

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Coordinador: Dr. Daniel Varela¹

Panelistas: Dres. Marcelo Viola^{**}, Alicia Puñal^{***}, Juan Kenny^{**} y Justino Zeballos^{**}.

Resumen

El término del estroma gastrointestinal (GIST) se emplea para designar al tipo más común de tumor mesenquimal del tracto gastrointestinal; pueden aparecer en todo el tracto gastrointestinal (TGI) y en ocasiones en el mesenterio.

Presentamos una puesta al día de un tema de actualidad, de creciente conocimiento en nuestro medio, que presenta dificultades en su diagnóstico siendo imprescindible el uso de técnicas inmunohistoquímicas para ello; los avances en el conocimiento genético han permitido identificar una anomalía molecular específica y simultáneamente el fármaco específico para ésta anomalía. Estos tumores representan una entidad nosológica particular, a partir del descubrimiento en 1998 de la expresión de un receptor mutado de la tirosinquinasa (c-KIT) en las células fusiformes que los componen.

A pesar de la especificidad del CD117 para el diagnóstico, existe hasta un 1% de estos tumores que son CD117 negativos, por lo que para su diagnóstico es necesaria la identificación morfológica por un patólogo experto.

Los GIST son tumores mesenquimales fusocelulares, epitelioides o pleomórficos en ocasiones, del TGI que expresan la proteína KIT (CD117) que es detectable mediante inmunohistoquímica.

La incidencia de estos tumores en nuestro medio es desconocida.

Son tumores típicamente de la edad adulta, la edad media oscila entre los 55 y 65 años; son más frecuentes en el estómago (60-70%), seguido por el intestino delgado (20-30%).

Solamente el 20 al 30% son tumores malignos, la presentación clínica de estos es muy variada y depende fundamentalmente de la topografía y del tamaño del tumor.

Los factores pronósticos que se han visto que son estadísticamente significativos incluyen: aneuploidía, tamaño tumoral menor de 5-6 cm, presencia de necrosis de coagulación, sobreexpresión de p53, bcl-2 y c-myc.

Palabras clave:

Tumores estromáticos gastrointestinales

Presentado como Mesa Redonda en el 54° Congreso Uruguayo de Cirugía - Colonia 26-29 de noviembre de 2003.

* *Prof. Agdo. Clínica Quirúrgica «A».*

** *Asistente de Clínica Quirúrgica «B», «A» y «B» respectivamente.*

*** *Residente de Clínica Quirúrgica.*

Correspondencia: danivare@adinet.com.uy

Abstract

The term gastrointestinal stromal tumor (GIST) is used to determine the most common type of mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract; they are apt to appear anywhere within the gastrointestinal tract and at times in the mesentery.

This paper is an update of a topic of increasing interest in our scenario and one that presents difficulties as to diagnosis requiring immunohistochemical techniques to categorize it. Progress as to its genetic data has rendered possible identifying a specific molecular anomaly and, simultaneously, the specific drug for this anomaly.

These tumors represent a particular nosologic entity, as from the discovery in 1998 of the manifestation of a mutated receptor of tyrosinase (c-KIT) in the fusiform cells of which they are composed.

Notwithstanding specificity of CD117 for the purpose of diagnosis, there still remain a 1% of these tumors, which are CD 117 negative, therefore in order to diagnose them morphologic identification by an expert pathologist is required.

GIST is fusicellular, epitheloid or at times pleomorphic mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract, which express protein KIT (CD117) that may be detected through immunohistochemical procedures.

Incidence of said tumors in our mediae is unknown.

These tumors are typical of adult age, the mean being about 55 through 65 years; they are more frequent in the stomach (60 to 70%, followed by small intestine (20-30%).

Only 20-30% are malignant; clinical presentation is varied and depends fundamentally of topography and size of tumor.

Prognosis involving statistically significant factors includes: aneuploidy, tumor size smaller than 5-6 cm, coagulation necrosis, over expression of p53, bcl-2 and c-myc.

Key words:

Gastrointestinal stromal tumors

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal se identificaron en la primera mitad del siglo pasado y se elaboraron clasificaciones. Esto generó gran confusión.

Esta confusión puede comprenderse retrospectivamente y se explica por las dificultades diagnósticas en un grupo de tumores muy heterogéneo y de baja incidencia lo que determina que sólo se analicen series pequeñas. El diagnóstico cierto exige técnicas diagnósticas sofisticadas, costosas y de reciente desarrollo. El desarrollo de estas técnicas permitió un conocimiento más profundo del comportamiento biológico de estos tumores.

Todos estos avances condujeron a una nueva clasificación que intenta unificar criterios diagnósticos, estadificadores y terapéuticos.

Definición

Son los tumores a células fusiformes originados en los componentes estromales del tracto gastrointestinal.

Reseña histórica

Se han clasificado de variada manera a lo largo de todo el siglo 20.

En las décadas de **1940** a **1960** se clasificaron por su origen en células musculares determinada por su similitud morfológica, en la microscopía óptica, con los tumores del músculo liso en:

Leiomiomas

Leiomiosarcomas

Leiomioblastomas.

En la década de **1965** a **1975**, con el aporte de la microscopía electrónica se evidenció que en la mayoría de estos tumores se hallaba ausencia de miofilamentos que aportaran evidencia convincente para clasificarlos como tumores de diferenciación muscular lisa.

En los años **1980** a **1983** con la introducción de la inmunohistoquímica se encontró que la ma-

yoría de estos tumores carecían de positividad para desmina y actina. Otro argumento para modificar la clasificación y alejarnos de un origen en el tejido muscular liso.

En el año 1983¹ Mazur introduce la denominación genérica de tumores del estroma gastrointestinal.

Entre 1983 y 1984 se definen otras características:

- **Inmunohistoquímica:** algunos de estos tumores expresan antígenos de la cresta neural como proteína S-100 y neuroenolasa específica (NSE).
- **Microscopía electrónica:** algunos mostraban evidencias claras de diferenciación neuronal.

Previamente habían sido denominados de otras formas como:

Leiomioblastoma²

Plexosarcoma³

Tumor del sistema nervioso autónomo gastrointestinal⁴

Tumor gastrointestinal de células marcapasos⁵

Finalmente se acordó denominarlos como GANTS.

En la década de los '90^{6,7} se los subdivide por líneas de diferenciación:

1. Miogénicos

Son los más frecuentes y derivan del músculo liso. Se originan en la muscular propia, la muscularis mucosa o en células musculares de origen vascular. Por inmunohistoquímica son positivos para actina, desmina y vimentina.

Por microscopía electrónica se les identifica microfilamentos protoplásmicos.

2. Neurogénicos.

Segundos en frecuencia. También conocidos como GANTs (Gastrointestinal Autonomic Nervous Tumors): Tumores Gastrointestinales derivados de los nervios Autónomos.

Por inmunohistoquímica son positivos para neuroenolasa específica o NSE (neuro específica enolase), proteína S-100, neurofilamentos y vimentina.

Por microscopía electrónica evidencian largos procesos citoplasmáticos recordando axones, neurotúbulos dispersos y gránulos secretorios.

3. Con diferenciación dual o múltiple.

Son considerados malignos.

Pueden derivar de células musculares lisas, nerviosas autonómicas, vasculares (positivos para CD34 y Factor VIII) y fibroblásticas (vimentina positivas).

4. Sin diferenciación:

También denominados como sin otra especificación: NOS (not otherwise specification). No evidencian diferencia alguna.

Son considerados malignos.

Entre 1993 y 1994⁸ se encontró que los GIST mostraban inmunopositividad para el antígeno CD34. Por otro lado rápidamente se evidenció que sólo la presentaban un 60%-70% de ellos y que los auténticos leiomiomas o schwannomas también podían presentarla.

Hacia fines de la década del '90 se había generado una gran confusión con dos enfoques:

- 1.- Incluir a todos los tumores mesenquimáticos gastrointestinales como GIST sin tener en cuenta las características inmunofenotípicas. Ello suponía incluir a los leiomiomas y schwannomas configurando un enfoque más pragmático y racional.
- 2.- Intentar clasificar como GIST a un grupo de tumores estromales que excluyendo a los verdaderos leiomiomas y schwannomas compartieran características biológicas e histopatológicas comunes. Este era un enfoque más próximo al concepto actual.

En 1998⁹: se detecta el marcador CD117 que es más específico que el CD34 para identificar tumores estromales gastrointestinales.

Concepto actual:

El marcador CD117 (proteína KIT) es más específico para el diagnóstico de GIST y ha permitido clarificar la situación.

Son tumores que derivan de células mesenquimáticas pluripotenciales capaces de diferenciarse en varias líneas celulares.

1. La inmunorreactividad al KIT (CD117) en el contexto específico de lesiones mesenquimales gastrointestinales define a un grupo de tumores derivados de células marcapasos símil o células intersticiales de Cajal¹⁰ símil.
 - células “marcapasos” gastrointestinales.
 - células que forman la interfase nervio autónomo-músculo liso.
 - células que comparten características inmunofenotípicas y ultraestructurales de ambos grupos.
2. La enorme mayoría de estas lesiones mesenquimales gastrointestinales, parece caer ahora, dentro de esta categoría histogenética.
3. Los más raros tumores musculares lisos y de células de Schwann carecen de la mutación KIT y no expresan la proteína KIT (son CD117 negativos).
4. Los GANT se consideran ahora como una variante de los GIST.^{11,12}

Diagnóstico diferencial

Se realizará con otros tumores poco frecuentes del tracto gastrointestinal:

- Los verdaderos **Leiomiomas** del tracto gastrointestinal.
Son más frecuentes en el esófago y morfológicamente menos celulares. Tienen células con más citoplasma eosinofílico. En la inmunohistoquímica son positivos para desmina y actina, negativos para CD117 y 10-15% positivos para CD34.
- Los **Schwannomas** del tracto gastrointestinal.

Están compuestos por células ahusadas con núcleos en empalizada y en la inmunohistoquímica son positivos para S-100, negativos para CD117 y a veces positivos para CD34.

Epidemiología

Incidencia

Dada la imprecisión de los diagnósticos iniciales, la incidencia precisa de estos tumores del estroma gastrointestinal es desconocida.¹³

Estudios poblacionales en Finlandia informan cifras de 10-20 GIST por millón de habitantes y 4 GIST malignos por millón de habitantes.¹⁴ Fletcher¹⁰ estima para Estados Unidos: 5000-6000 GIST al año. Para Uruguay sería 50-60/año.

Constituye la neoplasia gastrointestinal no epitelial más frecuente.

Representan menos del 1% de todos los tumores del esófago, estómago, colon y recto; donde predominan ampliamente los carcinomas. A nivel del intestino delgado, donde los adenocarcinomas son menos frecuentes, los GIST representan el 20% del total de las neoplasias.

Los GIST son más frecuentes en el sexo masculino, con relación hombre-mujer de 2:1.

Son tumores de la edad adulta. Predominan entre las 5° y 7° décadas. Son raros en menores de 40 años.

A veces se ven asociados a otras enfermedades como:

- Enfermedad de von Recklinghausen,
- Síndrome de Carney: GIST, condromas pulmonares y paragangliomas. Es obligatorio el seguimiento de por vida ya que pueden presentar enfermedad de forma metacrónica.
- Enfermedad de Crohn.

Hill en un estudio de 11000 pacientes encuentra asociación en 6% de los casos.

Clínica

Síntomas y signos

Los síntomas dependen del tamaño y localización del tumor.

Son tumores que crecen expandiendo y comprimiendo. Son característicamente bien circunscrito y contienen pseudo-cápsula. Los tumores pueden ir desde unos pocos centímetros hasta grandes masas de hasta 30 cm en su eje mayor.

La mayoría son asintomáticos.

El tamaño únicamente no predice su comportamiento biológico con certeza pero el 51% de los tumores malignos fueron > 10cm en oposición a 15% de benignos.

La mayoría de los GIST malignos son sintomáticos en la presentación. Por el contrario, la mayoría de las lesiones pequeñas diagnosticadas incidentalmente durante cirugía, estudios radiológicos solicitados por otra razón o evidenciados al examen físico como una masa palpable, son benignas.

Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal, sangrado digestivo, hiperemesis, obstrucción intestinal y perforación.

La forma de presentación más común es una masa abdominal hallada en la búsqueda etiológica de sangrado digestivo o dolor. El resto de los síntomas pueden incluir anorexia, disfagia, obstrucción, perforación o fiebre.

El dolor abdominal es en general vago e inespecífico.

El sangrado digestivo puede ser agudo, a veces masivo, o sangrado crónico por ulceración mucosa.

Pueden presentar sangrado intratumoral por necrosis con posterior apertura hacia la luz intestinal o hacia la cavidad abdominal determinando un hemoperitoneo.

Algunos tumores pueden ser secretantes y tener síntomas vinculados con la hormona secretada, como los que producen beta-gonadotropina

coriónica humana (bHCG) que provoca hiperemesis.

La obstrucción intestinal es un síntoma y signo más frecuentemente asociado con las localizaciones esofágica y colorrectal por compromiso intraluminal. La oclusión de intestino delgado puede ser tanto por compromiso intraluminal como por compresión extrínseca o adherencias víscero-tumorales por grandes masas intraabdominales.

Los signos físicos son inespecíficos y se han reportado muchos.

Los más frecuentes son la anemia y la tumoración abdominal palpable. Frente al hallazgo de una masa intrabdominal >10 cm en cualquiera de sus ejes, que deforma la región, sin repercusión general e indolora nuestro primer planteo clínico debe ser un GIST u otro sarcoma hasta demostración de lo contrario y exige confirmación diagnóstica.

Ocasionalmente un tumor duodenal puede causar ictericia tanto por compresión como por invasión de vía biliar.

La perforación es otro síntoma que pueden presentar en la evolución.

Una masa submucosa con ulceración y necrosis superficial es típica presentación de tumores con comportamiento endofítico.

Otros exhiben un patrón de crecimiento exofítico, o en clava, en la pared gastrointestinal hacia la cavidad abdominal desplazando otros órganos.

La invasión de órganos y estructuras adyacentes, presencia de múltiples nódulos tumorales en los tejidos de alrededor o enfermedad metastásica obvia es la característica de presentación de los GIST malignos.

Topografía

Los tumores gástricos son los más frecuentes y representan el 50%. Predominan en localización proximal; 25% se localizan en el intestino delgado; y la mayoría en el sector yeyuno-ileal. 11% se

desarrollan a nivel del colon y recto. Son raros en el esófago representan (< 5%).

Son excepcionales en localización extra-intestinal como mesenterio, epiplón o retroperitoneo; en conjunto no exceden el 1%.

Los 2/3 de los GIST se localizan en estómago e intestino delgado. A su vez estos son en su mayoría tumores malignos.

En el 1/3 restante predominan los tumores benignos. Es excepcional el desarrollo de GIST maligno en el esófago donde predominan los leiomiomas.

Formas clínicas

La presentación clínica puede ser variada siendo la más frecuente la que asocia tumor y síntomas locales vinculados al mismo.

Le siguen en frecuencia las formas asintomáticas. Estos se detectan en el curso de estudios digestivos solicitados con otros fines diagnósticos o en el curso de una laparotomía por otra causa.

Un 30% de los GIST debutan con metástasis o sacromatosis peritoneal.

La presentación multifocal o con múltiples tumores primarios es rara.

Otra forma clínica de presentación es la recidiva tumoral. La recidiva es muy frecuente. El 80 al 100% de las recidivas volverán a recidivar y esto marca la historia natural de la enfermedad.

Las recidivas locales dependen del grado del tumor, son de mal pronóstico y recurren como tumores de más alto grado. El 50% presentan metástasis al momento del diagnóstico de la recidiva.

La recurrencia más frecuente es la local y la peritoneal y a veces asocian metástasis hepáticas. MSKCC en su serie ninguno de los pacientes presentó recurrencia extraabdominal en el primer episodio.

Extensión lesional

Estos tumores presentan un crecimiento local característico que en la mayoría de ellos es exofi-

tico por eso raramente ocluyen, aunque a veces pueden determinar oclusión por su forma de crecimiento expandiendo y comprimiendo.

Menos frecuentemente presentan un crecimiento endofítico y es en estos casos donde determinan más frecuentemente obstrucción intestinal, aunque el sangrado por ulceración mucosa sigue siendo el síntoma princeps.

No se extienden por vía submucosa lo que tiene importancia terapéutica ya que el margen de resección en general no es un problema si se realiza una resección marginal incluyendo todo el tejido tumoral objetivable macroscopicamente en la pieza.

La presencia de metástasis se relaciona con el tamaño tumoral:

Tumores < 5 cm, es raro que presenten metástasis.

Tumores de 5 a 10 cm presentan metástasis en un 30% de los casos.

Tumores > 10 cm presentan metástasis en más del 60%.

En lo regional, al igual que el resto de los sarcomas, no es frecuente la diseminación linfática. Las metástasis linfáticas se reportan en 10-15% de los casos.

El peritoneo se ve afectado con frecuencia.

En lo sistémico se diseminan por vía hematogena. La localización hepática es la más frecuente y pueden presentar metástasis hepáticas exclusivas o asociadas a metástasis peritoneales.

Las localizaciones extraabdominales como pulmón y menos frecuentemente aún encéfalo se encuentran en general en pacientes que presentan metástasis hepáticas y peritoneales siendo extremadamente raro su hallazgo aislado en el contexto de la enfermedad.

Exámenes paraclínicos

Ningún examen paraclínico permite confirmar el diagnóstico salvo la anatomía patológica con

estudio inmunohistoquímico y genético.

El resto de los estudios permiten sospechar el diagnóstico con distintos grados de certeza.

Estudios contrastados.

Estudios endoscópicos.

Ecografía abdominal.

Tomografía helicoidal.

Resonancia nuclear magnética.

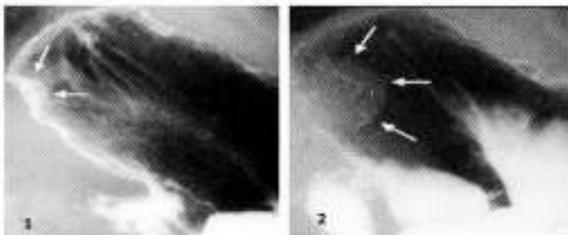
Ecoendoscopía.

Tomografía de emisión de positrones.

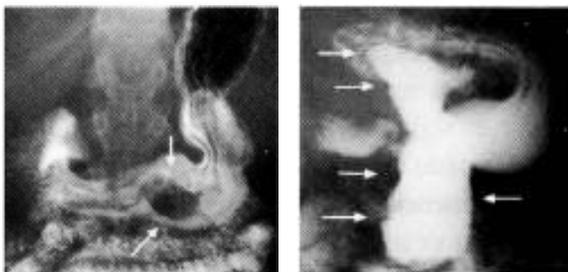
PAAF, citología y biopsia.

Estudios contrastados

EDG Y CXE doble contraste.



1 Masa parietal gástrica en RX de EGD. El aspecto liso de su superficie, sugiere proceso submucoso.
2 A un año: la masa ha aumentado de tamaño



1 RX EGD: defecto de relleno antral, de bordes lisos, sugestivos de proceso submucoso de cara.
2 GIST gástrico proximal con gran componente exofítico ulcerado: el bario rellena un gran cráter.

Endoscopía

FGC y FCC.

Es frecuentemente no concluyente ya que en estos tumores predomina el crecimiento extraluminal.

Es diagnóstica en las lesiones esofágicas de crecimiento endofítico. En la topografía esofágica son muy poco frecuentes, casi inexistente, los GIST malignos y por otra parte, la toma de biopsia a este nivel tiene elevado riesgo de perforación visceral y no se recomienda. Ante la sospecha de malignidad se debe pasar a la biopsia exéresis quirúrgica.

El estudio endoscópico permite sospechar el diagnóstico en lesiones gástricas crecimiento endofítico, del ileon distal o colorrectales ya que en estas topografías exige biopsia que certifique malignidad.

El diagnóstico lo sugiere el hallazgo de una protrusión submucosa en la pared del intestino que puede presentar la mucosa sana, ulcerada o sangrante.

Ecoendoscopía

El diagnóstico se sospecha ante la evidencia de una masa hipocogénica en contigüidad con la cuarta capa hipocogica de la pared intestinal normal.

Ecografía transabdominal

Como ya es sabido tiene baja especificidad y sensibilidad para el estudio de masas intraabdominales.

El principal aporte de la ecografía se obtiene cuando se asocia al endoscopio como fue analizado.

Tomografía computada

Es útil en la estadificación.

Su mayor valor es para seguimiento ya que contribuye al diagnóstico temprano de metástasis y así permite aumentar las tasas de resecabilidad.

Resonancia nuclear magnética

No ofrece ventajas diagnósticas sobre la tomografía computada y su costo es mucho mayor.

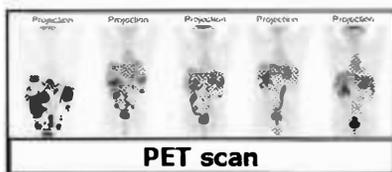
El agregado de endo o exocoil presenta resolución con sensibilidad y especificidad comparables a la ecografía endorrectal con un costo muy superior. Las sensibilidades para determinar extensión locorregional son similares.

Por estas razones no se solicita.

Tomografía por emisión de positrones

Es el estudio de elección para estadificar a los pacientes.

Es el mejor examen radiológico para evaluar precozmente la eficacia de los nuevos agentes terapéuticos y predecir la respuesta clínica al tratamiento. Permite evidenciar la respuesta primaria. No está disponible en nuestro medio.



Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M. *Int J Cancer*. 2001; 344:1052-1056)

Estudio citológico

PAAF

Punción trasparietal protegida.

Biopsia extemporánea

Es de utilidad en pacientes en los que no contamos con diagnóstico preoperatorio o en aquellos casos donde la biopsia guiada es riesgosa.

Estudio inmunohistoquímico

Estudio genético

Diagnóstico

El diagnóstico de estos tumores es hoy un problema al que se enfrenta el cirujano dado la poca disponibilidad de certificación y evaluación del paciente en etapas terapéuticas útiles. A esto debemos agregar el alto costo del tratamiento far-

macológico y la ausencia de PET scan para correcta evaluación de la respuesta e indicación de proseguir el tratamiento.

Todas las series publicadas son de bajo número y seguimientos cortos.

Algunos criterios diagnósticos son:

- Masa voluminosa, heterogénea, bien delimitada, polilobulada con necrosis central.

- Masa voluminosa comprimiendo órganos vecinos sin invadirlos.

- Múltiples tumoraciones intra-abdominales de distintos tamaños evocando una sarcomatosis.

- Lámina de ascitis asociada a tumor intra-abdominal evocando ruptura.

- *Todo tumor > 10 cm. en su eje mayor que deforma el abdomen, es indoloro y sin repercusión sobre el estado general es un GIST u otro sarcoma hasta demostración de lo contrario.*

Para el diagnóstico de certeza es imperativo contar con biopsia quirúrgica, radio-guiada o endoscópica.

La mayoría de los patólogos creen que el diagnóstico de GIST requiere confirmación inmunohistoquímica por CD117. Solo 2 de los patólogos que participaron del workshop pensaban que no es absolutamente necesario en todos los casos de GIST. Ellos sugirieron que un patólogo experto puede, en algunas ocasiones, hacer diagnóstico de GIST basado en hechos clínicos y morfológicos aún en ausencia de CD117 positivo. Existe consenso, que de no contar con una amplia experiencia es obligatoria la búsqueda de CD117.

Anatomía patológica

Macroscopía

Desde el punto de vista macroscópico, se trata de tumores que impresionan originados en la muscular propia del tubo digestivo y que pueden medir desde pocos mm. hasta más de 30 cm. Los mismos pueden mostrar un crecimiento endofítico

hacia la luz del órgano -donde pueden ulcerar la mucosa o provocar estenosis- o más frecuentemente tener un crecimiento exofítico hacia la cara serosa.

Generalmente, y sin perjuicio de la eventual invasión de órganos vecinos, aparecen como tumores bien circunscriptos, de consistencia variable entre blandos y firmes. Al corte son de color blanco, rosado o grisáceo, con el clásico aspecto de carne de pescado de los tumores mesenquimáticos y pueden presentar zonas de quistificación por necrosis y hemorragia.

Debe destacarse el valor pronóstico del tamaño tumoral.¹⁵

Histología

Se han descrito una gran variedad de tipos, tanto celulares como de histo-arquitecturales¹⁶, pero la inmensa mayoría presentan células fusiformes o células redondas, denominadas también epitelioides. Su diferenciación con los tumores mesenquimáticos de estirpe neural o muscular –schwanomas, leiomiomas, leiomiomas o leiomioblastomas- es entonces imposible, sin el auxilio de las técnicas de IHQ, aunque los GIST son habitualmente más celulares que aquellos.

Los tumores a células fusiformes, presentan habitualmente una histo-arquitectura en fascículos entrelazados que, aunque no absolutamente específica, es muy típica de los GIST, en tanto los tumores epitelioides presentan una histo-arquitectura laminar.¹⁷ En ocasiones estos dos tipos celulares pueden coexistir en el mismo tumor.¹⁸

Se han intentado identificar características de la microscopía óptica que se correlacionen con la conducta biológica y el pronóstico de estos tumores, y algunos trabajos han demostrado una correlación con el grado histológico como en este caso donde el mismo se tomo de acuerdo a los criterios de Newman que además de tener en cuenta el pleomorfismo y las atipías, considera el

tipo celular y el número de mitosis por 30 campos de alto poder, elementos que por si solos tienen un valor pronostico importante.

Sin embargo se ha visto que las atipías, necrosis y hemorragia son indicadores poco confiables y que el elemento de mayor valor pronóstico de la microscopía esta dado por el número de mitosis.⁷ Este, permite junto con el tamaño tumoral establecer una gradación de riesgo para estos tumores.¹⁰ Sin embargo, no existen límites netos entre benignos y malignos, pues se admite que algunos de ellos poseen un comportamiento impredecible que impide catalogar de benigno cualquiera de estos tumores.⁶

Citología

Más allá de lo discutible que resulta la realización de una punción aspiración con aguja fina (PAAF), algunos autores han informado las características citológicas de estos tumores.¹⁹ El material obtenido es, por una parte, procesado en forma de frotis a los que se aplica la tinción de Papanicolau y por otra en forma de bloques celulares en agar que son luego procesados en forma similar a los bloques histológicos.

En un contexto clínico-imagenológico adecuado el análisis de los frotis permite sospechar el diagnóstico por la alta celularidad, la cito-morfología y en ocasiones por la observación de la disposición fascicular tan típica. El mismo se confirma por la IHQ en los bloques celulares, permitiendo la diferenciación con otros tumores mesenquimáticos, aunque no, establecer el potencial maligno.

Ultraestructura

La microscopía electrónica mostró que los GIST podían presentar una amplia variedad de diferenciación ultra-estructural incluyendo: mioide, neural y/o ganglionar y frecuentemente todas ellas en un mismo tumor.³

Los GANTs muestran estructuras sinapsis-símil con gránulos neurosecretores de centro

denso de 100-200 nm, vesículas endo-citoplasmáticas de 40-60 nm, interdigitación de prolongaciones citoplasmáticas sin membrana basal y fibras skenoides intersticiales. Estos hechos sugieren un origen en los plexos nerviosos mio-entéricos.²

La diferenciación mio-génica es caracterizada ultraestructuralmente por mitocondrias dispersas y aparatos de Golgi prominentes, hebras de retículo endoplásmico rugoso, acumulación focal de microfilamentos intra-citoplásmicos con ocasionales condensaciones focales, placas de anclaje subplasmalémicas y uniones inter-celulares inmaduras, focos extracelulares de material de lamina basal, y actividad micro-pinocítica con orientación respecto de las superficies².

Inmunohistoquímica

Desde los primeros estudios con IHQ se comprobó que los GIST presentaban un amplio espectro inmunofenotípico, que los clasificaba en cuatro grupos: con diferenciación neural, mioide, dual y NOS (sin implicancias pronósticas). Inicialmente se vio que el marcador más frecuente era el CD34, pero rápidamente se evidenció su baja sensibilidad y especificidad.²⁰ En 1998 Sarlomo-Rikala y cols. logran un gran avance al establecer que el CD117 es el marcador más sensible y específico para los GIST.²¹

El mismo constituye el producto del gen c-kit, y es una proteína con funciones de receptor de membrana y actividad tirosin-quinasa. Fisiológicamente se activa al unirse al denominado Stem Cell Factor, y juega un importante rol en los procesos de crecimiento y duplicación celular. Si bien es expresado normalmente por varios tipos celulares, las únicas células que lo expresan a nivel intestinal son las ICC.

Dadas las implicancias patogénicas y terapéuticas que el mismo presenta, constituye junto con la histopatología, los elementos fundamentales en el diagnóstico de esta entidad.

Genotipo

Desde el punto de vista genético son muchos los estudios que se han realizado, pero los de mayor jerarquía corresponden a los estudios de hibridación genómica comparativa (HGC) y a los realizados sobre el gen KIT.

La primera es una técnica que compara el material genético de las células tumorales con el de las células normales del individuo, identificando cromosomas y zonas cromosómicas que hallan sufrido pérdidas o ganancias de material genético. En este sentido se ha evidenciado que los GIST presentan alta prevalencia de pérdidas de material genético en los cromosomas 1, 14 y 22, sin diferencias significativas entre benignos y malignos.

Por otra parte los GIST malignos se diferencian de los benignos por la alta frecuencia de ganancias de material genético en los cromosomas 5, 8, 17 y 20, así como pérdidas en los cromosomas 9 y 13²².

Chromosomal region	Benign GIST	Malignant GIST	Metastatic GIST
8q+	8%	33%(<0.001)	57%(<0.001), (<0.05)
17q+	0	25%(<0.05)	43% (<0.001), (<0.05)
20q+	0	11%(<0.001)	26% (<0.001), (<0.05)
5q+	0	31%(<0.001)	29% (<0.001)
9q+	0	36%(<0.001)	63% (<0.001), (<0.05)
13q+	8%	36%(<0.05)	46% (<0.001)

Tabla 2. Tomado de Cancer Res. 2000; 60 (14) pp 3899-903

El gen c-KIT es el homólogo celular del gen del sarcoma viral felino y se topografía en el cromosoma 4. A nivel del gen y de la proteína CD117 se reconocen varios dominios: trans-membrana, yuxta-membrana, tirosin quinasa I y tirosin quinasa II.

Hirota y cols. fueron quienes identificaron por primera vez que los GIST presentan mutaciones a nivel del mismo.²³ Las mutaciones encontradas por Hirota y cols. en 5 de 6 casos de GIST co-

respondían al exón 11, que codifica para el dominio yuxta-membrana.

Estas mutaciones provocan un cambio conformacional del CD117 que llevan a su activación permanente, e independiente del Stem Cell Factor, que ha sido evidenciada por la autofosforilación del mismo. Además la transferencia de esta mutación a cultivos celulares y ratones inmunológicamente “desnudos” llevan a crecimientos celulares descontrolados y a la formación de tumores.¹¹

Posteriormente se han encontrado mutaciones en los exones 9, 13 y 17, compartiendo todas ellas el hecho de mantener una activación del CD117 independiente del Stem Cell Factor.²⁴ Muy pocos casos de GIST presentan ausencia de estas mutaciones.²⁵

El tipo de mutación del que sea portador un determinado tumor, ha demostrado ser un factor de predicción de la respuesta al tratamiento médico con Imatinib así como un factor pronóstico de importancia, independiente del tratamiento con Imatinib.²⁶

Tratamiento

Previo al año 2001, el tratamiento quirúrgico era la única opción curativa. El principal tratamiento del GIST primario era la resección quirúrgica completa.

Del análisis de la serie presentada por el Dr. Langer C. y cols²⁷ surge un claro beneficio de la resección quirúrgica completa que puede resumirse de la siguiente forma:

De 39 pacientes operados, la sobrevida relacionada con el tipo de cirugía realizada fue de 5 muertes (15%) en 35 pacientes sometidos a resección R₀ versus 3 muertes (75%) en 4 pacientes sometidos a cirugía R₁ o R₂.

La linfadenectomía no debe ser rutinaria dada la baja frecuencia de diseminación linfática de estos tumores, al igual que en el resto de los sarcomas.

Tanto en la enfermedad recurrente como en la metastásica el tratamiento quirúrgico busca la máxima citorreducción a la que se agrega el tratamiento adyuvante.

No existe relación estadística entre la extensión de la resección quirúrgica y la sobrevida.²⁸

Dada la fragilidad de estos tumores se recomienda una técnica meticulosa evitando la ruptura intraoperatoria, hecho que ensombrece el pronóstico. En pacientes con identificación preoperatorio de mutación en el exón 9, la cirugía debe ser agresiva. Estos pacientes presentan habitualmente pobre respuesta al tratamiento farmacológico con inhibidor molecular.

En los tumores gástricos, la resección parcial laparoscópica es segura y de primera elección.²⁹

La sobrevida tras resección completa también se ve afectada por el tamaño tumoral. DeMatteo¹³ lo ilustra en la siguiente curva:

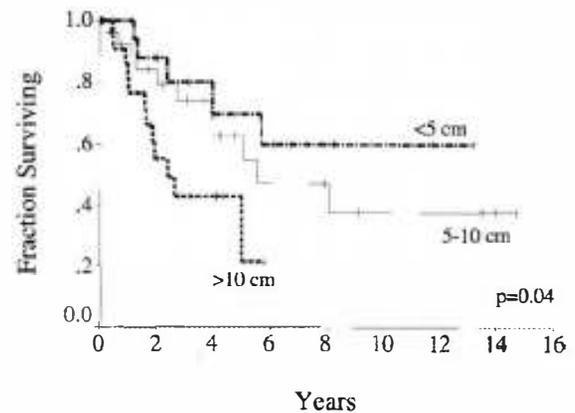


FIG. 2. Disease-specific survival after complete resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) in relation to tumor size. Eighty patients underwent complete resection of a primary GIST. Patients with tumors >10 cm (n = 27) had a lower survival rate than those with 5- to 10-cm tumors (n = 30) or <5-cm tumors (n = 23). (Reproduced with permission from DeMatteo et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8; Copyrighted 2000, Lippincott Williams & Wilkins).

(Tomado de: De Matteo et al *Ann Surg Oncol*; 9 (9): 831-39)

El hallazgo de una mutación genética específica (cKit) como principal mecanismo patogénico de estos tumores y el desarrollo del inhibidor mole-

cular (STI571) que actúa inhibiendo los efectos de un defecto genético han revolucionado el tratamiento de estos tumores.

Estos hechos marcan una nueva era en la terapia molecular dirigida.

El Imatinib Mesilato (STI 571) es un derivado fenil-amino-piridímico que fue sintetizado en 1993.

Fue aprobada por la FDA en 2001 para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica y en el 2002 para GIST irresecables y/o metastáticos.¹³

Presenta una rápida respuesta inicial. La dosis recomendada es de 400 mg/día al inicio pudiendo aumentarse entre 600 y 1000 mg/día.³⁰

La resistencia primaria la presentan un 10 a 15% de los pacientes. También pueden presentar resistencia secundaria.

La droga es particularmente efectiva en portadores de la mutación del exón 11.

Como beneficio adicional presenta menor toxicidad que la quimioterapia.

Por todas estas razones constituye el avance terapéutico más grande en los tumores sólidos, inoperables y/o metastáticos.

Mecanismo de acción del Imatinib mesilato (STI 571):

La droga actúa a nivel del receptor mutado impidiendo la activación celular permanente. Esto

se logra a través de una señal intracelular que bloquea a nivel del núcleo la reproducción celular.

El primer caso de tratamiento con esta droga se realizó a una paciente finlandesa en el instituto Dana Farber de Boston en el año 2000.³¹

Era portadora de un GIST evolucionado con metástasis (fracaso terapéutico luego de varias cirugías y planes de quimioterapia).

Fue tratada con Imatinib Mesilato y presentó buena respuesta que se mantiene hasta el momento de esta publicación.

La respuesta al tratamiento se evaluó mediante tomografía por emisión de positrones con fluoro-deoxi-glucosa como radiotrazador. Se realizó un estudio antes y otro después de recibir el inhibidor molecular, los que evidenciaron el éxito de esta terapia.

Del análisis de las diferentes series se desprende que:

- Más del 85% de los pacientes tratados con cirugía exclusiva tienen evolución adversa.
- Existen estudios, actualmente en Fase I y II³⁴, que encuentran al Imatinib como la primera terapia sistémica efectiva para la enfermedad metastásica y localmente irresecable.
- La decisión debe ser tomada por un equipo multidisciplinario.

Table 3 Clinical trials of imatinib in locally inoperable or metastatic or metastatic gastrointestinal stromal tumours

Reference	Year	Trial type	No. of patients with GIST	Daily dose (mg)	Objective response	Improvement in clinical symptoms (%)	Minimum follow-up (months)
van Oosterom et al ⁴⁰	2001	Phase I EORTC	36	400-1000	53% partial response 17% some response 11% stable 11% progressed	88	9-13
Demetri et al ³⁹	2002	Phase II	147	400 or 600	53.7% partial 27.9% stable 13.6% progressed	89	9

- El tratamiento es costoso y aún no está definida la duración del mismo.
- Basados en los resultados del tratamiento cuando se aplica a pacientes portadores de una Leucemia Mieloide Crónica (LMC) se encuentra un beneficio claro en el inicio precoz del tratamiento.

El tratamiento con Imatinib revolucionó el pronóstico de los GIST localmente avanzados, irrecesables o metastásicos.

Se citan cifras de sobrevida de 30% al año en la era pre-Imatinib versus 90% de sobrevida al año en la era post-Imatinib.³²

Están en curso estudios que evalúan el uso de Imatinib como terapia adyuvante en el GIST primario:

-americano (S0033): 746 pacientes.³³

-europeo (EORTC): 946 pacientes.^{34, 35}

Dentro de los efectos colaterales o indeseables de la droga se mencionan: Edema periorbitario, rash, epigastralgia, diarreas, mialgias, vómitos, colestasis, astenia y toxicidad hematológica.

¿A quienes debe ofrecérseles un tratamiento médico?

- Imatinib mesilato como terapia coadyuvante en el GIST primario:

Riesgo elevado de recurrencia tras la resección exclusiva.

La quimioterapia es inefectiva tanto en la prevención como en el tratamiento de la recurrencia.

STI 571 ha demostrado una considerable actividad en GIST metastásico.

Estudio en Fase II, para GIST de alto riesgo con 400 mg/día por un año, luego de resección completa.

Recientemente se ha iniciado un estudio randomizado, doble ciego, para evaluar la respuesta en pacientes portadores de GIST de grado intermedio. Este estudio se encuentra en Fase III y sus resultados se esperan para esclare-

cer los posibles beneficios en este tipo de pacientes.

- Imatinib mesilato como terapia neoadyuvante en el GIST primario.

Se encuentra aún en etapa de evaluación. El Radiation Therapy Oncology Group tiene en desarrollo un estudio que se encuentra en Fase II.

- Las recomendaciones actuales del tratamiento de los GIST son:

1. GIST localizado operable, cirugía exclusiva.
2. GIST localizado operado con resección R₀ no existe evidencia de beneficio alguno con tratamiento complementario. Se recomienda no instituirlo.
3. se encuentra en discusión y aún sin unanimidad de criterios si a los pacientes mencionados en grupos 1 y 2 debe incluirse en estudios o ensayos clínicos de tratamiento adyuvante con este inhibidor molecular.
4. En GIST localmente avanzado (operable de inicio o inoperable) se recomienda tratamiento con Imatinib hasta obtener respuesta y cirugía de la lesión residual.

Aún no hay acuerdo ni evidencia clínica del beneficio o la necesidad de neoadyuvancia u adyuvancia.

5. La utilización de Imatinib luego de cirugía estaría recomendado en grandes tumores, alto índice mitótico, rotura intraoperatoria. Por cuanto tiempo debería prolongarse el tratamiento, permanece siendo una respuesta sin responder.

- Estado actual del tratamiento de los GIST.

A pesar de lo revolucionario y novedoso del tratamiento de inhibición molecular, es importante destacar que **aún no se han reportado respuestas completas con STI 571.**

La cirugía sigue siendo el punto más importante del tratamiento.

Pacientes con enfermedad estable o respuesta parcial deben considerarse para resección completa o citoreductora.

En aquellos pacientes que no se logre respuesta inicial con Imatinib y aquellos con enfermedad metastásica debe apelarse a tratamientos alternativos como: quimioterapia, quimioterapia intraperitoneal, embolización de arteria hepática y/o radioterapia. Ninguno de estos tratamientos se ha demostrado tan efectivo.

¿Cual es el futuro?

Existen aún múltiples interrogantes.

-¿Puede predecirse la respuesta según la mutación determinante del tumor?

Sería deseable poder predecir la respuesta al tratamiento según mutación cKit, de esta forma se podría diferenciar entre las formas respondedoras y no respondedoras evitando retardos y/o terapias ineficaces una vez realizado el diagnóstico.

-¿Cuál será la duración de la respuesta? ¿Durante cuanto tiempo debe realizarse el tratamiento de inhibición molecular?

Otro objetivo pendiente es poder determinar la duración de la respuesta y por ende el tiempo óptimo de terapia molecular.

-¿Puede aplicarse esta terapia a otros tumores?

Actualmente parece poco probable poder ampliar las indicaciones a otros tumores. En la mayoría de los tumores conocidos se han identificado más de una mutación. El beneficio de la terapia molecular es la inhibición de una mutación específica que logra detener la reproducción celular descontrolada.

-¿Cómo se generan las resistencias?

Conocer los mecanismos de resistencia permitirá actuar sobre ellos y ampliar el número de pacientes pasibles de tratamiento.

Referencias bibliográficas

- Mazur MT, Clark HB. Gastric Stromal Tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Pathol.* 1983;7:507-19.
- Herrera GA, Demoraes HP, Grizzle WE, Han SG. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma): light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci* 1984;29:275-84.
- Herrera GA, Demoraes HP, Grizzle WE, Han SG. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma): light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci* 1984;29:275-84.
- Herrera GA, Demoraes HP, Grizzle WE, Han SG. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma): light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci* 1984;29:275-84.
- Herrera GA, Demoraes HP, Grizzle WE, Han SG. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma): light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci* 1984;29:275-84.
- ⁶ Newman PL, Wadden C, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors: correlation of immunophenotype with clinicopathological features. *J Pathol.* 1991;164: (2):107-17.
- Vijay R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). <http://www.indmedica.com/cyberlecl.cfm?in=yes&clid=92>
- Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:207-216.
- Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A et al. CD117: A sensitive marker for gastrointestinal stromal tumours that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11:128-34.
- ¹⁰ Fletcher CD, Berman JJ, Corles C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of Gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002, 10(2): 81-9.
- ¹¹ Lee JR, Joshi V, Griffin JW Jr, Lasota J, Miettinen M et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (8): 979-87.
- ¹² Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30 (10):1213-20.
- ¹³ DeMatteo RP. The GIST of Targeted Cancer Therapy: A Tumor (Gastrointestinal Stromal Tumor), a Mutated Gene (c-kit), and a Molecular Inhibitor (STI571). *Ann Surg Oncol*; 9(9):831-39.

- 14 Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynaecol*. 1998; 874 (4): 278-81.
- 15 Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen C, Demetri GD, Fletcher DM y Fletcher JA - Prognostic Value of KIT Mutation Type, Mitotic Activity, and Histologic Subtype in Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol*. 2002; 20(18) pp 3898-3905.
- 16 Strickland L, Letson GD y Muro-Cacho CA – Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer control*. 2001; 8(3).
- 17 Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG y Gibbs JF – Gastrointestinal Stromal Tumors: Current Diagnosis, Biologic Behavior and Management. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7(9) pp 705-12.
- 18 Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH y Lazota J – Gastrointestinal Stromal Tumors and Leiomyosarcomas in the Colon. A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 44 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24(10) pp 1339-52.
- 19 Seon Kwon M, Soo Koh J, Sook Lee S, Haeng Chung J y Hwan Ahn G – Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) of Gastrointestinal Stromal Tumors: An emphasis on Diagnostic Role of FNAC, Cell Block, and Immunohistochemistry. *J Korean Med Sci*. 2002; 17: 353-9.
- 20 Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 207-216.
- 21 Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A. Miettinen, M. CD 117: A sensitive marker for gastrointestinal stromal tumours that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998; 11:128-34.
- 22 El-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Knuutila S, Miettinen M. DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors: tumor progression and prognostic significance. *Cancer Res*. 2000; 60(14): 3899-903.
- 23 Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y Hashimoto M, Nishida T, Ishiquro, S et al. Gain-of-mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998; 279: 577-580.
- 24 Lux ML, Rubin BP, Biase TL, Chen CI, Maclure T, Demetri G et al. Kit extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000; 156: 791-795.
- 25 Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M. Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal tumors and do not occur in leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Pathol*. 1999; 154: 53-60.
- 26 Schneider-Stock R, Boltze C, Lasota J, Miettinen M, Peters B, Pross M et al. High Prognostic Value of p16^{ink4} Alterations in Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol*. 2003; 21(9): 1688-1697.
- 27 Langer C, Gunawan B, Schüller, Huber W, Füzesi L, Becker H et al. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003; 90:332-39.
- 28 Evans HL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: a study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer*. 1985; 56:2242.
- 29 Fujimura M, Hirano M, Kinoshita T et al. Laparoscopic resection for a submucosal tumor of the stomach. *Dig Surg*. 1998, 15:452.
- 30 Connolly EM, Gaffney E and Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. Review. *Br J Surg*. 2003; 90:1178-86.
- 31 Joensuu H, Roberts P, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Turrison D et al. Brief Report: Effect of the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 in a Patient with a Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *N Engl J Med*. 2001; 344(4):1052-56.
- 32 Le Cesne. *Gist et Glivec: 2001, Odyssée de l'Oncologie*.
- 33 Demetri G, Rankin C, Fletcher C et al. Phase III dose-randomized study of Imatinib mesylate (Gleeve, STI-571) for GIST: intergroup S0033 early results. *Proc Am Clin Oncol* 2002, 21 (abstract 1651).
- 34 Casali P, Verweij J, Zalcberg J et al. Imatinib (Glivec) 400 vs 800 mg daily in patients with gastrointestinal stromal tumors: a randomized phase III trial from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian sarcoma Group and the Australasian Gastro-intestinal Trial Group (ACITG). A toxicity report. *Proc Am Soc Clin Onc* 2002, 21.
- 35 Judson I, Verweij J, Van Oosterom A et al. Imatinib (Glivec) an active agent for gastrointestinal stromal results of EORTC phase II studies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21 (abstract 1609).