.^(6, 11) La tomografía computarizada (TAC) con medio de contraste, es el método de elección en pacientes con sospecha de masa abdominal. Permite detectar invasión local y metástasis distantes. Los GIST suelen presentarse como masas grandes, de crecimiento exofítico, heterogéneas y vascularizadas. Las calcificaciones son raras. Pueden observarse también zonas de hemorragia, necrosis o quistes.⁽⁶⁾ No se ha podido establecer correlación radiológica de malignidad sobre la base del grado de necrosis, hemorragia, degeneración quística o refuerzo al contraste en TAC.⁽¹⁾ Los GIST raramente metastatizan vía linfática, por lo que el aumento de nódulos linfáticos en la TAC debería hacer pensar en adenocarcinoma o linfoma más que en los GIST. Las metástasis a hígado se observan como imágenes hipo o iso densas; ocasionalmente puede haber imágenes de hiperdensidad que representan hemorragia o material proteináceo. En la TAC

con contraste endovenoso, la respuesta al Imatinib se caracteriza por una disminución del tamaño tumoral y típicamente se vuelven homogéneos e hipoatenuantes, con desaparición de nódulos captantes de contraste y de vasos tumorales.⁽¹⁾ La RMN dada su mejor resolución en tejidos blandos, aporta más información que el TAC en los casos de GIST rectal.⁽⁷⁾ El PET-FDG ofrece información sobre la actividad metabólica a partir del consumo de glucosa. Es útil para calibrar el grado de malignidad, pues a mayor captación de glucosa, mayor actividad metabólica, y por tanto, mayor agresividad. Se recomienda que el PET-FDG se use cuando es necesaria una detección precoz de la respuesta tumoral al tratamiento con Imatinib, con el fin de planear la intervención quirúrgica tras la reducción de tamaño producida por el fármaco; así como también en imágenes equívocas, en las que se sospecha la presencia de metástasis. Aparte de estos casos no es indispensable en todos los pacientes con GIST tras la resección completa.⁽⁶⁾

TRATAMIENTO

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para este tipo de tumores. (figura 1). El tumor es bastante frágil, por lo que la técnica quirúrgica debe ser meticulosa para evitar una ruptura que complique la cirugía, ya que esto está asociado a un mal pronóstico.⁽⁸⁾ Debería evitarse la cirugía laparoscópica por el mayor riesgo de rotura tumoral y la siembra peritoneal consiguiente; podría aceptarse en tumores pequeños menores a 2 cm e intramurales. Tras la cirugía, a pesar de la resección curativa, las recidivas se dan hasta en un 40-90% en los primeros dos años.^(4, 8)

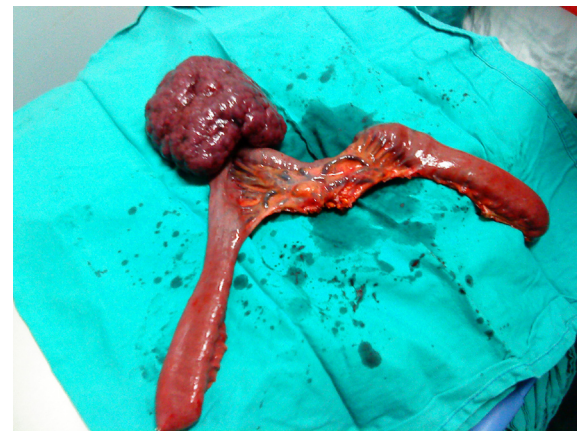


Figura 1. Espécimen quirúrgico que incluye 28 cm de intestino delgado. Se observa una masa adherida a la serosa que mide 10x8x5 cm, con una superficie lobulada de color blanquecino grisáceo. El corte histológico mostró fascículos entrelazados de células fusiformes, núcleos alargados, la tinción dio positivo para CD117, por lo que se diagnosticó como GIST.

Dependiendo del tamaño tumoral, puede ameritar gastrectomía parcial, subtotal o total, en todo caso es necesario remover los nódulos perigástricos en los GIST gástricos, y para los GIST intestinales es recomendable remover el mesenterio y el mesocolon.⁽¹⁰⁾ No se acostumbra realizar linfadenectomía, ya que como se dijo anteriormente, es raro que se produzcan adenopatías metastásicas. Las metástasis se observan principalmente a nivel hepático, peritoneal, pulmonar y raramente en ovarios.^(2,4) Las metástasis hepáticas pueden tratarse con quimioembolización o incluso ablación por radio frecuencia.⁽⁴⁾ Si hay signos de malignidad o de refractariedad, se utiliza el Imatinib, un inhibidor selectivo de tirosina quinasa (GLIVEC o GLEEVEC); funciona compitiendo con el ATP en la fijación del dominio de la tirosina quinasa, inhibiendo su activación y fosforilación, lo cual causa la apoptosis de las células tumorales. Su forma de administración es la vía oral y tiene una vida media de aproximadamente 16 horas.⁽⁸⁾ La dosis es de 400mg – 600 mg por día, la dosis máxima tolerada es de 400 mg BID.^(1, 11) Algunos efectos secundarios son la diarrea, edema periorbitario, eczema, disfunción hepática leve, mialgia y fatiga.^(3,8) Los resultados en cuanto a su

uso son alentadores consiguiendo respuestas primarias en el 70-80% de los casos y una supervivencia media > 36 meses; lo cual anteriormente no se lograba ya que la supervivencia era menor a un año. La duración de la terapia debe ser de por vida ya que la interrupción de la misma provoca crecimiento tumoral acelerado. Por lo tanto el tratamiento se seguirá hasta la progresión, intolerancia o rechazo por el paciente.^(4,7) La experiencia con los inhibidores de quinasas parece indicar que el beneficio es temporal, por lo que es poco probable que existan remisiones prolongadas al interrumpir la terapia.^(1,5) Debido a ello se están investigando vías de actuación complementaria con nuevas drogas que actúen en puntos concretos de la cascada de activación –mTor (Everolimus), en la degradación de Kit (proteína del Shock Térmico HSP-90) o en la supresión del mRNA de Kit (Flavopiridol)⁽³⁾

SEGUIMIENTO

Se ha propuesto el siguiente manejo para seguimiento de pacientes con GIST, sin embargo no hay evidencia de que éstos sean los plazos óptimos, ni tampoco del beneficio de la TC. Para pacientes de riesgo intermedio y alto, se recomienda realizar una TC cada

3-4 meses durante los primeros 3 años; cada 6 meses hasta el quinto año, y luego anualmente. En pacientes de riesgo bajo es aceptable una TC cada 6 meses durante 5 años.

RESUMEN

Los GIST son los tumores mesenquimales más comunes del tracto gastrointestinal. Su presentación clínica varía desde casos asintomáticos detectados en forma accidental en estudios de imagen, hasta casos de sangrado digestivo como melena, rectorragia, entre otros. La inmunohistoquímica juega un papel importante en el diagnóstico definitivo, ya que permite diferenciarlos de lesiones morfológicamente similares como en el leiomioma, leiomioblastoma, o leiomiomasarcoma, por medio de los marcadores inmunohistoquímicos. Esta revisión describe los aspectos diagnósticos, tanto de imagen, histología y de inmunohistoquímica de los GISTs así como su abordaje terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acevedo Paola, Staffieri Roberto. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) A propósito de un caso. ANUARIO FUNDACIÓN Dr. J. R. VILLAVICENCIO (2006) N° XIV | 180 – 182.
2. Blackstein Martin, Blay Jean-Yves, Corless Christopher, et al. Gastrointestinal stromal tumours: Consensus statement

- on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* (2006); 20(3):157-163.
3. Borquez Pablo, Neveu Rodrigo, Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) un particular tipo de neoplasia, *Rev Méd Chile* (2008) 136: 921-929
 4. Busher P, Egger J, et al. An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST) *EJSO* (2006) 32: 310-314
 5. Díaz Mario Hernández Alicia et al. Avances en los tumores del estroma gastrointestinal. *Rev Esp Patol.* (2010); 43(1):16-23.
 6. Eizaguirre Beatriz, Burgos Juan José. Tumores GIST. Revisión de la literatura. *Rev Esp Patol* (2006); 39(4): 209-218.
 7. European Society for Medical Oncolog. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 18 (Supplement 2), (2007). ii27-ii29.
 8. Kosmadakis Nikolaos, Eftathiol Evangelos et al. The role of surgery in the management of gastrointestinal stromal tumor (GIST) in the era of imatinib mesylate effectiveness. *Surgical Oncology* (2005)14: 75-84
 9. Muñoz Cristián, Samuel Sabah et al. Tumores del estroma gastrointestinal. Revisión de la literatura. *Gastr Latinoam* (2006); 17(1): 43-51.
 10. Rubio J, Gragera Marcos, et al. Population – based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain. *European Journal of Cancer* (2007) 43 : 144-145
 11. S. Lau et al. Imaging of gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Clinical Radiology* (2004) 59, 487-498.