Servicio de Cirugía
Cirugía digestiva alta
Hospital Clínico San Borja-Arriarán

Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Dr. Patricio Rubilar O.
Dr. Alejandro Cancino V.

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)

Drs. Patricio Rubilar O. y Alejandro Cancino V.

Introducción:

Los tumores del estroma gastrointestinal (conocidos como **GIST** por su sigla en inglés) son lesiones relativamente raras, dando cuenta de entre el 0,1 y el 3% de todas las neoplasias gastrointestinales. Aún así representan los tumores derivados del mesénquima más frecuentes del tracto digestivo. La gran mayoría se localizan en el estómago (60 a 70%) y en el intestino delgado (20 a 30%), siendo otras localizaciones (esófago, colon, recto, omento, peritoneo) mucho menos frecuentes.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y van a depender, principalmente, del tamaño y la localización del tumor. Afectan con mayor frecuencia a personas entre la 6ta y 7ma décadas de la vida, sin distinción por sexo. La única intervención potencialmente curativa sigue siendo la resección quirúrgica, sin embargo los avances en el estudio genético-molecular y, sobre todo, la introducción de los agentes inhibidores de la tirosina - kinasa, han cambiado radicalmente el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con tumores avanzados.

Presentación clínica:

Como se dijo, los GIST afectan principalmente a sujetos adultos entre la 6° y la 7° décadas y la mayoría son del tipo esporádicos. Raramente se desarrollan en niños o adultos jóvenes, a no ser que estén relacionados con otros desórdenes genéticos, como la neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de Von Recklinghausen), o la triada de Carney (GIST gástrico, paraganglioma extraadrenal y condroma pulmonar).

La presentación clínica varía dependiendo de la ubicación y el tamaño. Muchos GIST de tamaño relativamente pequeño son asintomáticos, solo descubiertos en estudios endoscópicos o imágenes solicitadas por otros motivos. La mayoría de las lesiones son únicas y se presentan como tumores circunscritos con un tamaño promedio de 5 cm aproximadamente al momento del diagnóstico. Los GIST gástricos pueden presentar síntomas inespecíficos como dolor abdominal, saciedad precoz o vómitos. Si existe ulceración de la lesión, podrían manifestarse como HDA (hematemesis o melena) o anemia ferropénica. Más raros son los cuadros de retención gástrica (grandes lesiones pediculadas) o perforación.

En los GIST de intestino delgado predominan los síntomas de dolor abdominal u obstrucción intestinal, aunque también pueden presentar hemorragias, compresión de órganos vecinos o perforación. Alrededor de un 20% de los pacientes tiene enfermedad metastásica al momento de presentación, principalmente en hígado, peritoneo y epiplón.

Aspectos patogénicos y genéticos:

Los GIST muy probablemente derivan de las células intersticiales de Cajal, que participan en la regulación de la peristalsis gastrointestinal (células marcapaso). Expresan el gen ***KIT*** cuyo producto es la proteína ***c – kit*** (también conocida como CD 117), un receptor del tipo tirosina – kinasa que participa en la regulación de la proliferación celular.

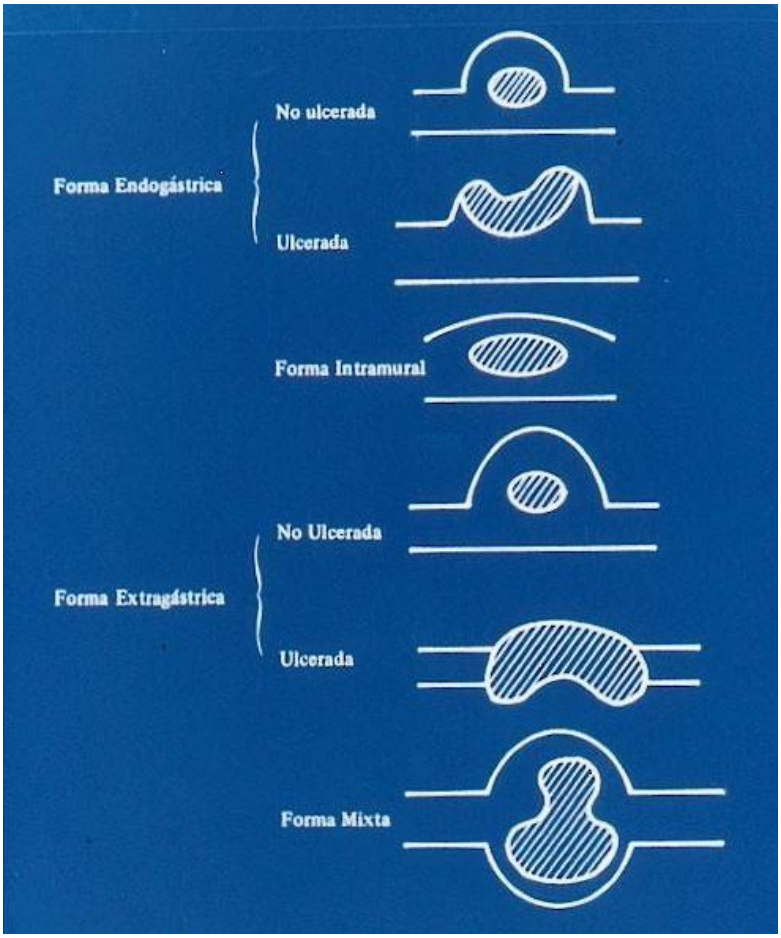
La alteración genética principal en la mayoría de los GIST (85 a 90%) son las mutaciones en el proto oncogén KIT. Estas mutaciones hacen que el receptor c – kit alterado active señales intracelulares promotoras del crecimiento y división celular de los GIST. La gran mayoría de las mutaciones del gen KIT se ubican en el exón 11 y el exón 9. Los GIST que carecen de expresión del gen KIT, habitualmente tienen mutaciones relacionadas al Receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (***PDGFRA***), en los exones 12, 14 y 18 con mayor frecuencia. Los GISTs que no tienen mutaciones demostradas del KIT o del PDGFRA son los llamados “wild type” (tipo silvestre), sin embargo se piensa que este tipo de tumores tendrían mutaciones en el gen *BRAF* o en genes relacionados con la proteína succinato deshidrogenasa *SDH*.
El diagnóstico patológico se obtiene del espécimen tumoral. La morfología celular puede ser de tres tipos: Células fusiformes (70%), células epitelioides (20%) y células mixtas (10%). Los marcadores inmunohistoquímicos más relevantes para el diagnóstico de GIST son el **KIT**, el **DOG1** y el **CD34**.

Estudio diagnóstico por imágenes:

Como toda lesión gástrica los GIST del estómago requieren estudio mediante Endoscopía y biopsia convensional. Dado que se trata de lesiones que crecen en la pared gástrica y están cubiertas por mucosa gástrica, muchas veces intacta, la biopsia endoscópica suele ser inespecífica y no representa la mayoría de las veces la real naturaleza del tumor. Por este motivo la biopsia debe ser hecha en el plano profundo lo cual requiere cierta forma de mucosectomía para acceder al plano muscular.

Los GIST gástricos presentan un crecimiento variable (Clasificación de Skandalakis) que puede ser :

- Endogástrico
- Intramural
- Extra-gástrico (hacia la cavidad peritoneal)
- Mixto



Clasificación de Skandalakis

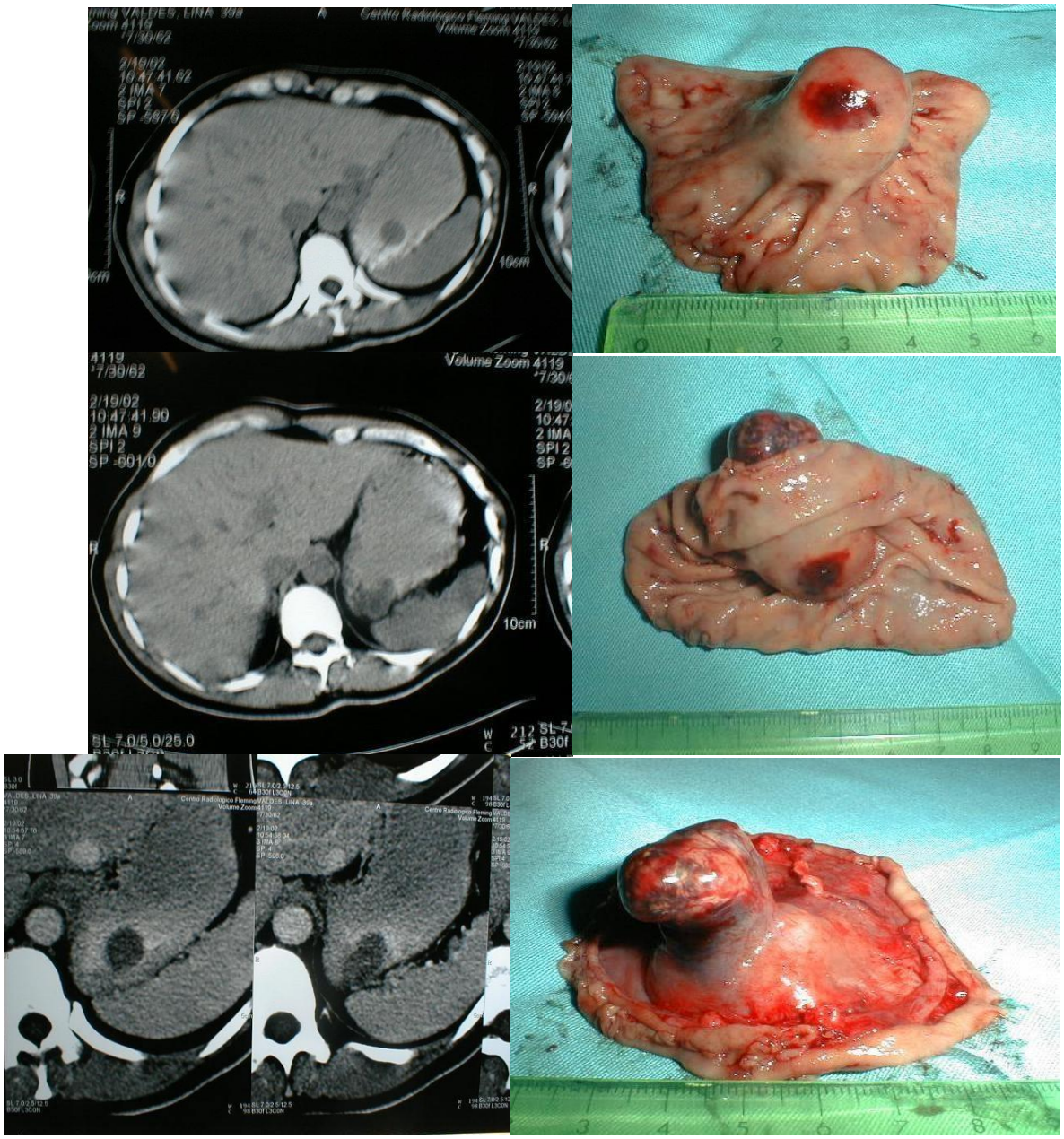
Por este motivo la visión endoscópica puede representar solo la visión de una parte del tumor por lo cual requieren de una evaluación tridimensional que determine la real magnitud de la lesión.

Las dos principales modalidades diagnósticas que cumple lo anteriormente señalado son la Tomografía Computada con contraste y la Endosonografía.

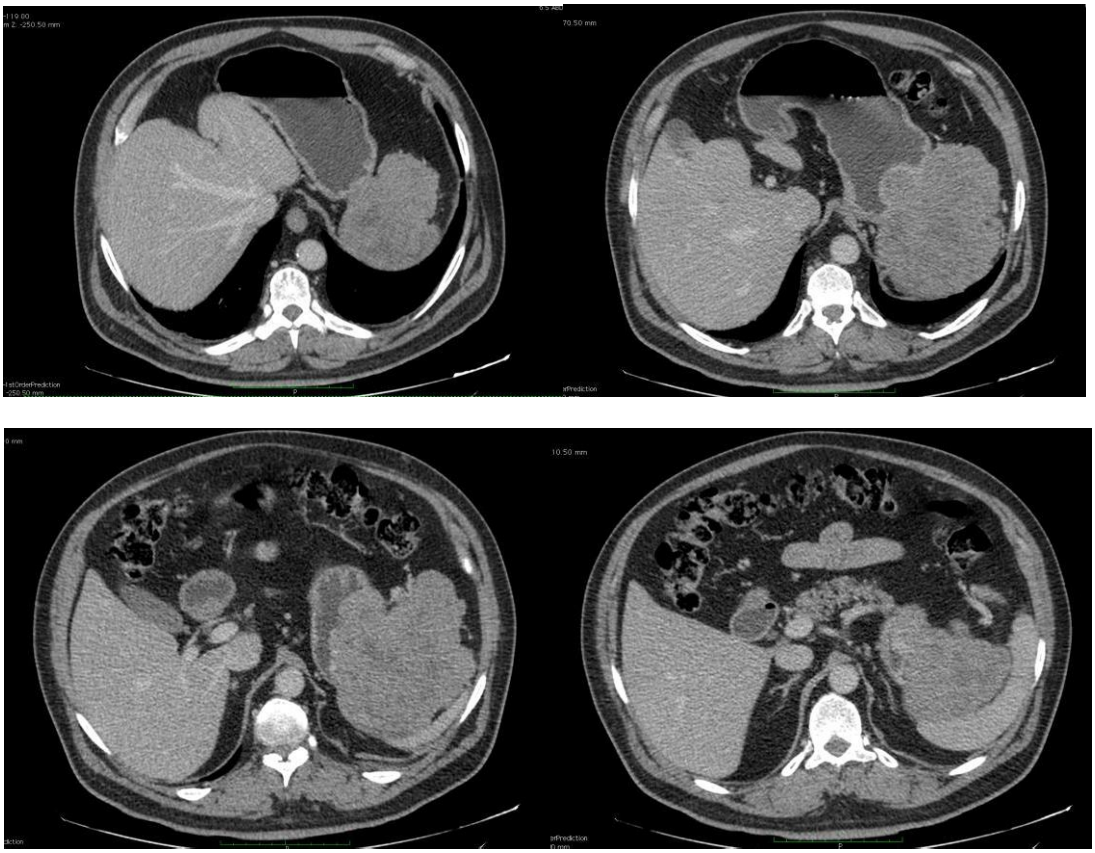
Al TAC los GIST pequeños habitualmente aparecen como tumores murales, redondeados y homogéneos, levemente hipodensos. Grandes lesiones pueden aparecer como tumores lobulados, hipervasculares, con áreas de degeneración quística y necrosis. El TAC a su vez define de buena manera el componente exofítico del tumor y determina con adecuada sensibilidad si existe enfermedad metastásica (hígado, peritoneo) que se encuentra hasta en un 20% de los pacientes al momento del diagnóstico.

Servicio de Cirugía
Cirugía digestiva alta
Hospital Clínico San Borja-Arriarán

Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Dr. Patricio Rubilar O.
Dr. Alejandro Cancino V.

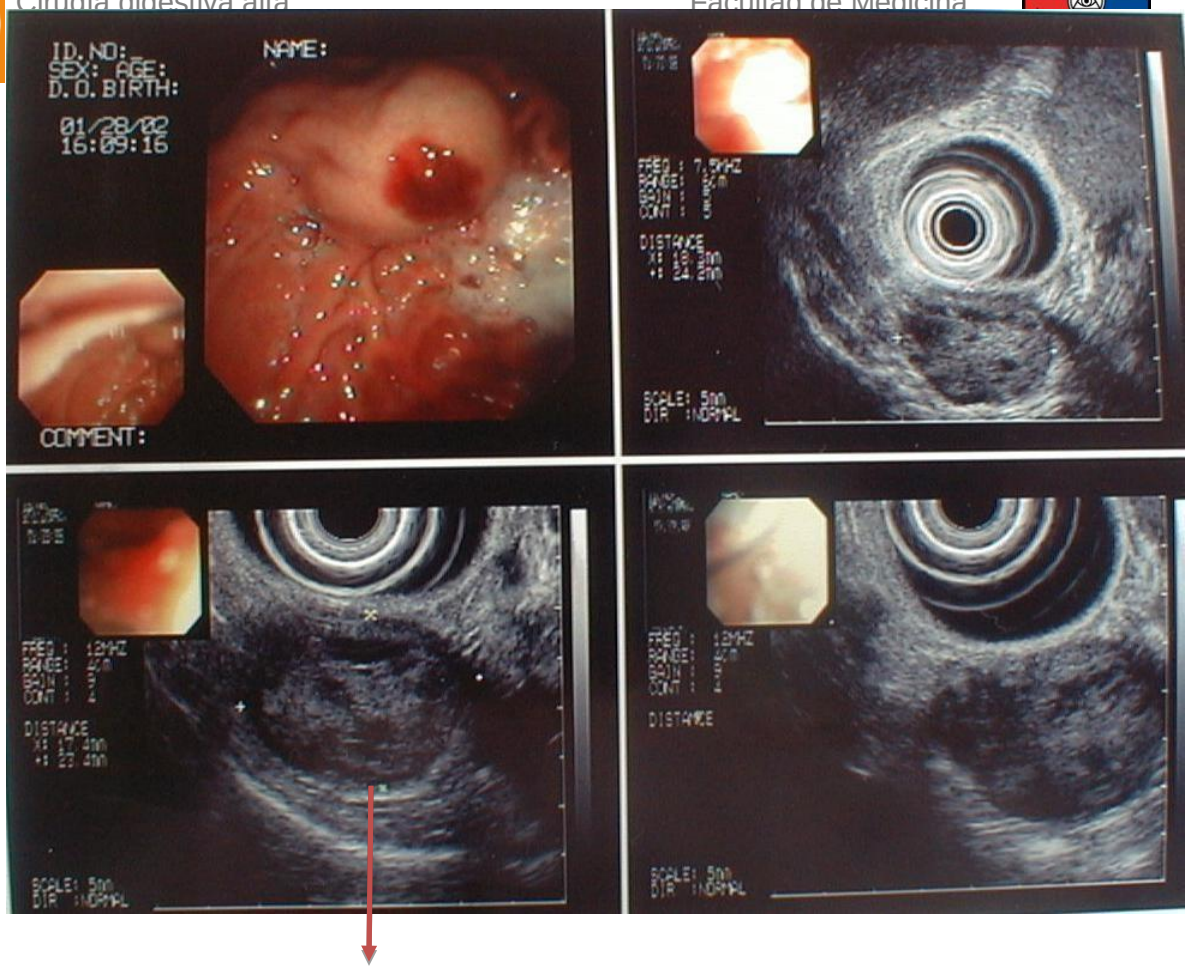


TAC que muestra componente Intra y Extra-gástrico



GIST de curva mayor del estómago con componente intra y extragástrico

La Endosonografía (Ecoendoscopía) es de mucha utilidad en el diagnóstico diferencial de lesiones endoscópicas submucosas. Habitualmente se ven como protrusiones submucosas con la mucosa sana (salvo en caso de ulceración) y ecográficamente como nódulos hipoecogénicos dependientes de la capa muscular. Tamaños mayores a 4 cm, focos hiperecogénicos y/o quísticos son signos ecográficos de riesgo de malignidad. La citología por punción con aguja fina tiene adecuado rendimiento diagnóstico en los GIST en cuanto a confirmación histológica. El diagnostico diferencial se hace con otras lesiones submucosas como lipomas, fibromas o neurofibromas, leiomiomas y leiomiosarcomas principalmente.



GIST por endononografía

La RNM y el PET-CT si bien pueden ser de utilidad en algunos escenarios (lesiones hepáticas mal definidas, estudio y/o seguimiento de la enfermedad metastásica) no tienen un rol preponderante por ahora.

Factores pronósticos y estratificación de riesgo:

Numerosos estudios han establecido distintos factores de riesgo de comportamiento maligno de los GIST, en relación al riesgo de recurrencia o metástasis a distancia. Consistentemente los principales factores de riesgo son:

1.-**Tamaño tumoral**
2.- Índice Mitótico (> de 50 mitosis por 50 campos de alta resolución)
3.- Sitio u Órgano de origen.

Otros factores pronósticos de importancia son la presencia de necrosis, alta celularidad, invasión serosa o de estructuras vecinas, vascularización aumentada, resecciones incompletas (R1 o R2) y/o rotura del tumor durante la cirugía.
Diferentes clasificaciones de riesgo han surgido tomando en cuenta estos y otros elementos, sin embargo la más utilizada en clínica es la de Miettinen (AFIP / NIH). A su vez, la última estadificación de la UICC, fue modificada tomando en cuenta las características especiales de los GIST (Tabla 1a y 1b).

Factores de riesgo para GIST del estómago

Table 1.
[a] Risk classification according to Miettinen and Lasota [11] (AFIP-criteria), modified according to Agaimy [49]

Tumor parameter		Risk of recurrence/metastasis after primary GIST resection			
Mitotic rate	size, cm	stomach	duodenum	jejunum/ileum	rectum
≤5 pro 50 HPF	≤2	No risk	No risk	No risk	No risk
	>2–≤5	Very low	Low	Low	Low
	>5–≤10	Low	High*	Intermediate	High
	>10	Intermediate	High	High	High
>5 pro 50 HPF	≤2	No risk	Not enough data	High	High
	>2–≤5	Intermediate	High	High	High
	>5–≤10	High	High	High	High
	>10	High	High	High	High

* Few cases.

[b] UICC-classification, adapted from Sobin et al. [50], where T1 <2 cm; T2 >2–5 cm; T3 >5–10 cm; T3 >10 cm mitotic rate: small ≤5 mitoses, high >5 mitoses in 5 mm [2]

Stomach		Mitotic rate	Node	Metastasis	Small intestine/non-gastric	
Stage IA	T1, T2	Low	N0	M0	T1, T2	Stage I
Stage IB	T3	Low	N0	M0	T3	Stage II
Stage II	T1, T2	High	N0	M0	T1	Stage IIIA
	T4	Low	N0	M0	T4	Stage IIIB
Stage IIIA	T3	High	N0			
Stage IIIB	T4	High	N0			
Stage IV	Any T	Any	N1	M0	Any T	Stage IV
	Any T	Any	Any N	M1	Any T	

Tabla 1 a: Clasificación de riesgo según Miettinen modif. 1 b: Clasificación y estadiaje de la UICC

Factores de riesgo para GIST intestinales

Tumor Size	Mitotic Rate	Predicted Biologic Behavior
≤2 cm	≤5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 0%
	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 50%–54%
>2 cm ≤5 cm	≤5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 1.9%–8.5%
	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 50%–73%
>5 cm ≤10 cm	≤5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 24%
	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 85%
>10 cm	≤5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 34%–52%
	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate: 71%–90%
GISTs: Gastrointestinal stromal tumors; HPFs: High-power fields		

Tratamiento:

La cirugía resectiva con márgenes libres (R0) continúa siendo la única terapia potencialmente curativa en el tratamiento de los GIST. No se requiere resecciones con márgenes ampliados, tampoco linfadenectomías asociadas a la exéresis del tumor ya que las metástasis ganglionares son excepcionales.

Los GIST no tienen buena respuesta a la quimioterapia y/o radioterapia convencional.

En los últimos 15 años, la aparición de los fármacos inhibidores de la tirosin -kinasa (terapias diana), cambió radicalmente el tratamiento de la enfermedad primaria de alto riesgo y de la enfermedad recurrente/metastásica (Imatinib, Sunitinib, Regorafenib).

Tratamiento quirúrgico de la enfermedad primaria resecable:

El tratamiento de los GIST es la resección quirúrgica. Sin embardo, **los GIST gástricos menores de 2 cm**. y asintomáticos poseen un bajo riesgo de malignidad por lo cual pueden ser controlados y seguidos por endoscopía y TAC. Esto es especialmente válido para aquellos GIST localizados en posiciones difíciles como las yuxta-cardiales en las cuales las resecciones son técnicamente complejas y no exentas de secuelas.

Dada la mayor agresividad y el mayor riesgo de recurrencia y/o metástasis de los **tumores de intestino delgado, todos los GIST a ese nivel debiesen resecarse**, independiente del tamaño.

Para las lesiones localizadas parece suficiente resecciones económicas, en cuña o segmentarias del estómago o del intestino delgado, ya que el tumor generalmente presenta crecimiento expansivo más que infiltrativo y, como se dijo, raramente compromete linfonodos. La meta es lograr una resección R0.

El rol de la cirugía laparoscópica continúa expandiéndose, principalmente en GIST gástricos. Estudios recientes no muestran diferencias con la cirugía abierta desde el punto de vista oncológico, pero sí favorecen a la laparoscopía en otros aspectos que tienen que ver con la cirugía mini invasiva (dolor, morbilidad quirúrgica, estadía hospitalaria). Existen algunos reportes en cuanto a riesgo de implantes tumorales en los puertos de acceso por lo cual se debe ser muy cuidadoso en la manipulación del tumor y evitar a toda costa la ruptura que se puede traducir en siembra tumoral.

Existiría un rol para las resecciones endoscópicas en tumores gástricos relativamente pequeños y pacientes considerados malos candidatos quirúrgicos, sin embargo aún es controversial dado el mayor riesgo de resecciones incompletas, perforación o disrupción de la lesión.

También pueden utilizarse abordajes combinados (ej. laparo - endoscópicos) principalmente para ubicar y guiar la resección quirúrgica de tumores pequeños o en localizaciones difíciles. Por cierto, la elección de la estrategia quirúrgica no sólo va a depender del tamaño y la localización del tumor, si no que también de las características del paciente (edad, comorbilidades, Performance Status, etc.).

Neoadyuvancia en la enfermedad primaria:

La neoadyuvancia con inhibidores de la tirosin-kinasa se plantea en pacientes portadores de tumores grandes (mayores a 8 – 10 cm), en localizaciones difíciles, que requieran resecciones muy amplias o multiviscerales, en tumores marginalmente resecables en la evaluación inicial y, en casos seleccionados, para facilitar una resección laparoscópica mini invasiva posterior.

Como fármaco de primera línea en la neoadyuvancia se utiliza Imatinib en dosis de 400mg /día inicialmente, para mantenerlo por 4 a 6 semanas y reevaluar con imágenes la respuesta y la indicación de cirugía.

Adyuvancia en la enfermedad primaria:

Múltiples estudios han demostrado su eficacia en cuanto a sobrevida global y libre de enfermedad. Estaría indicada en pacientes con GIST resecados que presentan moderado o alto riesgo de enfermedad recurrente y/o de desarrollar metástasis a distancia, según el estudio patológico y los factores de riesgo conocidos (localización, tamaño, índice mitótico) tabla 1a.

La adyuvancia consiste en inhibidores de la tirosin-kinasa (Imatinib) inicialmente en dosis estándar de 400mg / día. Recientemente se han demostrado mayores beneficios al mantener la adyuvancia por 3 años. Si el paciente recibió Imatinib como neoadyuvancia, debe completar 3 años sumando terapia pre o post operatoria.

Tratamiento de la enfermedad avanzada irresecable, recurrente y/o metastásica:

Un porcentaje no despreciable de pacientes se presentan con enfermedad avanzada, irresecable o metastásica y otros recurren después de la cirugía hasta en un 50% en los tumores de mayor riesgo. Se ha demostrado fehacientemente el beneficio de los inhibidores de la tirosin – kinasa en este grupo de enfermos.

El fármaco de primera línea es Imatinib, en dosis de 400mg /día por tiempo indefinido. Sin embargo no se considera curativo y se han descrito resistencias. La resistencia primaria a Imatinib se genera en tumores que presentan mutaciones específicas del gen KIT (exón 9) o del gen PDGFRA (exón 18) que conllevan peor pronóstico, o simplemente no presentan mutaciones ni en KIT ni en PDGFRA (hasta hace poco llamados “wild type”). La resistencia secundaria ocurre en pacientes que inicialmente responden a Imatinib y con el tiempo desarrollan mutaciones secundarias acumulativas que se multiplican clonalmente. El aumento de la dosis de Imatinib a 800mg /día es efectiva en la mayoría de estos pacientes. Para el grupo de pacientes que presentan resistencia o progresión a pesar del incremento de la dosis, estaría indicado Sunitinib, un inhibidor multidiana tirosina – kinasa de segunda generación que ha mostrado eficacia en el control de la enfermedad en este escenario. En principio se indicaba en ciclos, pero se demostró que una dosis de 37,5mg /día en forma continua y permanente es igual de eficaz y mejor tolerada. Regorafenib es un inhibidor tirosina – kinasa de tercera línea para pacientes GIST con enfermedad avanzada y con mala respuesta a Imatinib y Sunitinib.

Cirugía en la enfermedad avanzada irresecable, recurrente y/o metastásica?

Varios estudios retrospectivos muestran cierto beneficio de la cirugía citorreductiva en la enfermedad avanzada recurrente y/o metastásica, en el grupo de pacientes respondedores a Imatinib. La cirugía de citorreducción previo al inicio del Imatinib no tendría beneficio alguno.

Actualmente se recomienda cirugía en casos seleccionados, no antes de 6 meses de iniciado el inhibidor de tirosina – kinasa (pacientes respondedores, disminución de tamaño del tumor, degeneración quística, calcificaciones) y, en general no después de 2 años, para pacientes que muestran adecuada respuesta o al menos enfermedad estable, con metástasis única u oligometastásicos y técnicamente resecables. También estaría indicada la cirugía en algunos casos de emergencia (hemorragia, perforación, obstrucción, abscesos).

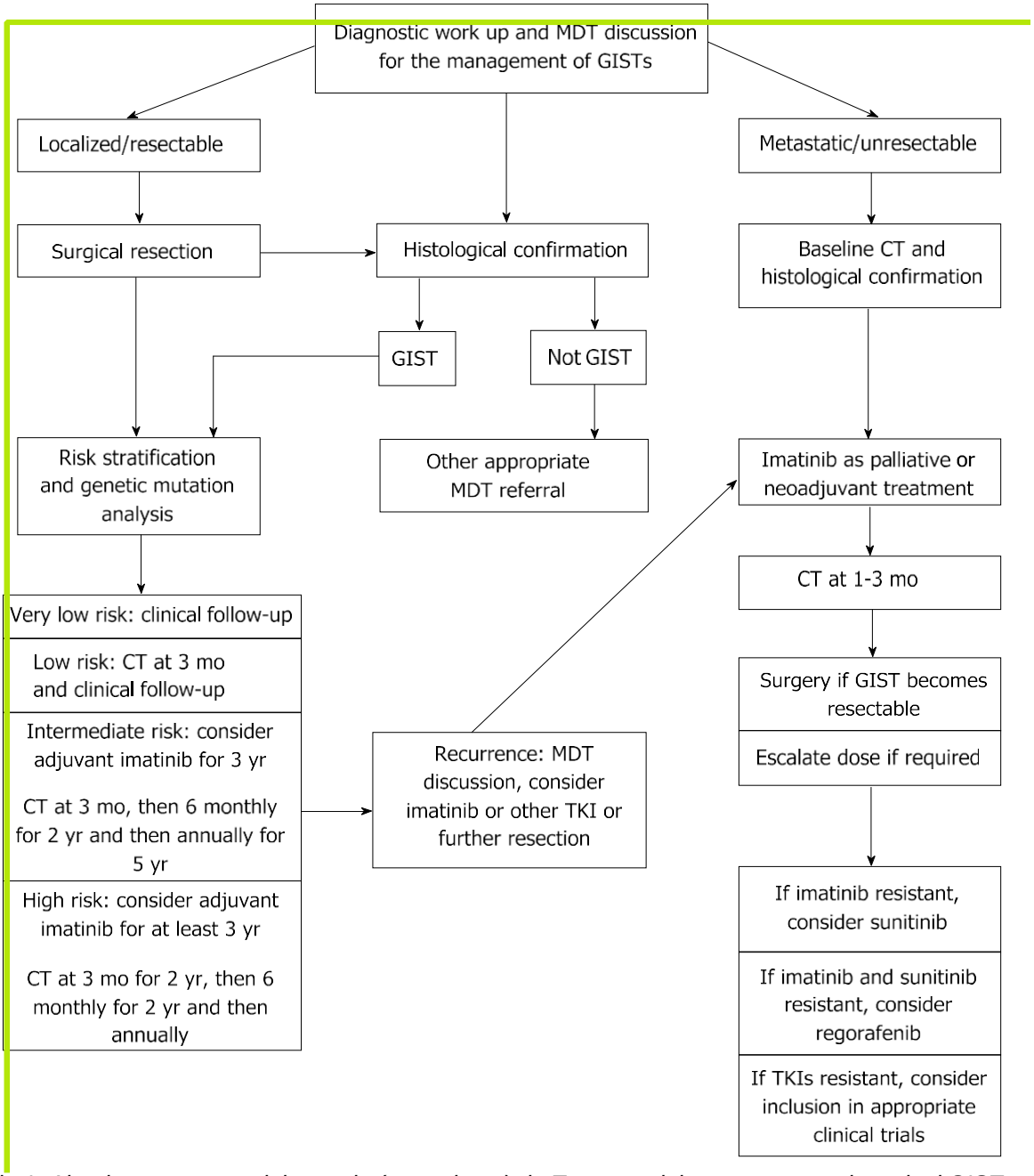


Fig 1. Algoritmo resumen del manejo (tratamiento) de Tumores del estroma gastrointestinal GIST

A modo de resumen y basados en las diferentes guías actualmente aceptadas, se podría decir que existe consenso en la resección quirúrgica completa como primer paso del tratamiento del GIST siempre que sea posible. Los pacientes con GIST que en la evaluación primaria no parecen resecables debieran recibir un inhibidor de la tirosina – kinasa (Imatinib) como terapia neoadyuvante con el fin de incrementar la resecabilidad. Después de la resección completa del GIST (con o sin neoadyuvancia) se debe considerar terapia adyuvante (Imatinib) para aquellos pacientes con riesgo moderado o alto de recurrencia y/o metástasis.

Los pacientes que presentan enfermedad recurrente o metastásica deben recibir inhibidores de la tirosin – kinasa (Imatinib) para mantener controlada la enfermedad y, en casos muy seleccionados, ir a cirugía citorreductiva. Para los enfermos con GISTs resistentes a Imatinib, y luego de estudio genético, debe ensayarse Sunitinib como fármaco de 2da línea y Regorafenib como fármaco de 3era línea (Figura 1).

Seguimiento:

Se recomienda que los pacientes con GIST resecados, tengan un control clínico, de laboratorio e imágenes (TAC de abdomen y pelvis) cada 3 a 6 meses los primeros 3 a 5 años (en atención al nivel de riesgo). Luego bastaría con controles anuales, dependiendo de la evolución clínica.

Bibliografía:

Current research and treatment for gastrointestinal stromal tumors. Kheng Tian Lim, Kok Yang Tan. *World Journal of Gastroenterology (2017). 23: 4856 – 4866.*

Managment of gastrointestinal stromal tumors. Emily Z. Keung, Chandrajit P. Raut. *Surgical Clinics of North America (2017). 97: 437 – 452.*

Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): an insight into clinical practice with review of literatura. M J McDonnell, S Punnoose, Y K S Viswanath, N J Wadd, A Dhar. *Frontline Gastroenterology (2017). 8:19–25.*

Current Standard and Future Perspectives in the Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. Silke Cameron, Alexander Beham, Hans-Ulrich Schildhaus. *Digestion (2017). 95:262–268*