



Seminario: Tumores del estroma gastrointestinal.

Autor: Dr. Iván Romero. Hospital Universitario 12 de Octubre.

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)

1. INTRODUCCIÓN

Son un tipo de tumor mesenquimal con potencial maligno, con un comportamiento variable.

Pertencen a la familia de los sarcomas de partes blandas, aunque se consideran un tipo diferenciado debido a su origen, comportamiento y tratamiento específico.

Son los tumores mesenquimales más frecuentes en el tracto gastrointestinal (TGI). Suponen 1-2% de las neoplasias del TGI.

Los GIST derivan de las células intersticiales de Cajal. Estas células combinan características inmunofenotípicas de músculo liso y neuronas y se encargan de la regulación de la peristalsis intestinal.

Su incidencia probablemente está infraestimada ya que muchos se detectan incidentalmente en radiología, endoscopia o cirugía. En los últimos años ha habido un aumento de su incidencia, provocado, entre otros factores por una mejora en la sospecha diagnóstica.

Pueden aparecer en cualquier tramo del TGI, siendo más frecuentes en estómago 56%, e ID 32%. La afectación colorrectal 6% y esofágica <1% son menos frecuentes. Pueden afectar también al peritoneo. El tamaño es variable, desde 1-2cm hasta 20cm; el tamaño medio de presentación es 5cm.

Suelen aparecer en torno a los 50-70 años, sin diferencias significativas por género. No hay diferencias étnicas y no se han establecido factores de riesgo. Son muy raros en edad pediátrica.

La mayoría de los GIST son benignos (70-80%). Las metástasis aparecen en un 10-20% y habitualmente afectan al hígado y cavidad peritoneal. La afectación linfática y extraabdominal son muy raras.



La mayoría de los GIST aparecen de manera espontánea. En raras ocasiones forman parte de síndromes hereditarios, debidos a mutaciones germinales en la proteína KIT o PDGF alfa.

2. CLÍNICA

La presentación clínica es variable. Una gran proporción de GIST son asintomáticos, siendo descubiertos incidentalmente en estudios endoscópicos o radiológicos.

Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y tamaño del tumor primario. Generalmente producen síntomas inespecíficos. En ocasiones, pueden presentarse como hemorragia digestiva o abdomen agudo, debido a necrosis, ruptura o invasión tumoral; estas formas de presentación son más frecuentes en intestino delgado.

3. DIAGNÓSTICO

Las principales pruebas que permiten estudiar una lesión sospechosa de GIST son la ecoendoscopia (EE) y la TAC abdominal con contraste.

Aunque la sensibilidad de la endoscopia convencional es menor que la EE para el estudio de las lesiones subepiteliales, suele ser la primera técnica endoscópica a realizar cuando la localización de la lesión a estudio lo permite (estómago, duodeno y colon).

Los GIST no presentan signos endoscópicos o radiológicos característicos, por lo que no suelen ser suficientes para alcanzar un diagnóstico definitivo (excepto para lipomas, quistes de duplicación con TAC y páncreas ectópico por gastroscopia). Por tanto, el diagnóstico definitivo requiere el estudio inmunohistoquímico.

3.1 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

3.1.1 TAC

La técnica radiológica de elección es la TAC, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento.

Permite:

- Caracterizar la lesión.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

- Estimar su extensión.
- Detectar la presencia de metástasis (hígado y cavidad peritoneal).
- Valoración de respuesta al tratamiento con ITK en tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes (Criterios RECIST y criterios Choi)

Se debe realizar con doble contraste, oral e intravenoso (IV) para definir márgenes intestinales.

La apariencia radiológica depende del tamaño y agresividad. La imagen característica consiste en una lesión sólida de contorno blando, con refuerzo tras contraste IV, hipervasculares. Puede mostrar aspecto heterogéneo si hay hemorragia, degeneración quística o necrosis. Desplazan estructuras adyacentes típicamente (aunque en ocasiones, pueden invadir y producir fístulas).

Para lesiones pequeñas, suelen ser homogéneas y halladas incidentalmente.

Signos radiológicos de agresividad: mts hepáticas, infiltración parietal, superficie irregular, márgenes mal definidos, refuerzo heterogéneo, siembra peritoneal.

3.1.2 RMN

Es una alternativa al TAC, con rentabilidad diagnóstica similar. Es menos sensible para detectar lesiones mesentéricas. Sus principales ventajas incluyen la localización rectal y la sospecha de metástasis hepáticas...

Imagen característica: lesión sólida con un contorno blando.

3.1.3 PET-TAC

No está indicado en el manejo rutinario de los GIST.

Indicaciones:

- Detectar respuesta precoz al tratamiento con imatinib (primer mes).
- Detectar recurrencias precoces.
- Hallazgos no concluyentes en TAC.

3.2 CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS



3.2.1 GASTROSCOPIA

Indicada para la valoración de LSE detectada en prueba de imagen. Los signos que ofrece la endoscopia son inespecíficos: lesión subepitelial de márgenes lisos, con mucosa suprayacente normal. En lesiones de gran tamaño, pueden verse áreas superficiales ulceradas por el efecto compresivo.

Su utilidad radica en confirmar el carácter subepitelial de la lesión y descartar otras LSE en las que el diagnóstico sí puede realizarse por endoscopia convencional (páncreas ectópico, lipoma).

La toma de muestras convencional tiene baja rentabilidad, ya que es difícil sobrepasar la capa mucosa. Existen variantes para conseguir una muestra más profunda como la toma de muestra sobre muestra y la resección de la capa mucosa (con pinza jumbo o asa) y luego tomar muestras de LSE. Estas técnicas se pueden considerar si la EE con PAAF o BAF no es posible.

Recientemente se han desarrollado técnicas que implican la tunelización submucosa. Estas técnicas tienen un elevado porcentaje de muestras adecuadas (85%). Comparadas con el muestreo por ecoendoscopia, ofrecen resultados similares, algo mejores para lesiones de menor tamaño. Sin embargo, su uso está limitado por el riesgo de hemorragia y la limitación técnica ante un eventual tratamiento endoscópico.

3.2.2 ECOENDOSCOPIA

Permite caracterizar la lesión e identificar la capa en la que se origina. La mayoría de los GIST se originan en la capa muscular propia.

Por EE, los GIST aparecen como una LOE hipoecoica, homogénea y de márgenes bien definidos.

Sin embargo, la imagen endosonográfica por sí sola no suele ser suficiente para el diagnóstico de LSE sólidas no lipomatosas: sin toma de muestras, la EE tiene una rentabilidad diagnóstica del 43-50%, una sensibilidad del 64-80% y una especificidad del 77-80%.

Hay signos por EE que sugieren origen maligno:



- Ecotextura heterogénea.
- Tamaño >3-5cm. Es el único dato relacionado con la actividad mitótica.
- Aumento progresivo de tamaño.
- Márgenes irregulares.
- Específicos para GIST: espacios anecoicos/quísticos, focos ecogénicos y bordes irregulares.

3.3 INDICACIONES DE LA BIOPSIA PREOPERATORIA

El diagnóstico definitivo de los GIST requiere el estudio anatomopatológico. La técnica de elección es la toma de muestras guiada por EE (PAAF con aguja histológica o BAF). Como alternativa, se puede considerar la punción percutánea guiada por TAC, ya que tiene un mayor riesgo de diseminación tumoral. Preferiblemente, la toma de muestras se debe realizar

La toma de muestras por EE (PAAF con aguja histológica o BAF) aumenta su rentabilidad diagnóstica al 73-84%. Es preferible su realización con un patólogo en la sala, ya que permite confirmar la calidad de la muestra obtenida.

Sin embargo, no siempre es necesaria la biopsia preoperatoria: si la sospecha clínico-radiológica de GIST es alta y hay una clara indicación de resección quirúrgica puede obviarse el muestreo preoperatorio.

Indicaciones de biopsia preoperatoria:

- Confirmar el diagnóstico en enfermedad metastásica.
- Valoración de tratamiento neoadyuvante con imatinib.
- Alto riesgo quirúrgico.
- Lesión de 10-20mm. Permite confirmar el diagnóstico de GIST para así ofrecer con más datos las distintas opciones de manejo (conservador o resección).
- Diagnóstico incierto.

3.4 CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS



Los GIST no presentan signos endoscópicos o radiológicos característicos, por lo que no suelen ser suficientes para alcanzar un diagnóstico definitivo. Por tanto, el diagnóstico definitivo requiere el estudio anatomopatológico.

Generalmente no tienen cápsula definida (pueden tener una pseudocápsula). La mayoría surgen de la capa muscular y tienen un crecimiento exofítico, aunque también pueden crecer intraluminalmente o ser mixtos.

El estudio engloba el análisis morfológico e inmunohistoquímico.

3.4.1 ANÁLISIS MORFOLÓGICO

Hay 3 tipos histológicos: células fusiformes (60-70%), epitelioide (30-40%) y mixto.

3.4.2 ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO (IHQ)

Constituye el elemento principal para el diagnóstico de los GIST. Los marcadores más comúnmente empleados son los siguientes:

- KIT (CD 117). >90% positivizan para este marcador.
- DOG 1. Aparece en 85% - 90%.
- CD 34. Expresado en el 70% de los GIST, especialmente en esófago, estómago y recto.
- SMA. 25%, especialmente en intestino delgado.
- Desmina 5%.
- Proteína S100 5%.
- Pérdida de expresión de SDH. Marcador útil cuando no hay mutaciones en los genes implicados en la sobreexpresión KIT.

4. FACTORES PRONÓSTICOS

La mayoría de los GIST tienen un comportamiento benigno. Sin embargo, ninguna lesión se considera puramente benigna; todas tienen un riesgo de malignización, aunque su comportamiento varía enormemente de unas a otras. Los principales factores que determinan el riesgo de progresión son: se consideran lesiones potencialmente ma



- Actividad mitótica: número de mitosis en un área de 5mm (o 50 campos de gran aumento, CGA).
- Tamaño tumoral. Las lesiones menores de 2cm tienen un menor riesgo de progresión.
- Localización. Las lesiones gástricas tienen, por lo general, un comportamiento más benigno que en otras localizaciones.
- Rotura espontánea o durante su resección.

Utilizando los tres primeros factores, se han desarrollado unas tablas con las que estratificar los GIST según el riesgo de progresión y así valorar la indicación de tratamiento adyuvante.

Table 1 GIST group classification system determined by tumor size, mitotic rate, and probability of metastasis based on location of primary tumor (7)

Tumor size (cm)	Mitotic rate per HPF*	Gastric	Duodenal	Jejunal and ileal	Rectal
≤2	≤5/50	0%	0%	0%	0%
≤2	>5/50	0%	50% (high)	–	54% (high)
3–5	≤5/50	1.9% (very low)	4.3% (low)	8.3% (low)	8.5% (low)
3–5	>5/50	16% (moderate)	73% (high)	50% (high)	52% (high)
6–10	≤5/50	3.6% (low)	24% (moderate)	34% (high)	57% (high)
6–10	>5/50	55% (high)	85% (high)	86% (high)	71% (high)
>11	≤5/50	12% (moderate)	52% (high)	34% (high)	57% (high)
>11	>5/50	86% (high)	90% (high)	86% (high)	71% (high)

*, mitotic rate/HPF defined as (number of actively dividing cells/size of microscope field). GIST, gastrointestinal stromal tumor; HPF, high power field.

5. TRATAMIENTO

Los dos pilares del tratamiento lo forman la resección quirúrgica y el tratamiento sistémico dirigido con los inhibidores de la tirosin kinasa (ITK). Estos fármacos han revolucionado el tratamiento de los GIST, al actuar sobre la principal diana y conseguir un beneficio clínico duradero en la mayoría de los pacientes.

5.1 ENFERMEDAD LOCALIZADA

La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo. Es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad localizada o potencialmente resecable.

La cirugía tiene que ser conservadora, evitando resecciones que afecten a varios órganos o alteren el funcionamiento normal. Por su fragilidad, el tumor debe ser manejado con cuidado. El objetivo, por



tanto, es la resección completa de la lesión, en bloque, con márgenes libres (resección R0) y sin rotura de la pseudocápsula. Generalmente es suficiente una resección segmentaria o en cuña para asegurar unos buenos resultados. Como la diseminación linfática es rara, no está indicada la linfadenectomía reglada; sólo cuando hay adenopatías sospechosas.

El manejo de las lesiones gástricas menores de 2cm es controvertido. La mayoría de estas lesiones tienen un curso indolente, aunque no se puede descartar un comportamiento agresivo en una mínima proporción de casos. La evidencia al respecto no es suficiente para poder responder a la pregunta sobre el manejo más adecuado: vigilancia periódica vs resección. La decisión debe de ser individualizada, teniendo en cuenta el riesgo quirúrgico y las preferencias del paciente.

Aunque el papel principal de los ITK es la enfermedad avanzada, hay una serie de indicaciones prequirúrgicas en la enfermedad localizada y potencialmente resecables, que son:

- Cirugía compleja: resección R0 difícil de conseguir, lesiones de gran tamaño con elevado riesgo de rotura o localizaciones anatómicas poco favorables (unión gastroesofágica, duodeno y recto inferior).
- Lesiones potencialmente resecables con elevado riesgo quirúrgico.
- Resección prevista con afectación de órganos múltiple.

En estas situaciones el objetivo del tratamiento neoadyuvante es reducir el tamaño tumoral para poder una cirugía más sencilla, preservando al máximo la funcionalidad. La respuesta al tratamiento se debe evaluar con TAC, para así plantear la cirugía en el mejor momento. La duración del tratamiento puede llegar hasta 6 meses.

Se estima que hasta el 40-50% de los pacientes con una cirugía adecuada pueden desarrollar una recurrencia. El estudio anatomopatológico completo del tumor permite estimar el riesgo de progresión y así aconsejar el tratamiento adyuvante con ITK en lesiones de riesgo intermedio o alto, generalmente durante 3 años.

5.2 ENFERMEDAD IRRESECABLE, RECURRENTE O METASTÁSICA



En este escenario, el principal tratamiento lo constituyen los ITK. Al bloquear el receptor TK, disminuyen la proliferación celular. Consiguen un beneficio clínico duradero en la mayoría de los pacientes. El principal fármaco de este grupo es el imatinib, aunque, actualmente, se dispone de otros fármacos como el sunitinib, regorafenib...

5.2.1 ANÁLISIS DE MUTACIONES

La mayoría de los GIST surgen por mutaciones que activan 2 proteínas receptoras tipo tirosin kinasa: KIT y PDGFRA. Esto conduce a un aumento de la proliferación celular. Estas mutaciones producen una sobreexpresión de la proteína Ckit, con tinción intensa para el CD117 (marcador IHQ)

- 80% mutación en gen KIT.
- 5-10% mutación en gen PDGFRA.
- 10-15% sin mutación KIT o PDGFRA (“KIT salvaje”). La mayoría presentan mutaciones en gen SDH, que llevan a una pérdida de expresión en SDH. Menos frecuente, mutaciones en BRAF.

Las indicaciones para realizar el estudio de mutaciones son:

- Diagnóstico por inmunohistoquímica incierto.
- Tratamiento sistémico con ITK preoperatorio.
- Enfermedad recurrente o metastásica.
- Riesgo estimado de progresión moderado o alto.

La importancia del estudio de mutaciones radica en la predicción de respuesta a los ITK. Por lo tanto, siempre que se plantee el tratamiento con ITK, es recomendable su realización. También es útil en el enfoque diagnóstico, al permitir el diagnóstico tras detectar mutaciones en KIT o PDGFRA que no expresan CD 117 (KIT) por IHQ.

5.3 PAPEL DE LA ENDOSCOPIA EN EL TRATAMIENTO DE LOS GIST

El tratamiento de elección, recomendado de forma general para la resección de lesiones GIST es el quirúrgico, por vía laparoscópica.



Los avances de las técnicas endoscópicas han llegado también al tratamiento de las lesiones subepiteliales, permitiendo una preservación de la integridad del órgano afecto.

La mayoría de los GIST se originan en la capa muscular propia y tienen un crecimiento exofítico. Es por ello que las técnicas resectivas convencionales, la resección mucosa endoscópica (RME) e incluso la disección submucosa endoscópica (DSE), no resultan apropiadas en este contexto. Las técnicas utilizadas principalmente son tres:

- **STER** (*Submucosal Tunelling Endoscopic Resection*). Se accede a la lesión mediante un túnel en la submucosa realizado a poca distancia de la lesión.
- **ESE** (*Endoscopic Submucosal Excavation*). Variante de la DSE en la que se reseca la lesión por completo.
- **EFTR** (*Endoscopic Full Thickness Resection*). Resección transmural.

Hay 2 áreas en las que, especialmente, las técnicas endoscópicas pueden considerarse una opción válida de tratamiento: LSE en esófago o unión gastroesofágica (la mayoría corresponden a leiomiomas o GIST en esta localización) y los GIST gástricos menores 2 cm.

Deben aplicarse los mismos objetivos de resección que el tratamiento quirúrgico: resección R0 en bloque y evitar la ruptura de la pseudocápsula.

La evidencia disponible proviene principalmente de series de casos. Por lo general, la resección endoscópica ofrece unos resultados similares a la cirugía en cuanto a resección R0, complicaciones y supervivencia libre de enfermedad.

Actualmente, la resección endoscópica se considera una alternativa válida a la cirugía para lesiones de pequeño tamaño (menores de 35mm) con un crecimiento principalmente intraluminal. Su uso depende de la disponibilidad y experiencia de cada centro.

6. SEGUIMIENTO

No se dispone de suficiente evidencia para determinar la estrategia óptima de seguimiento. Los protocolos de seguimiento son variables entre las distintas sociedades médicas.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

Las recaídas se producen principalmente en el hígado y peritoneo, por lo que la técnica de elección para el seguimiento es la TAC. Para establecer la periodicidad de las revisiones se debe tener en cuenta el riesgo de progresión. Así, una estrategia posible de seguimiento, recomendada por la ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica) es la siguiente:

- Pacientes de riesgo intermedio y alto: TAC cada 3-6 meses durante 3 años (coincidiendo con la duración del tratamiento adyuvante). Posteriormente, cada 3 meses durante 2 años y cada 6 meses durante 3 años más. Tras superar 5 años desde el fin de la adyuvancia, TAC anual hasta completar 5 años más.
- Pacientes de riesgo bajo: TAC semestral o anual durante 5 años.
- Pacientes de riesgo muy bajo: probablemente no sea necesario el seguimiento. Alternativa, seguimiento con RMN para evitar la exposición a radiación a estos pacientes de tan bajo riesgo.