

Tumores estromales gastrointestinales: diagnóstico y tratamiento

Débora Acín-Gándara, * Fernando Pereira-Pérez, ** Ángel Castaño-Pascual, ***
Manuel Durán-Poveda, * Alfonso Antequera-Pérez, * Carlos Miliani-Molina *

Resumen

Introducción: los tumores de la estroma gastrointestinal (GIST) son las neoplasias mesenquimales del tracto digestivo más frecuentes. Originados de las células intersticiales de Cajal se caracterizan por la sobreexpresión de la proteína KIT (tirosincinasa). El pronóstico de los GIST avanzados ha mejorado con el descubrimiento del mesilato de imatinib.

Material y métodos: estudio retrospectivo, descriptivo de los GIST diagnosticados en nuestro centro en los últimos 5 años. Se excluyeron aquellos pacientes diagnosticados incidentalmente en el contexto de otra enfermedad. Las variables estudiadas fueron: clínica, localización, tamaño, pruebas de imagen, resecabilidad, neoadyuvancia con imatinib, técnica quirúrgica, histología, inmunohistoquímica, clasificación pronóstica de Fletcher, morbilidad y mortalidad, seguimiento, supervivencia general y libre de enfermedad.

Resultados: se diagnosticaron 19 pacientes (14 varones y 5 mujeres) con edad media de 63 años (rango: 30-84). El diagnóstico fue incidental en 8 pacientes (42%). La localización tumoral de los 11 restantes (58%) fue: 6 intestino delgado (55%), 4 gástricos (36%) y 1 rectal (9%). Predominó la anemia y fueron diagnosticados mayoritariamente por tomografía computada (TC) abdominal. Al diagnóstico 9 pacientes se consideraron resecables (82%) y otros 2 (18%) recibieron tratamiento neoadyuvante. Se trataron 3 pacientes con imatinib posoperatorio (33%). La mediana de supervivencia fue 34 meses (rango: 5-58).

Conclusiones: el diagnóstico de GIST con frecuencia es incidental. La clínica predominante suele ser la anemia y la prueba de imagen la TC. El tratamiento de elección es quirúrgico, salvo el GIST avanzado que habitualmente recibe tratamiento neoadyuvante con mesilato de imatinib. Es fundamental realizar un abordaje multidisciplinario, lo que condiciona el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes.

Palabras clave: GIST, imatinib, neoadyuvancia, c-kit, tratamiento, pronóstico, criterios de respuesta.

Abstract

Background: Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal neoplasms of the digestive tract. They originate from the interstitial cells of Cajal and are characterized by the overexpression of KIT protein (tyrosine kinase). Their prognosis has improved significantly with the discovery of imatinib mesylate for advanced GIST treatment.

Methods: We carried out a retrospective, descriptive study of GISTS diagnosed in our center during the past 5 years. We excluded patients with incidental diagnoses in the context of other pathologies because GIST did not affect outcome or prognosis. The variables studied were clinical characteristics, location, size, imaging techniques, resectability, neoadjuvant imatinib, surgical technique, histology, immunohistochemistry, prognostic classification of Fletcher, morbidity, monitoring, and disease-free and overall survival.

Results: Nineteen patients were diagnosed (14 males/5 females) with a mean age of 63 years (range: 30-84 years). Diagnosis was incidental in eight patients (42%). Tumor location of the remaining 11 patients (58%) was six tumors of the small intestine (55%), four gastric (36%) and one rectal (9%). Predominant gastrointestinal bleeding and anemia were diagnosed mainly by abdominal computed tomography (CT). At diagnosis, nine patients were considered resectable with radical intent (82%) and the other two patients (18%) received neoadjuvant treatment with a favorable response after 6 months. Three patients were treated with imatinib after surgery (33%). Median survival was 34 months (range: 5-58 months).

Conclusions: Diagnosis of GIST is often incidental. The predominant clinical symptom is usually gastrointestinal bleeding and anemia and the most widely used imaging test is CT. Treatment is surgical unless advanced GIST is diagnosed, which will be treated with imatinib mesylate neoadjuvant therapy. A multidisciplinary approach to this pathology is essential, a fact that affects prognosis and patient survival.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumors, imatinib, neoadjuvant, c-kit, treatment, prognosis, response criteria.

* Cirujano del Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

** Jefe del Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

*** Patólogo del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. Débora Acín Gándara
Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo
Av. de España nº 8. Esc 3, 3ºB
Pozuelo de Alarcón. 28224, Madrid, España
Correo electrónico: abumessina@hotmail.com

Recibido para publicación: 01-03-2011

Aceptado para publicación: 24-05-2011

Introducción

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) son las neoplasias mesenquimales más frecuentes del tracto digestivo,^{1,2} aunque suponen menos de 1% de todos los tumores digestivos.^{3,4} Su incidencia es de 10-20 por millón de habitantes, sin diferencias en género o raza.⁵ Se localizan principalmente en estómago (60-70%) e intestino delgado (20-30%), colon y esófago (<5%), con menor frecuencia en peritoneo, mesenterio y epiplón.⁵

En 1998, Kindblom et al. identificaron el origen de estos tumores en las células de Cajal,^{6,7} células mesenquimales progenitoras situadas en los plexos mielénicos de la pared gastrointestinal y que actúan sobre la motilidad intestinal coordinando la peristalsis. Los GIST expresan un receptor proteínico transmembrana de la familia de las tirosincinasas (KIT), codificado por el protooncogén c-kit, ubicado en el cromosoma 4 (4q11-q12),^{8,9} que se cree controla la proliferación celular y la apoptosis. En 1998, Hirota et al. demostraron el papel de la mutación de este protooncogen en el proceso de esta enfermedad.¹⁰ La expresión de esta proteína nos permite diferenciar y diagnosticar estos tumores mediante el anticuerpo monoclonal CD117, positivo en más de 95% de los tumores de la estroma;^{9,11} 5% es negativo para CD117 (GIST Kit-negativos) del cual 90% presenta una mutación en el gen PDGFRA en los exones 12 y 18, con tan débil expresión de la proteína KIT que no puede detectarse por inmunohistoquímica.⁵

El tratamiento de elección es la cirugía y ello dependerá de la evolución clínica del tumor. La quimioterapia y la radioterapia convencional son muy poco eficaces. En el año 2000 se usó por primera vez un agente oral inhibidor selectivo del receptor kit de la tirosincinasa, el mesilato de imatinib (ST1571),¹⁰ para tratar un paciente con GIST metastásico y se comprobó su efecto benéfico. Parece tener unos resultados esperanzadores para los tumores no resecables o metastásicos;^{12,13} por ello, en 2002, la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense aprobó su uso para GIST metastásicos o irresecables; en 2006 aprobó el sunitinib para los casos resistentes al imatinib.³⁻⁵

El objetivo de nuestro trabajo es presentar los GIST diagnosticados en nuestro servicio en los últimos cinco años y comparar resultados con lo publicado en la literatura.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de los pacientes tratados por GIST desde el 1 de enero de 2005 hasta el 31 de mayo de 2010 en nuestro servicio, excluyendo aquellos cuyo diagnóstico fuera incidental en el contexto de otra enfermedad.

Se han analizado las formas de presentación y los métodos de diagnóstico empleados como la endoscopia digestiva alta (EDA), ecoendoscopia (EE), ecografía, tomografía computada (TC), punción aspiración con aguja fina (PAAF), biopsia percutánea con aguja gruesa (BAG) y tomografía por emisión de positrones con [18F] fluorodeoxiglucosa (PET-18F-FDG); así como la localización y el tamaño tumoral.

Se ha valorado la resecabilidad con intención radical al diagnóstico y, por el contrario, aquellos tumores localmente avanzados o con metástasis que han requerido tratamiento neoadyuvante con imatinib y su grado de respuesta.

De las intervenciones quirúrgicas se han evaluado la técnica, la rotura tumoral intraoperatoria y la vía de abordaje.

Los parámetros histopatológicos estudiados han sido el tamaño y la necrosis tumoral, el número de mitosis por 50 campos de gran aumento (CGA), los marcadores inmunohistoquímicos (CD117, CD34, vimentina, actina de músculo liso, desmina y proteína S-100), los márgenes microscópicos positivos (menores de 1 mm) y, en algunos casos, el índice de proliferación celular medido con Ki-67.

El pronóstico de riesgo se ha realizado según la clasificación de Fletcher y, de acuerdo con las guías de consenso de los *National Institutes of Health* (NIH),¹¹ en: riesgo muy bajo, bajo, medio y alto. En función del pronóstico de riesgo y de la rotura tumoral intraoperatoria algunos pacientes fueron tratados con imatinib posoperatorio.

El seguimiento consistió en revisiones al mes, a los 3 y 6 meses y después anualmente (mediante analítica, EDA en los gástricos o duodenales y TC) con valoración de posible recidiva local o a distancia, supervivencias general y libre de enfermedad.

Resultados

Se diagnosticaron 19 pacientes de los cuales 14 fueron varones (74%) y 5 mujeres (26%), con edad media de 63 años (rango de 30 a 84 años).

De los pacientes 42% (8) fueron diagnosticados con GIST de forma incidental al ser intervenidos por alguna otra afección: 3 cánceres de recto, 4 adenocarcinomas gástricos y 1 hernia inguinoescrotal estrangulada con perforación intestinal, en cuya cirugía se descubrió un GIST intestinal. La sospecha de GIST fue intraoperatoria en 3 pacientes (16%) confirmada después mediante análisis histológico. En los 5 pacientes restantes se encontró el GIST en el estudio histológico de las piezas quirúrgicas (26%). Sólo 58% de los pacientes (11) tuvieron el GIST como diagnóstico principal y fue en estos en los que se concentró el estudio.

La localización tumoral fue la siguiente: seis en intestino delgado (55%), cuatro gástricos (36%) y uno rectal

con diseminación peritoneal (9%). Todos tenían síntomas o signos predominando la anemia (82%), la hemorragia por melenas (46%) y el dolor abdominal (54%). Otros síntomas menos frecuentes fueron el síndrome constitucional (18%) y la alteración del ritmo intestinal (9%). Sólo 2 GIST fueron evidentes a la exploración física (18%).

Como pruebas diagnósticas se utilizaron la TC con contraste oral e intravenoso en todos los pacientes (figura 1), la EDA con toma de biopsias en 5 (46%); la ecografía en 2 (18%) y la EE en 1 (9%). Se realizaron 2 BAG en tumores de gran tamaño para confirmar el diagnóstico, analizar los marcadores inmunohistoquímicos y valorar la respuesta al imatinib. La TC tuvo una sensibilidad de 100% y aunque la EDA, en los pacientes con GIST duodenal o gástrico, detectó la lesión de aspecto submucoso y consistencia dura a la toma de biopsias, no fue concluyente y la histología de las biopsias endoscópicas fue negativa.

Al diagnóstico, 9 pacientes fueron resecables e intervenidos quirúrgicamente (82%). Los 2 restantes (18%) no se consideraron resecables en forma radical por lo que recibieron tratamiento neoadyuvante con imatinib a dosis de 400 mg al día durante 6 meses. El primero, un varón de 79 años, monorreno, con múltiples tumores peritoneales de gran tamaño (el principal dependiente de recto) fue tratado con imatinib neoadyuvante obteniéndose una respuesta parcial: reducción de 10% en el tamaño del tumor principal y de 50% en las metástasis, con desaparición de algunas. Sin embargo falleció por sepsis urinaria y fracaso multiorgánico antes de ser intervenido. El otro paciente, varón de 68 años con GIST gástrico de 22 cm infiltrando bazo y pán-

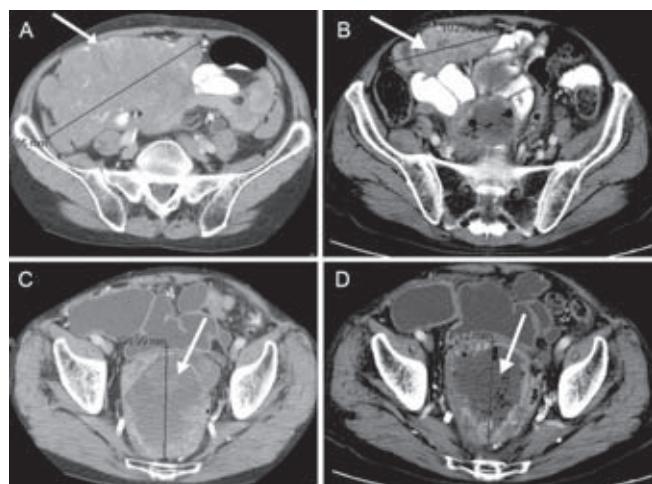


Figura 1. Tomografía computada abdominopélvica de GIST rectal con diseminación peritoneal. (A) GIST peritoneal de 21 cm. (B) Reducción de más de 50% del tamaño tumoral después de tratamiento neoadyuvante con imatinib. (C) GIST rectal mayor de 10 cm. (D) Reducción parcial tras imatinib con cambios en la densidad tumoral y aparición de focos de necrosis.

reas, fue tratado con imatinib neoadyuvante para realizar una cirugía más conservadora. Se obtuvo una respuesta parcial en TC y está pendiente de tratamiento quirúrgico en la actualidad (figura 2).

En los estudios histológicos tumorales se encontró lo siguiente: 3 tumores (27%) presentaban áreas de necrosis; 7 tuvieron un índice mitótico inferior a 5 mitosis/50 CGA (64%), 3 entre 6-10 mitosis/50 CGA (27%) y 1 índice mayor de 10 mitosis/50 CGA (9%).

Respecto a la clasificación de los tumores en relación con su riesgo de malignidad 3 fueron de bajo riesgo (27%), 4 de riesgo intermedio (36%) y los restantes 4 de alto riesgo (36%) (cuadro I). En cuanto a su estirpe celular 9 tumores presentaron tipología fusiforme (82%), uno epitelioide (9%) y otro (9%) mixta (figura 2). El tamaño tumoral medio analizando la pieza quirúrgica de los 9 pacientes operados fue de 6.5 cm (rango de 2.2 a 22 cm). Si se añadiesen los tamaños tumorales medidos por TC de los 2 pacientes no intervenidos el tamaño promedio sería de 8.7 cm.

Macroscópicamente se caracterizaron por ser lesiones que protruyen sobre la serosa y la mucosa, con superficie de corte sólida, de blanquecina a grisácea, con alguna zona de aspecto hemático (figura 3). Los márgenes fueron focalmente positivos (<1 mm de distancia de margen radial) en 3 pacientes (33%) y hubo una rotura tumoral intraoperatoria (11%). El estudio inmunohistoquímico demostró 10 tumores con positividad para CD117 (91%), 10 para CD34 (91%), 5 de forma focal para actina de músculo liso (45%) y para proteína S-100 (45%) (figura 4). La desmina fue negativa en todos los casos y la vimentina sólo se analizó en algunos, por ser inespecífica. Lo mismo ocurrió con el índice de proliferación celular medido con Ki-67, que fue positivo en dos pacientes (cuadro II).

El tratamiento fue quirúrgico en 9 pacientes (82%). En 3 pacientes se realizó un abordaje laparoscópico (33%) y en los restantes 6 (67%) se realizó cirugía abierta. En el 100% de los casos la intención fue curativa realizando 6

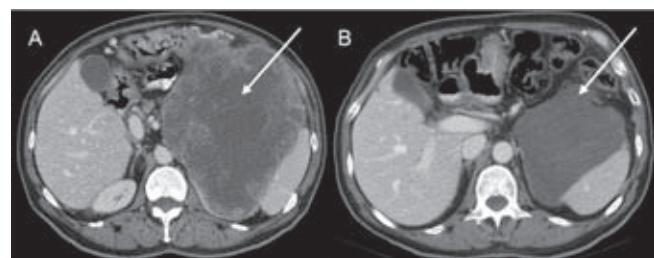


Figura 2. Tomografía computada abdominal. (A) Gran tumoración en hemiabdomen superior izquierdo, con marcada necrosis tumoral, compatible con GIST gástrico. En íntimo contacto con el bazo, riñón izquierdo, fundus y parte del cuerpo gástrico, cuerpo y cola pancreática. (B) Respuesta al tratamiento con imatinib; disminución de 50% del tamaño tumoral y cambios de densidad.

Cuadro I. Clasificación pronóstica de Fletcher

Riesgo	Tamaño	Índice de proliferación	Estudio
Muy bajo	< 2 cm	< 5/50 HPF	(n = 0) 0%
Bajo	entre 2 y 5 cm	< 5/50 HPF	(n = 3) 27%
Medio	< 5 cm	6-10/50 HPF	(n = 4) 36%
	5-10 cm	< 5/50 HPF	
Alto	> 10 cm	Cualquiera	(n=4) 36%
	Cualquiera	> 10/50 HPF	

HPF: *high power field* = campos de gran aumento (CGA).

Número y porcentaje de pacientes en cada grupo de riesgo en función del tamaño y el índice de proliferación celular. La clasificación de Fletcher relaciona el tamaño del tumor y el número de mitosis con el riesgo de comportamiento agresivo.

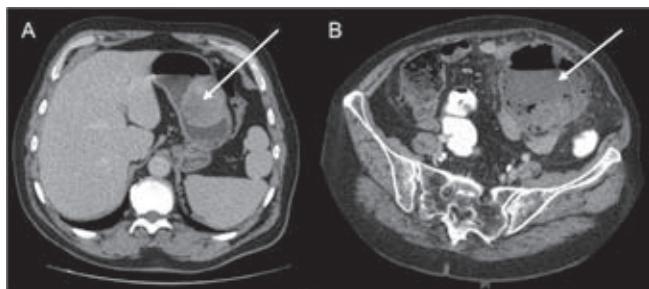


Figura 3. Tomografía computada abdominal: (A) Gran tumor gástrico polipoideo de unos 7 cm, que podría corresponder a una lesión submucosa (tumor de la estroma gastrointestinal). (B) Masa intrabdominal en flanco izquierdo, de 10 cm, de contorno bien definido, con contenido quístico y abundante gas en su interior. Sugerente de neoplasia de intestino delgado de crecimiento exofítico, necrosada y abscesificada, compatible con GIST de ID.

resecciones intestinales segmentarias (67%) y 3 resecciones gástricas parciales (33%). Los dos pacientes restantes recibieron tratamiento neoadyuvante con imatinib a dosis de 400 mg/día.

La estancia media fue de 6.8 días (rango de 4 a 20 días). La morbilidad perioperatoria fue de 44% (4) y la mortalidad posoperatoria de 0%. Dos pacientes presentaron desnutrición caloricoproteínica que requirió nutrición parenteral y cuatro fueron trasfundidos en el periodo perioperatorio por anemia.

En el posoperatorio tres pacientes (33%) fueron tratados con imatinib a dosis de 400 mg/día como tratamiento adyuvante. Un paciente con GIST intestinal de riesgo intermedio (8.7 cm de tamaño y menos de 1 mitosis/50 CGA) fue tratado durante 24 meses por presentar rotura tumoral intraoperatoria (figura 3); los otros dos están todavía en tratamiento:

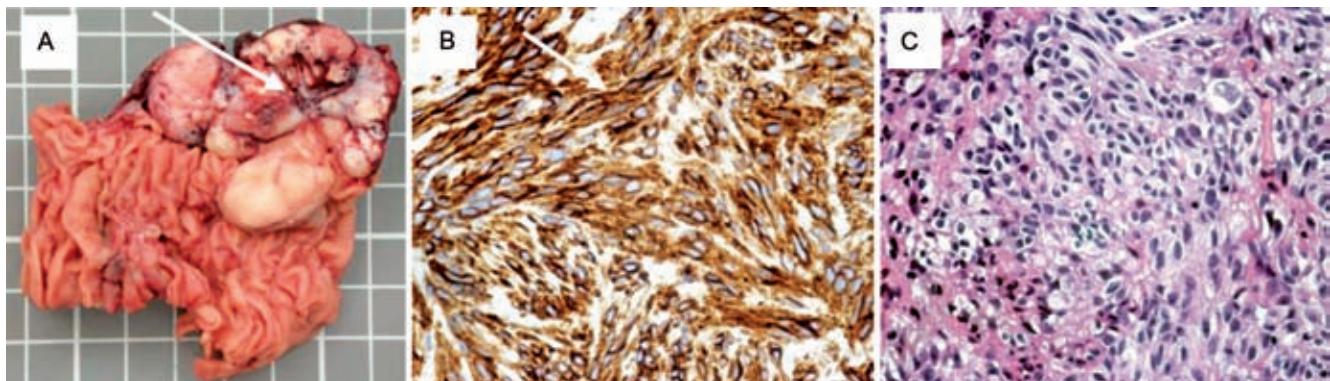


Figura 4. Estudio anatomopatológico. (A) Descripción macroscópica: Pieza de resección segmentaria intestinal de 80 mm de longitud; externamente muestra una lesión nodular de 55 x 40 x 45 mm que protruye bajo la serosa y sobre la superficie luminal. Al corte, muestra superficie blancogrisácea, de consistencia dura, con alguna zona de aspecto hemático. (B) Estudio inmunohistoquímico con expresión masiva de CD 117 (c-kit) y CD 34 por las células tumorales. (C) Tinción hematoxilina eosina que muestra proliferación fusocelular que forma fascículos entrecruzados hipercelulares. Se objetiva alguna mitosis.

Cuadro II. Estudio anatomo-patológico

Caso (año)	CEL	CD117	CD34	Vimentina	Actina	Desmina	S-100	Tamaño (cm)	Necrosis	Mitosis/50 CGA
1 (2005)	F	+	+	-	-	-	+/-	8,7	-	<1
2 (2005)	F	+	+	-	-	-	-	5,5	+	2
3 (2005)	F	+	+	-	-	-	-	2,2	-	6
4 (2006)	F	+	+	+	+/-	-	+/-	2,8	-	0
5 (2006)	F	+	+	-	+/-	-	+/-	2,2	-	4
6 (2007)	F	+	+	-	+/-	-	-	3,5	-	0
7 (2008)	M	+	-	-	-	-	-	15	-	<5
8 (2009)	F	+	+	+	-	-	-	22	+	<5
9 (2009)*	E	-	+	-	-	-	-	6,7	-	>5
10 (2009)	F	+	+/-	-	+/-	-	+/-	22	+	45
11 (2010)	F	+	+	-	+/-	-	+/-	5	-	9
TOTAL		91%	91%	18%	45%	0%	45%	8,7	27%	

CEL = Estirpe celular (F: fusiforme, E: epitelioide, M: mixta).

Marcadores inmunohistoquímicos, tamaño tumoral, necrosis tumoral y número de mitosis por 50 campos de gran aumento (CGA).

uno con GIST intestinal de alto riesgo (22 cm de tamaño y 45 mitosis/50 CGA), con márgenes microscópicos positivos y otro con GIST gástrico de riesgo intermedio (5 cm de tamaño y 9 mitosis/50 CGA) focalmente ulcerado.

El seguimiento medio de los pacientes fue de 35 meses (rango: 3-58 meses). Durante este tiempo no han aparecido recidivas locales ni a distancia. Hubo un *exitus* (9%) en un paciente con GIST en tratamiento neoadyuvante que presentó una sepsis urinaria y fracaso multiorgánico. De los 11 pacientes con GIST 91% sobrevive en la actualidad; entre ellos 100% de los que fueron operados (9). La mediana de supervivencia fue de 34 meses (rango: 5-58 meses).

Discusión

La localización más frecuente de los GIST es en estómago (60-70%), seguida del intestino delgado (20-30%), colon y recto (<5%), esófago (<2%) y, con menor frecuencia, en peritoneo, mesenterio y epiplón;⁵ a diferencia de lo reportado en la literatura en nuestra serie fue más frecuente en el intestino delgado (55%), seguida de las localizaciones en estómago (36%) y recto (9%).

La anemia, el signo predominante en todos los GIST,^{14,15} estuvo presente en 82% de nuestros pacientes. Los síntomas encontrados fueron similares a los descritos en la literatura destacando el dolor abdominal, la hemorragia digestiva en forma de melenas o la presencia de tumoración palpable; con menor frecuencia el síndrome constitucional o la alteración del hábito intestinal.

El diagnóstico con frecuencia es incidental, encontrándose mediante pruebas de imagen, de forma intraoperatoria o en la histología de una pieza quirúrgica en el contexto del estudio de otra afección, como ocurrió en 42% de nuestros casos: 16% sospechado intraoperatoriamente y 26% en la histología de la pieza quirúrgica resecada por otro motivo. Todos estos tumores fueron de tamaño pequeño (incluso de menos de un centímetro) y no condicionaron el pronóstico, por lo que se descartaron del estudio.

La endoscopia, en los casos gastroduodenales o esofágicos, suele mostrar una lesión elevada submucosa, con o sin ulceración de la mucosa.¹⁶ La biopsia endoscópica generalmente no proporciona el material suficiente para establecer el diagnóstico de GIST debido a su localización submucosa.¹⁷ Lo mismo ocurrió en nuestro estudio ya que las 5 endoscopias realizadas en pacientes con GIST duodenal y gástricos (46%) detectaron las lesiones submucosas pero las biopsias endoscópicas no confirmaron el diagnóstico. La ecoendoscopia puede detectar GIST de pequeño tamaño (que suelen ser redondos u ovalados, hipoeucogénicos y originados en la muscular propia) y permite estudiar la relación con las distintas capas de la pared gastrointestinal. La punción ecoendoscópica tiene mejor rendimiento que la biopsia endoscópica, con una tasa de éxito de 80 a 90%.¹⁸ Sólo en uno de nuestros pacientes (9%) con sospecha de GIST, en segunda porción duodenal por EDA, se realizó una ecoendoscopia y se confirmó un tumor subepitelial duodenal ulcerado de 1.1 × 2.9 cm con PAAF diagnóstica de GIST. La NCCN GIST Task Force Report recomienda no realizar una biopsia preoperatoria ante un tumor fácil-

mente resecable ya que podría causar hemorragia y aumentar el riesgo de diseminación.^{15,19} Sin embargo, en tumores localmente avanzados, en los que se plantea la indicación de tratamiento con imatinib, es necesario realizar el estudio inmunohistoquímico y comprobar la positividad de CD117. La ecografía suele ser la técnica inicial de diagnóstico en muchos pacientes con tumores GIST evidenciando, habitualmente, tumores de baja ecogenicidad.^{19,20} En nuestra serie sólo dos pacientes se diagnosticaron con ecografía abdominal.

La PET-18F-FDG ofrece información sobre la actividad metabólica y permite calibrar el grado de malignidad ya que, a mayor captación de glucosa por parte del tumor, mayor actividad metabólica y por tanto mayor agresividad.¹⁶ Además, tiene alta sensibilidad en la valoración de la respuesta precoz y a largo plazo frente al tratamiento con imatinib, en pacientes con GIST avanzados CD117-positivos.^{21,22} Sin embargo por su alto costo es menos accesible que la TC.

La TC con contraste vía oral e intravenosa es el método de elección ante todo paciente con sospecha de tumoración abdominal. La TC pone de manifiesto tumoraciones de crecimiento exofítico, heterogéneas y vascularizadas con la presencia asociada de hemorragia, necrosis o transformación quística.¹⁹

En otros tipos de tumor se evalúa la respuesta tumoral en función de la disminución del tamaño tumoral mediante los criterios RECIST²³ (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Sin embargo, en los GIST dichos criterios pueden infraestimar la respuesta^{23,24} debido a que hay numerosos cambios en la TC además de la variación del tamaño, destacando la aparición de nódulos intratumorales, reducción de la vascularización o disminución de la densidad tumoral medida por la atenuación de unidades Hounsfield. Choi et al. concluyeron que la TC es sensible y específica para valorar la respuesta de los GIST metastásicos al tratamiento con imatinib, considerando respuesta a una disminución del tamaño tumoral mayor de 10% o disminución de la densidad tumoral mayor de 15% a los 2 meses de iniciado el tratamiento, con una sensibilidad de 97% y con especificidad de 100% con respecto a la respuesta medida por PET.²⁴ La Conferencia de Consenso de Lugano¹⁹ establece que el PET debe usarse cuando es necesaria una detección precoz de la respuesta tumoral al tratamiento con imatinib para considerar una intervención quirúrgica, o bien, ante imágenes dudosas en las que se sospecha la presencia de metástasis. En nuestra serie ninguno de los pacientes fue diagnosticado y seguido con PET; sin embargo, se realizó TC en todos, con una sensibilidad de 100%. La resonancia magnética (RM) aporta más información que la TC en los GIST rectales.¹⁶

Debido al amplio diagnóstico diferencial histológico de los GIST su confirmación se apoya, en gran parte, en técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular, siendo

la principal la sobreexpresión de c-kit (CD117). Aproximadamente 95% de los tumores son c-kit positivos, mientras que 60-70% son positivos para CD34, 30-40% para actina, 5% para proteína S-100 y 1-2% para desmina o queratina.¹¹ En nuestros casos obtuvimos una proporción algo menor de GIST c-kit positivos (90%) y proporciones mayores del resto (100% CD34, 70% actina y 40% S-100). Los GIST tienen tres patrones histológicos fundamentales: 70% fusiforme (parece que podría tener mejor expectativa de vida),²⁵ 20% epitelioide y 10% mixto. Los GIST c-kit negativos son más frecuentemente de tipo epitelioide y extraintestinales. En nuestros casos el patrón histológico fusiforme también fue predominante (82%) y, con menores porcentajes, epitelioide (9%) y mixto (9%). Son pocos casos para poder corroborar si el patrón fusiforme mejora la expectativa de vida ya que todos los operados siguen vivos y libres de enfermedad.

Con base en los estudios de Fletcher et al.¹¹ las dos variables pronóstico más importantes en los GIST son el tamaño tumoral (<2, 2-5, >5 cm) y el índice mitótico por 50 campos de gran aumento (CGA) (<5 mitosis/50 CGA o >5 mitosis/50 CGA). De esta forma quedan clasificados los tumores en grupos de diferente riesgo pronóstico: “muy bajo riesgo” (< 2 cm y < 5 mitosis/50 CGA), “bajo riesgo” (2-5 cm y < 5 mitosis/50 CGA), “riesgo medio” (< 5 cm y 6-10 mitosis/50 CGA o 5-10 cm y < 5 mitosis/50 CGA) y “riesgo alto” (> 5 cm y >5 mitosis/50 CGA, 10 cm/cualquier índice mitótico o cualquier tamaño y >10 mitosis/50 CGA). En nuestra serie 3 fueron de bajo riesgo (27%), 4 de riesgo intermedio (36%) y 4 de riesgo alto (36%). Otros factores aceptados de mal pronóstico son: necrosis, infiltración, metástasis e hipercelularidad.^{26,27} Diversos autores, como Huang HY et al.,²⁶ han estudiado la relación de la proteína supresora tumoral p16 (INK4A), en el pronóstico de los GIST, demostrando peor pronóstico ante la pérdida de expresión de p16.²⁶ Sin embargo, Schmieder et al. demostraron lo contrario.²⁸ Por su parte, Kang YN et al. correlacionaron la expresión de p16 con los pacientes mayores de 40 años y más de 10 mitosis/50 CGA, en los que disminuía la supervivencia libre de enfermedad (SLE).²⁹ En nuestro estudio 3 pacientes (27%) tuvieron focos de necrosis y márgenes microscópicos positivos.

El tratamiento del GIST primario es la resección quirúrgica completa con márgenes microscópicos libres y seudocápsula intacta (la rotura puede provocar hemorragia y diseminación).³⁰ En los tumores gástricos e intestinales es suficiente la realización de una resección segmentaria.¹⁹ En los esofágicos, duodenales o rectales debe realizarse una resección más amplia y resección en bloque si infiltra órganos vecinos. En epiplón y mesenterio se researá en bloque toda la enfermedad visible. De nuestros pacientes 9 (82%) se trataron con cirugía y todos con intención curativa. Se

efectuaron 6 resecciones intestinales segmentarias (67%) y 3 resecciones gástricas (33%). La vía de abordaje utilizada fue la laparoscopia en 3 pacientes (33%) y en 6 casos cirugía abierta (67%). Algunos autores no recomiendan la cirugía laparoscópica en tumores mayores de 2 cm o extramurales por el mayor riesgo de rotura tumoral y siembra peritoneal.¹⁶ Otros, sin embargo, la consideran una opción válida igual que la vía abierta.¹⁵ En nuestra experiencia consideramos útil la vía laparoscópica salvo para GIST avanzados de gran tamaño. El único caso con rotura tumoral intraoperatoria (11%) fue debido a un GIST de 10 cm abscedado cuyo abordaje no fue laparoscópico.

La estancia media fue de 6.8 días (rango de 4 a 20 días). La morbilidad posoperatoria fue de 22% (2) y la mortalidad (también posoperatoria) 0%; aunque la mortalidad general fue 9% (1 paciente) y hubo dos pacientes con neoadyuvancia. Tuvimos 2 pacientes (18%) con desnutrición calorícoproteínica que requirió nutrición parenteral total y 4 pacientes (36%) con anemia severa perioperatoria que requirió trasfusión de varios concentrados de hematíes.

La supervivencia general comunicada tras la resección quirúrgica completa del GIST primario localizado es de 40 a 55% a los 5 años.^{16,31-35} La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se correlaciona con el tamaño tumoral y el índice mitótico. Así, los GIST de bajo riesgo presentan una SLE, a 5 años, de 96%; los de riesgo intermedio de 54% y los de alto riesgo de 20%.³⁶ La SLE en nuestra serie fue de 81% a 3 años teniendo en cuenta los 11 pacientes con GIST como diagnóstico principal y de 100% teniendo en cuenta sólo a los 9 pacientes intervenidos quirúrgicamente por GIST. El único *exitus* se debió a una sépsis urinaria en un paciente enfermo pero no intervenido que estaba en tratamiento neoadyuvante con imatinib.

Los GIST no resecables con intención radical o los GIST oncológicamente avanzados (diseminación peritoneal o presencia de metástasis a distancia [hepáticas/pulmonares]), constituyen un grupo de difícil tratamiento. La supervivencia general de estos enfermos era, hasta hace poco tiempo, inferior al año y sólo 20% sobrevivía más allá de 5 años.³⁷ En 2001 Joensuu et al. descubrieron el efecto benéfico del imatinib en pacientes con recidivas posquirúrgicas de GIST.³¹ Su mecanismo de acción es la inhibición de la tirosincinasa c-kit por lo que tiene efecto diana en el GIST c-kit positivo. Múltiples investigaciones han confirmado el efecto benéfico de este fármaco en GIST avanzados. Los consensos¹⁹ y guías elaboradas por expertos indican que el tratamiento con imatinib puede aumentar la supervivencia, de los pacientes con GIST avanzado c-Kit positivo, permitiendo en algunos de ellos una cirugía de rescate. La dosis inicial es de 400 mg/día (salvo mutación en el exón 9 de c-kit en cuyo caso la dosis será de 800 mg/día). Se valorará la respuesta precoz a las 2-4 semanas con TC e, idealmente,

con PET para valorar la respuesta funcional. En los casos en que haya respuesta se continuará el tratamiento hasta conseguir la máxima respuesta (3-6 meses) y posteriormente se operará si se estima posible su resección radical.³⁸ El tratamiento con imatinib posoperatorio se reserva para pacientes con alto riesgo de recurrencia, pero no existe suficiente nivel de evidencia acerca de la duración óptima de dicho tratamiento.³⁹ En nuestro centro dos pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante con imatinib a dosis de 400 mg/día durante 6 meses con buena respuesta.

Tres pacientes fueron introducidos en ensayos clínicos y tratados con imatinib adyuvante posoperatorio a dosis de 400 mg/día con el fin de completar 12 a 24 meses de tratamiento. Ninguno presenta recidiva en la actualidad ni a los 6, 17 y 57 meses.

En conclusión, creemos que es fundamental el manejo de estos pacientes por equipos multidisciplinarios integrados por radiólogos, oncólogos, digestivos y cirujanos. Prácticamente la mitad de los casos se diagnostican de forma incidental. Los GIST deben ser tenidos en cuenta en el diagnóstico diferencial de los tumores digestivos ante la presencia de anemia o hemorragia digestiva de origen incierto. El tratamiento de elección es quirúrgico, salvo en casos avanzados donde se valorará la posibilidad de tratamiento con mesilato de imatinib. En estos casos, aunque la prueba de imagen más usada y accesible sea la TC el PET-18F-FDG es de gran utilidad para valorar los cambios funcionales precoces en aquellos pacientes en que se plantee una intervención quirúrgica ante la buena respuesta al tratamiento.

Referencias

1. Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000;15:1293-1301.
2. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumor. *Lancet* 2007;369:1731-1741.
3. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)—update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(suppl 2):S1-29.
4. Thomas RM, Sabin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995;75(suppl 1):154-170.
5. Nishida T, Takahashi T, Miyazaki Y. Gastrointestinal stromal tumor: a bridge between bench and bedside. *Gastric Cancer* 2009;12:175-188.
6. Robinson TL, Sircar K, Hewlett BR, Chorneyko K, Riddell RH, Huizinga JD. Gastrointestinal stromal tumors may originate from a subset of CD34-positive interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 2000;156:1157-1163.
7. 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;152:1259-1269.

8. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3813-3825.
9. Tornillo L, Terracciano LM. An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2006;59:557-563.
10. 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;279:577-580.
11. 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;33:459-465.
12. Cormier JN, Patel SR, Pisters PW. Gastrointestinal stromal tumours: rationale for surgical adjuvant trials with imatinib. *Curr Oncol Reports* 2002;4:504-509.
13. Demetri GD. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with a selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *Eur J Cancer* 2002;38:S52-59.
14. Sanchez-Hidalgo JM, Muñoz-Casares FC, Rufian-Peña S, Naranjo-Torres A, Ciria-Bru R, Briceño-Delgado J, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): factors predictive of survival after R0-cytoreduction. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:703-708.
15. Martín-Lorenzo JG, Aguayo-Albasini JL, Torralba-Martínez JA, Liron-Ruiz R, Giménez-Bascuñana A, Miquel-Perello J, et al. Gastrointestinal stromal tumors. Diagnosis, prognosis and current surgical treatment. Follow-up of 18 treated patients. *Cir Esp* 2006;79:22-27.
16. Eizaguirre-Zarza B, Burgos-Bretones J. GIST tumors. A literature review. *Rev Esp Patol* 2006;39:209-218.
17. Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:818-824.
18. Ha CY, Shan R, Chen J, Azar RR, Edmundowicz SA, Early DS. Diagnosis and management of GI stromal tumors by EUS-FNA: a survey of opinions and practices of endosonographers. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1039-1044.
19. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, 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;16:566-578.
20. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5357-5364.
21. Antoch G, Kanja J, Bauer S, Kuehl H, Renzing-Koehler K, Schuette J, et al. Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (ST1571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 2004;45:357-365.
22. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216.
23. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol* 2001;74:983-986.
24. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753-1759.
25. Singer S, Rubin B, Lux M, 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;20:3898-3905.
26. Huang HY, Huang WW, Lin CN, Eng HL, Li SH, Li CF, et al. Immunohistochemical expression of p16INK4A, Ki-67, and Mcm2 proteins in gastrointestinal stromal tumors: prognostic implications and correlations with risk stratification of NIH consensus criteria. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1633-1644.
27. Nemoto Y, Mikami T, Hana K, Kikuchi S, Kobayashi N, Watanabe M, et al. Correlation of enhanced cell turnover with prognosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: relevance of cellularity and p27kip1. *Pathol Int* 2006;56:724-731.
28. Schmieder M, Wolf S, Danner B, Stoehr S, Juchems MS, Wuerl P, et al. p16 expression differentiates high-risk gastrointestinal stromal tumor and predicts poor outcome. *Neoplasia* 2008;10:1154-1162.
29. Kang YN, Jung HR, Hwang I. Clinicopathological and immunohistochemical features of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res Treat* 2010;42:135-143.
30. Fernández JA, Sánchez-Cánovas ME, Parrilla P. Controversies in the surgical treatment of primary gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Cir Esp* 2010;88:69-80.
31. Joensuu H. Tyrosine kinase inhibitor as a target therapy for GIST tumors. *Duodecim* 2002;118:2305-2312.
32. Gervaz P, Huber O, Morel P. Surgical management of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2009;96:567-578.
33. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dörök A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103:821-829.
34. DeMatteo 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;231:51-58.
35. Tabrizian P, Nguyen SQ, Divino CM. Laparoscopic management and long-term outcomes of gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg* 2009;208:80-86.
36. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Debiec-Rychter M, Woźniak A, Limon J, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2018-2027.
37. Artigas-Raventós V, López-Pousa A. Tumores de la estroma gastrointestinal: nuevos conceptos y estrategias terapéuticas multidisciplinares médico-quirúrgicas. *Cir Esp* 2006;79:1-2.
38. Fernández JA, Parrilla P. Surgical treatment of an advanced GIST: the age of imatinib. *Cir Esp* 2009;86:3-12.
39. Deshaies I, Cherenfant J, Gusani NJ, Jiang Y, Harvey HA, Kimchi ET, et al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) recurrence following surgery: review of the clinical utility of imatinib treatment. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:453-458.