



# Tumores del estroma gastrointestinal

DEFINICIÓN Y ANATOMÍA PATOLÓGICA pág. 63 TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO pág. 76 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO pág. 82 TRATAMIENTO MÉDICO pág. 87

## Puntos clave

Los GIST suelen manifestarse en la 5.<sup>a</sup>-6.<sup>a</sup> década de la vida, generalmente como una hemorragia digestiva o como una masa abdominal. Las localizaciones más frecuentes son el estómago y el intestino delgado, seguidas del colon-recto, mesenterio-epiplón y esófago. En el 10-25% de casos se manifiestan como lesiones metastásicas en superficies serosas o en el hígado, y es rara la diseminación linfática.

El diagnóstico de los GIST exige el estudio morfológico celular, la determinación de la proteína KIT mediante análisis inmunohistoquímico y, en algunos casos, la determinación de la mutación específica de la tirosinasa del receptor KIT o del PDGFRA.

La ultrasonografía endoscópica (USE) es el método diagnóstico de elección para identificar el GIST y para obtener material citológico (punción aspirativa con aguja fina mediante USE). La tomografía computarizada y la tomografía por emisión de positrones son pruebas complementarias en el estudio de extensión y en el seguimiento de la respuesta al tratamiento farmacológico.

## Diagnóstico y estadificación

MERCEDES PÉREZ CARRERAS<sup>a</sup> Y ENRIQUE VÁZQUEZ SEQUEIROS<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, del inglés *gastrointestinal stromal tumors*) son un grupo raro de neoplasias, que constituyen el 1% de los tumores malignos del aparato digestivo. Los GIST representan el 80% de todos los tumores mesenquimales gastrointestinales, término que define a un grupo de neoplasias no epiteliales en el que también se incluyen los tumores del músculo liso (leiomioma y leiomiocarcinoma) y las neoplasias de nervios periféricos (schwannomas)<sup>1-3</sup>. En el año 1983, Mazul y Clark<sup>4</sup> definieron las características morfológicas de los GIST y los diferenciaron del resto de tumores mesenquimales. Sin embargo, no es hasta finales de la década de 1990 cuando los avances en la biología molecular aportan 2 datos fundamentales que permiten individualizar de forma definitiva a los GIST del resto de tumores del mesénquima: *a*) su origen muy probable en las células de Cajal o células marcapasos del intestino, y *b*) el descubrimiento de la expresión de una tirosinasa (TQ) del receptor KIT en el tejido de estos tumores. Ambos hallazgos han permitido avanzar en el conocimiento de la patobiología de los GIST y han aportado una información decisiva en el diagnóstico y el tratamiento de estos tumores<sup>1,5-7</sup>.

La incidencia real de los GIST resulta difícil de establecer, aunque series recientes la estiman en 1-2 casos por 100.000 habitantes/año<sup>8-10</sup>. No se han descrito factores predisponentes, pero se han identificado algunos síndromes hereditarios como factores de riesgo para el desarrollo de estas neoplasias, como la neurofibromatosis tipo I, la tríada de Carney y el síndrome familiar de GIST<sup>6,11</sup>.

## Diagnóstico de los tumores gastrointestinales del estroma

Los conocimientos actuales han permitido que el diagnóstico de los GIST en el siglo XXI pueda y deba establecerse por datos morfológicos, clinicopatológicos, inmunohistoquímicos (IHQ) y, probablemente también, por análisis molecular, especialmente cuando las demás evaluaciones resulten ambiguas (tabla 1).

### Presentación clínica

Los GIST suelen diagnosticarse en la 5.<sup>a</sup>-6.<sup>a</sup> década de la vida, y son excepcionales en niños. Aunque suelen afectar por igual a ambos sexos, algunos autores encuentran una frecuencia ligeramente mayor entre los varones<sup>2,8</sup>. Las manifestaciones clínicas de los GIST varían según la localización anatómica del tumor, el tamaño y la presencia o ausencia de metástasis. Los GIST pueden originarse desde el esófago hasta el ano, y raramente en el mesenterio, el peritoneo y otras localizaciones intraabdominales<sup>10,11</sup>. Las localizaciones más frecuentes son el estómago (50-70%) y el intestino delgado (25-30%), seguidas del colon-recto (5-10%), mesenterio/epiplón (7%) y esófago (5%). Se han comunicado casos de GIST primarios en hígado, páncreas, papila de Váter, apéndice vermiforme y región anorrectal<sup>12-15</sup>. Además, en el 10-25% de casos se manifiestan como metástasis en peritoneo, epiplón, mesenterio y otras superficies serosas. Estas lesiones metastásicas generalmente

## Lectura rápida



Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son neoplasias raras que representan el 80% de los tumores mesenquimales y el 1% de los tumores malignos del aparato digestivo.

Hasta el año 1998, el diagnóstico de los GIST no estaba individualizado del resto de tumores del mesénquima, y se confundían con los tumores derivados del músculo liso (leiomioma y leiomiomasarcoma) y de las células nerviosas (schwannomas).

El descubrimiento de la expresión de KIT y de las mutaciones de esta proteína en el tejido de los GIST ha revolucionado el conocimiento de la patobiología de estos tumores y su tratamiento terapéutico en el siglo XXI.

Los GIST suelen diagnosticarse en la 5.<sup>a</sup>-6.<sup>a</sup> década de la vida, sin diferencia en el sexo, y habitualmente se inician como hemorragia digestiva o masa abdominal. En ocasiones, se manifiestan como metástasis intraabdominales o extraabdominales, generalmente por extensión local o hematogena. En el 20% son asintomáticos y diagnosticados de forma accidental.



se producen por extensión intraabdominal del tumor, mientras que las metástasis extraabdominales suelen hacerlo por diseminación hematogena y localizarse habitualmente en el hígado (15-50%). La diseminación linfática es muy infrecuente en este tipo de neoplasias y no suelen producir metástasis pulmonares. Se han descrito metástasis en la cicatriz posquirúrgica después de la resección de un GIST y también en los tractos de la aguja de biopsia efectuada para su diagnóstico histológico<sup>9,16,17</sup>.

Aunque en la mayoría de casos son sintomáticos, un 20% de GIST se descubre de forma casual, con motivo de una intervención quirúrgica, e incluso durante la autopsia. La gran diversidad anatómica hace que los GIST puedan manifestarse con un amplio espectro clínico. El síntoma más frecuente es la hemorragia gastrointestinal, macroscópica o en forma de sangre oculta en las heces<sup>2</sup>. Aunque son neoplasias submucosas, hasta en un 30% de los casos son capaces de infiltrar y erosionar la superficie parietal, y provocar una isquemia de la mucosa que los recubre, alcanzando la luz del tubo digestivo. La segunda manifestación clínica, por orden de frecuencia, es el dolor y/o hinchazón abdominal, probablemente por compresión de los órganos vecinos, especialmente en los casos en que el tumor alcanza un tamaño significativo<sup>10,11,18</sup>. El tamaño de los GIST oscila desde los más pequeños, menores de 1 cm, generalmente descubiertos de forma incidental, hasta las lesiones muy grandes, que pueden llegar a medir 35 cm. Otros síntomas menos frecuentes asociados a algunos GIST son disfgia, ictericia obstructi-

va, fiebre, obstrucción intestinal o hemorragia de la cavidad peritoneal por rotura tumoral. Se han descrito casos de hipoglucemia como síndrome paraneoplásico, asociado a la producción de factor de crecimiento parecido a insulina por el propio tumor<sup>19</sup>. Cuando el GIST se asocia a síndromes hereditarios, como la neurofibromatosis tipo I o el síndrome de Carney, aparecerán también otras manifestaciones específicas, como hiperpigmentación cutáneo-mucosa y paragangliomas multicéntricos, respectivamente<sup>20</sup>. Al contrario que otros tumores digestivos, no es frecuente la pérdida de peso<sup>2</sup>.

### Histopatología y biología molecular

Desde el punto de vista histopatológico y molecular, los GIST se caracterizan por: *a*) morfología fusiforme (70%), epitelioides (20%) o mixta; *b*) en el 90% de los casos expresan la proteína KIT, ausente en el resto de los tumores mesenquimales, y *c*) frecuentemente contienen una mutación del gen que codifica un receptor de la TQ tipo III (ya sea *KIT* o *PDGFRA*).

En el año 1998, Hirota et al<sup>5</sup> descubrieron que, a menudo, los GIST presentan una mutación en el gen *KIT* (*c-KIT*), un protooncogén que codifica el receptor de membrana KIT (fig. 1). Durante la señalización celular normal, KIT se une a su ligando, conocido como "factor de la célula troncal", y se activa la porción TQ del receptor. El efecto de la activación de KIT inducida por su ligando es la proliferación y la supervivencia celular. Se han detectado mutaciones de *c-KIT* en más del 90% de GIST, cuya consecuencia es una activación descontrolada

**Tabla 1.** Características diagnósticas de los tumores del estroma gastrointestinal

Clinica	Origen en tracto gastrointestinal (> 95%) Hemorragia digestiva/masa abdominal Implantes intraabdominales y diseminación hematogena (metástasis hepáticas; infrecuentes pulmonares) Rara diseminación linfática
USE	Tumor subepitelial (muscular propia/muscular de la mucosa)
TC	Masa irregular y heterogénea; extensión local y metástasis
Histología	Morfología fusiforme/epitelioides/mixta
Inmunohistoquímica	CD117 ( <i>KIT</i> ) positiva (95%) CD34 positiva (70%) <sup>a</sup> SMA negativa (> 95%) <sup>b</sup> S-100 negativa (95%) <sup>c</sup>
Análisis genético	Mutación <i>c-kit</i> presente (85%) Mutación <i>PDGFRA</i> presente (5%)
Respuesta al tratamiento farmacológico	Ausencia de respuesta a quimioterapia convencional Respuesta a imatinib (90%)

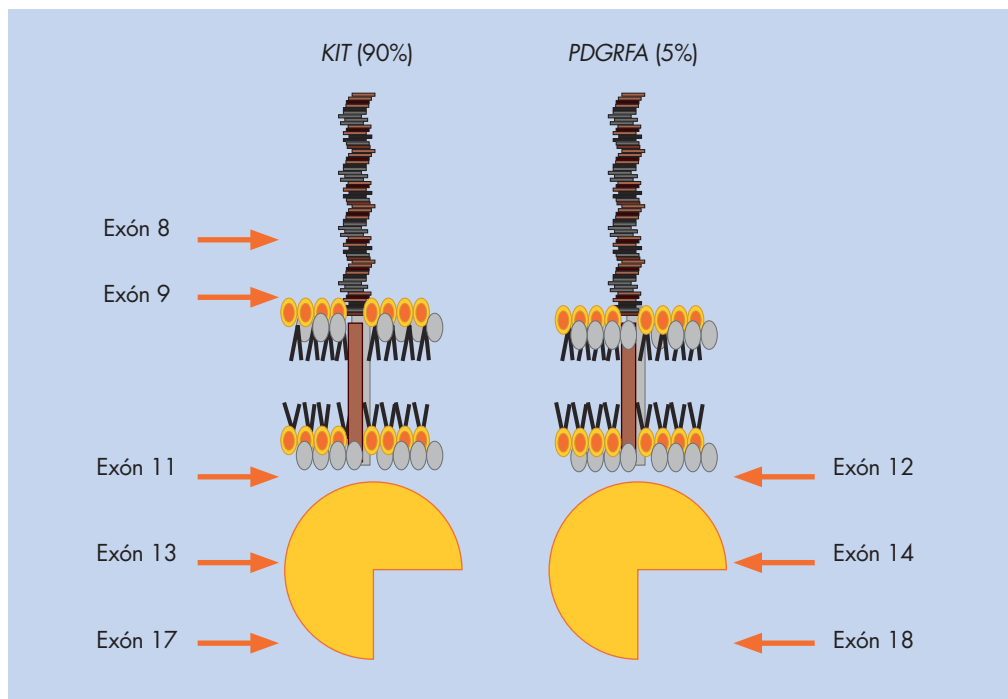
TC: tomografía computarizada; USE: ultrasonografía endoscópica.

<sup>a</sup>Glucoproteína sigalilada, presente también en las células progenitoras hematológicas y endoteliales.

<sup>b</sup>Marcador del músculo liso.

<sup>c</sup>Marcador de células nerviosas.

Adaptada de Joensuu<sup>24</sup>.



**Figura 1.** Localizaciones más frecuentes de las mutaciones de KIT y PDGFRA. Adaptada de Rubin et al<sup>1</sup>.

de KIT, independiente de su ligando<sup>7,21</sup>. En el año 2003 se descubre que algunos GIST KIT-negativos presentan una mutación activadora de otra TQ, emparentada con KIT, y conocida como PDGFRA<sup>22</sup>. Ambas mutaciones proactivadoras son excluyentes y representan un evento temprano en la transformación de una célula normal en una lesión GIST<sup>1,23</sup>. Por último, se ha encontrado que un 10-15% de GIST no presenta ninguna de estas 2 mutaciones. Este tercer subtipo también se asocia a una activación descontrolada de KIT, a pesar de no detectarse mutación, y se denomina GIST “salvaje”. Hay información en la literatura médica de que esta subclasificación molecular de los GIST puede tener implicaciones clínicas y biológicas, especialmente en cuanto a la localización anatómica de la lesión, el comportamiento más o menos agresivo, y la respuesta al tratamiento con inhibidores de la TQ, como el mesilato de imatinib<sup>24-26</sup>.

En general, la morfología del tumor y la detección de la expresión de KIT, junto con otros datos IHQ, son características diferenciales de los GIST frente a otras neoplasias mesenquimales (tabla 1). La proteína KIT es detectable por ensayos IHQ mediante la expresión del antígeno CD117, un epítipo de la TQ del receptor KIT<sup>27-29</sup>. Sin embargo, la IHQ no es capaz de diferenciar la mutación particular. Para ello, es necesario efectuar un análisis del tumor mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), método que determina la expresión y el estado mutacional de *c-KIT* y de *PDGFRA*<sup>11</sup>.

### Pruebas diagnósticas

#### Endoscopia digestiva (fig. 2)

Debería ser la primera prueba diagnóstica en los pacientes con hemorragia gastrointestinal. Endoscópicamente, se observa una protrusión sutil y lisa, de base amplia, con una mucosa normal, aunque ocasionalmente hay una ulceración central<sup>2,27,30</sup>. Las biopsias por endoscopia tienen poca rentabilidad diagnóstica por la superficialidad de las muestras y la localización profunda del tumor<sup>31</sup>.

#### Ultrasonografía endoscópica (fig. 2)

Permite definir con gran precisión las distintas capas del tubo digestivo y visualizar los órganos vecinos, lo que la convierte en el mejor método diagnóstico de las lesiones submucosas del tracto digestivo<sup>27,32</sup>. La ultrasonografía endoscópica (USE) permite valorar características como el tamaño, la localización y criterios de benignidad/malignidad de la lesión, lo que facilita la toma de decisiones en el tratamiento de estos pacientes. Estudios recientes han demostrado la utilidad de la USE para obtener material citológico mediante punción aspirativa con aguja fina (PAAF-USE) en el diagnóstico de los GIST<sup>33-35</sup>.

#### Tomografía computarizada (fig. 2)

Es la técnica de elección para detectar invasión local del tumor y enfermedad metastásica<sup>30</sup>. La tomografía computarizada (TC) de alta calidad y en triple fase (oral, arterial y venosa) permite visualizar el GIST como una masa irregular y

### Lectura rápida



Las localizaciones más frecuentes de los GIST son estómago (50-70%), intestino delgado (25-30%), colon-recto (5-10%), mesenterio-epiplón (7%) y esófago (5%). Se han comunicado casos de GIST en hígado, apéndice, páncreas, papila de Vater y ano.

La proteína KIT está presente en el 90% de los GIST y se considera un marcador específico de estos tumores. Se trata de un receptor de membrana con una porción tirosincinasa, cuya activación es clave en la proliferación y la supervivencia celular y que está hiperactivada en los GIST.

Se han descubierto al menos 2 mutaciones proactivadoras de la actividad tirosincinasa de KIT y de otro receptor emparentado con KIT, denominado PDGFRA. Este hallazgo clasifica a los GIST desde el punto de vista molecular en 3 subtipos: KIT-positivo (90%), PDGFRA-positivo (5%) y KIT/PDFGRA-negativo o “salvaje” (5%). Esta diferenciación puede tener implicaciones pronósticas y terapéuticas.

El estudio morfológico de los GIST no aporta un diagnóstico definitivo. Para ello, se requiere un estudio inmunohistoquímico del tejido tumoral que determine la expresión de la proteína KIT, mediante el análisis del antígeno CD117. El análisis de las mutaciones no suele realizarse en la práctica clínica habitual.



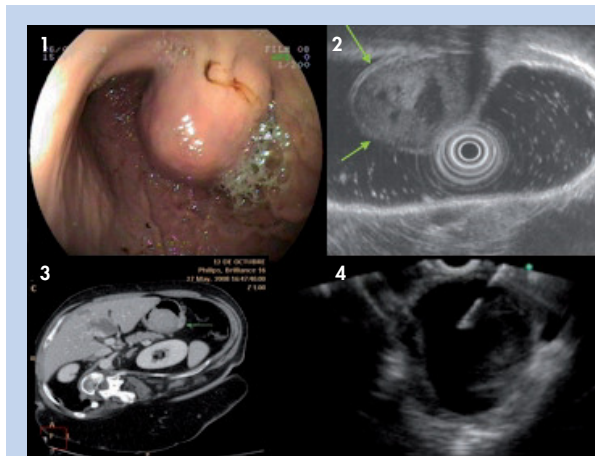
## Lectura rápida

La endoscopia digestiva tradicional suele ser la primera prueba diagnóstica en pacientes con hemorragia gastrointestinal. Permite identificar la lesión submucosa, pero no permite establecer el diagnóstico de GIST. La rentabilidad de las biopsias endoscópicas es muy baja, debido a la localización profunda del tumor.

La ultrasonografía endoscópica (USE) es la técnica diagnóstica de elección, ya que permite identificar la capa de la pared de la que depende la lesión (generalmente la muscular propia o la *muscularis mucosae*), y obtener material citológico mediante punción aspirativa con aguja fina mediante USE. Además, es capaz de identificar criterios de malignidad.

La asociación de la tomografía computarizada y la tomografía por emisión de positrones permite obtener mejores resultados en el estudio de extensión local y metastásica de los GIST, así como en el seguimiento del tratamiento.

La biopsia no es necesaria cuando haya una sospecha elevada de GIST y éste sea reseccable. Debe obtenerse material histológico en los casos en que la lesión submucosa sea indeterminada o haya una enfermedad metastásica y se plantee tratamiento paliativo. No se recomienda la biopsia percutánea por el riesgo de hemorragia y rotura tumoral.



**Figura 2.** Tumor gástrico estromal. 1. Imagen endoscópica de un tumor submucoso gástrico (superior izquierda). 2. Imagen ecoendoscópica que identifica que la lesión se localiza en la muscular propia (superior derecha). 3. Masa heterogénea que capta contraste en tomografía computarizada (inferior izquierda). 4. Punción con aguja fina del tumor con ecoendoscopia (inferior derecha).

heterogénea, que generalmente depende del estómago o del intestino delgado. El contraste oral permite identificar la mayoría de las masas intraluminales, mientras que el grado y patrón de realce de la lesión con el contraste intravenoso puede dar información sobre su comportamiento biológico. La tomografía computarizada (TC) es especialmente útil en los GIST de crecimiento extraluminal y en los del intestino delgado, donde no llega la endoscopia tradicional<sup>10,27,36</sup>.

### Resonancia magnética

Se considera útil en los GIST grandes y exofíticos para establecer su localización y relaciones con los órganos vecinos. La resonancia magnética (RM) está indicada especialmente en los GIST anorrectales, en los que ayuda a planear la cirugía<sup>30,37</sup>.

### Tomografía por emisión de positrones

Los GIST presentan gran avidéz por el trazador 18F-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG) utilizado en la tomografía por emisión de positrones (PET). Esta avidéz se ha relacionado con la activación de KIT y explica su utilidad en el seguimiento de la respuesta al tratamiento con mesilato de imatinib, un inhibidor de la TQ de KIT<sup>26</sup>. En la actualidad, se ha comprobado que la asociación TC/PET mejora la precisión diagnóstica de las metástasis y el seguimiento de la respuesta clínica de los GIST al tratamiento farmacológico. El PET es capaz de detectar lesiones tumorales de hasta 1 cm y metástasis epiploicas que pasan desapercibidas en la TC. Además, los cambios en la imagen funcional de la PET preceden a los cambios morfológicos de la TC y son detectables ya a la primera semana de tratamiento<sup>30,38</sup>.

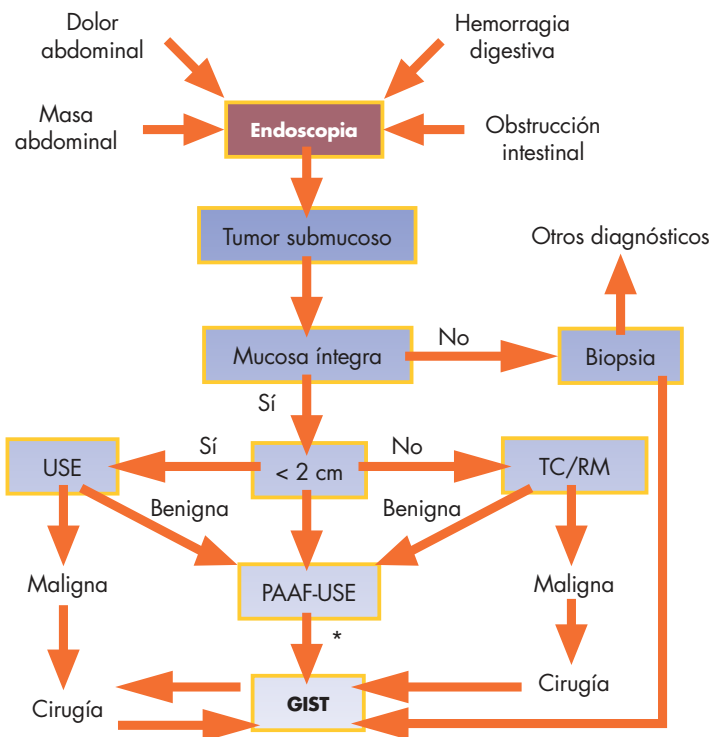
### Biopsia

La biopsia no es necesaria cuando hay una sospecha elevada de GIST y éste sea reseccable. Sin

embargo, en los casos en que la lesión submucosa sea indeterminada o que haya enfermedad metastásica y se plantee tratamiento paliativo, deberá obtenerse siempre el diagnóstico histológico<sup>28,39,40</sup>. En estos casos, la PAAF-USE ha demostrado ser una técnica segura y poco invasiva, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 80%<sup>11</sup>. La precisión diagnóstica de la PAAF-USE aumenta con el diámetro tumoral del 71% (tumores < 2 cm), al 100% (tumores > 4 cm). Puesto que se sabe que incluso los GIST más pequeños pueden tener un comportamiento maligno y que deben ser reseccados, la PAAF-USE permite establecer también un algoritmo diagnóstico y terapéutico de cualquier lesión submucosa<sup>36,40,41</sup> (fig. 3). No se recomienda realizar una biopsia percutánea, puesto que los GIST son lesiones hipervasculares y presentan riesgo de rotura y de diseminación peritoneal.

## Estadificación: factores pronósticos clinicopatológicos

El comportamiento clínico de los GIST es variable y su potencial maligno, incierto<sup>15</sup>. Aunque el 50-65% de pacientes sobreviven a los 5 años de la resección completa de un GIST localizado, en el 40-90% de ellos aparece una recurrencia posquirúrgica o metastásica. Esta capacidad de recidivar y metastatizar años después tras una curación aparente hace necesario establecer en cada paciente una estimación del riesgo de recurrencia o de metástasis. En el año 2001 Fletcher et al<sup>10</sup> establecieron un sistema consensuado de estratificación del riesgo de comportamiento agresivo de los GIST según el tamaño y el índice de mitosis celular (IMC). No se trata de distinguir entre tumores benigno-



**Figura 3.** Algoritmo propuesto para el diagnóstico y el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada. Modificada de Scarpa et al<sup>2</sup>.

\*La punción aspirativa con aguja fina mediante ultrasonografía endoscópica (PAAF-USE) permite obtener el diagnóstico del GIST (e indicar la resección), y el de otros tumores submucosos, como el leiomioma y el schwannoma (para los que se recomienda seguimiento clínico).

nos y malignos, puesto que incluso los tumores pequeños y aquellos con bajo índice de mitosis producen ocasionalmente metástasis, sino de reconocer los GIST que, por su comportamiento agresivo, puedan beneficiarse de tratamiento

farmacológico adyuvante a la cirugía o de ser incluidos en ensayos clínicos terapéuticos. Según este acuerdo, los GIST < 2 cm y con un IMC < 5/50 campos de gran aumento se clasifican como “tumores de riesgo muy bajo”, y

**Tabla 2.** Estratificación del riesgo de recurrencia de tumores del estroma gastrointestinal

Riesgo	Tamaño (cm)	Índice de mitosis celular (por 50 CGA)	Localización del tumor
Muy bajo	< 2,0	≤ 5	Cualquiera
Bajo	2,1-5,0	≤ 5	Cualquiera
Intermedio	2,1-5,0	> 5	Gástrica
	< 5	6-10	Cualquiera
	5,1-10,0	≤ 5	Gástrica
Alto	Cualquiera	Cualquiera	Rotura tumoral
	> 10	Cualquiera	Cualquiera
	Cualquiera	> 10	Cualquiera
	> 5,0	> 5	Cualquiera
	2,1-5,0 <sup>a</sup>	> 5 <sup>a</sup>	No gástrica <sup>a</sup>
	5,1-10,0 <sup>b</sup>	≤ 5 <sup>b</sup>	No gástrica <sup>b</sup>

CGA: campo visual de gran aumento.

<sup>a</sup>Se asocian con más de un 50% de riesgo de recurrencia a largo plazo.

<sup>b</sup>Presentan más de un 20% de riesgo de recurrencia. Ambos subgrupos deben considerarse de riesgo alto e incluirse en ensayos clínicos para tratamiento neoadyuvante.

Adaptada de Joensuu<sup>24</sup>.

## Lectura rápida

El comportamiento clínico de los GIST es variable y su potencial maligno, incierto. Aunque se trate de un tumor pequeño o se haya efectuado una resección completa, en el 40-90% de casos aparece recurrencia posquirúrgica o metastásica. Este comportamiento de los GIST hace necesario evaluar en cada paciente el riesgo de recidiva.

Hay un sistema de clasificación de factores pronósticos que establece una estratificación de los GIST según su agresividad en “riesgo bajo”, “riesgo intermedio” y “riesgo alto”. Entre los criterios utilizados se encuentran el tamaño tumoral, la localización, el índice de actividad mitótica y la rotura tumoral antes o durante la cirugía.

En general, los GIST < 2 cm y con < 5 índice de mitosis/50 campos de gran aumento son tumores de agresividad baja. Por el contrario, los > 10 cm y con > 5 índice de mitosis/50 campos de gran aumento son de riesgo alto. Los localizados en el estómago y recto suelen tener mejor pronóstico que los intestinales. Por último, la rotura tumoral es un acontecimiento que ensombrece el pronóstico.

Conocer la estratificación del GIST ayuda a seleccionar a los pacientes candidatos a tratamiento farmacológico adyuvante con imatinib y a los que puedan incluirse en ensayos terapéuticos.



## Bibliografía recomendada

Hornick JL, Fletcher CDM, Path FRC. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol.* 2007;38:679-87.

*Actualiza los conocimientos moleculares de los tumores del estroma gastrointestinal. Explica el papel de KIT en estos tumores, profundiza en el descubrimiento reciente de las mutaciones de este receptor, y relaciona la actividad de KIT con la respuesta al tratamiento farmacológico.*

Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008;39:1411-9.

*En este artículo, el autor realiza una revisión de diferentes series de pacientes con tumores del estroma gastrointestinal y propone una modificación del sistema de clasificación de riesgo pronóstico de estos tumores, establecido por la Conferencia de consenso del Instituto Nacional de la Salud americano en el año 2001. Incluye una tabla que ayuda al clínico a identificar el riesgo de recurrencia y de metástasis de estos tumores y, con ello, a seleccionar a los pacientes que puedan beneficiarse de un tratamiento adyuvante.*

**Tabla 3. Factores clinicopatológicos pronósticos de los tumores del estroma gastrointestinal**

Tamaño tumoral e índice de mitosis celular	Véase la tabla 2
Localización del tumor	A igual tamaño y actividad mitótica celular, los gástricos son menos agresivos que los de intestino delgado
Estadio del tumor en el momento del diagnóstico	La presencia de metástasis hepáticas o peritoneales es un signo de mal pronóstico. Sin embargo, el hallazgo casual de pequeños tumores serosos tiene un curso benigno
Celularidad y atipia nuclear	La escasa celularidad se ha propuesto como índice de buen pronóstico. La atipia nuclear no suele estar presente en estos tumores y su significado es incierto
Invasión de la mucosa	La presencia de una úlcera no es considerada invasión mucosa. Sucede como un patrón difuso parecido a linfoma y ocurre en los tumores agresivos
Invasión de la muscular	No tiene relevancia pronóstica, puesto que estos tumores suelen localizarse en la muscular propia o en la <i>muscularis mucosae</i>
Ulceración	Frecuente en estos tumores. No tiene relación con el pronóstico, aunque suele asociarse al tamaño tumoral
Marcadores inmunohistoquímicos	La expresión de actina del músculo liso se ha asociado a mejor pronóstico en tumores de intestino delgado
Análogos Ki67	La presencia de > 10% de núcleos positivos para Ki67 se ha asociado a metástasis y más mortalidad
Marcadores genéticos	Deleciones de cromosomas, actividad telomerasa, mutaciones activadoras de <i>KIT</i> : datos contradictorios

no como tumores benignos. De forma similar, los tumores de más tamaño y/o elevado IMC se incluirán en el subgrupo de “riesgo intermedio o alto” para presentar un curso clínico agresivo, y no como tumores malignos. Diferentes estudios han encontrado otros factores pronósticos independientes que no se habían incluido en el consenso previo, como son la localización del tumor y la rotura tumoral previa o durante la resección quirúrgica. Los GIST localizados en el estómago y en el recto suelen tener un comportamiento menos agresivo que los del esófago o intestino delgado, y los GIST del epiplón son menos agresivos que los mesentéricos, incluso a igual tamaño e IMC<sup>7,16,17</sup>. Además, aunque la rotura tumoral es infrecuente, ensombrece el riesgo de recurrencia<sup>42</sup>. Recientemente, Joensuu<sup>3</sup> ha propuesto una modificación de la clasificación previa de los GIST, en la que se incluyen estos nuevos criterios pronósticos (tabla 2). Según esta nueva estratificación, aproximadamente un 50% de GIST resecables se incluiría en el grupo o categoría de riesgo alto, y podría beneficiarse de tratamientos sistémicos adyuvantes o neoadyuvantes. Además del tamaño, IMC, localización y rotura del tumor, se han propuesto otros factores pronósticos clinicopatológicos que por el momento no se han validado, pero que el clínico debe considerar a la hora de tomar decisiones en el tratamiento de los pacientes diagnosticados de un GIST<sup>43</sup> (tabla 3).

## Bibliografía



- Importante   ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. ●● Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. **Gastrointestinal stromal tumour.** *Lancet.* 2007;369:1731-41.
2. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Angriman I. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol.* 2008;98:384-92.
3. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol.* 2006;17 Suppl 10:S280-S286.
4. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7:507-19.
5. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function-mutations of c-kit in human gastrointestinal tumors. *Science.* 1998;279:577-80.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001;438:1-12.
7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1466-78.
8. Cichöz-Lach H, Kasztelan-Szczerbinska B, Stomka M. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118:216-21.
9. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer.* 2005;103:821-9.
10. 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;33:459-65.



11. Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumors: an update. *Histopathology*. 2006;48:83-96.
12. Nigri GR, Dente M, Valabrega S, Aurello P, D'Angelo F, Montrone G, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the anal canal: an unusual presentation. *World J Surg Oncol*. 2007;16:5-20.
13. Agaimy A, Pelz AF, Wieacker P, Roessner A, Wunsch PH, Wieacker P, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the vermiform appendix: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 2 cases with literature review. *Hum Pathol*. 2008;39:1252-57.
14. Yan BM, Pai RK, Van Dam J. Diagnosis of pancreatic gastrointestinal stromal tumor by EUS guided FNA. *JOP*. 2008;9:192-6.
15. Grassi N, Cipolla C, Torcivia A, Mandala S, Graceffa C, Bottino A. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum: report of a case and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1302-4.
16. ● Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: A review. *Hum Pathol*. 2002;33:478-83.
17. Gutiérrez JC, Pita de Oliveira LO, Pérez EA, Rocha-Lima C, Livingstone AS, Koniaris LG. Optimizing diagnosis, staging, and management of gastrointestinal stromal tumors. *J AM Coll Surg*. 2007;205:479-91.
18. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumors. *EJSO*. 2004;30:1098-113.
19. Pink D, Schoeler D, Lindner T, Thuss-Patiente PC, Kretschmar A, Knipp H, et al. Severe hypoglycaemia caused by paraneoplastic production of IGF-II in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a report of two cases. *J Clin Oncol*. 2005;23:6809-11.
20. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary condroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:543-52.
21. ● Hornick JL, Fletcher CDM, Path FRC. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol*. 2007;38:679-87.
22. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, et al. PDGFRα activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003;299:708-10.
23. Ali S, Ali S. Role of c-Kit/SCF in cause and treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Gene*. 2007;401:38-45.
24. ●● Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*. 2008;39:1411-9.
25. Gupta P, Tewari M, Shukla HS. Gastrointestinal stromal tumor. *Surg Oncol*. 2008;17:129-38.
26. 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;16:566-78.
27. Graves Ponsaing L, Kiss K, Loft A, Ingemann Jensen L, Berner Hansen M. Diagnostic procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2007;13:3301-10.
28. Graves Ponsaing L, Kiss K, Berner Hansen M. Classification of submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2007;13:3311-5.
29. Özgüç H, Yilmazlar T, Yerci Ö, Soylu R, Tümay V, Filiz G, et al. Analysis of prognostic and immunohistochemical factors in gastrointestinal stromal tumors with malignant potential. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:418-29.
30. Lau S, Tam KF, Kam CK, Lui CY, Siu CW, Lam HS, et al. Imaging of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Clin Radiol*. 2004;59:487-98.
31. Rodriguez SA, Faigel DO. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal stromal cell tumors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23:539-43.
32. Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N, Oya M, Akinaga R, Kubokawa M, et al. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol*. 2007;13:2077-82.
33. Varadarajulu S, Fraig M, Schmulewitz, Roberts S, Wildi S, Hawes SH, et al. Comparison of EUS-guided 19-gauge trucut needle biopsy with EUS-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy*. 2004;36:397-401.
34. Vazquez-Sequeiros E, Ginés A, Wiersema MJ. Diagnostic and therapeutic interventional echoendoscopy. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:48-55.
35. Säftoiu A. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for the molecular diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: Shifting treatment options. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008;17:131-3.
36. Down N, Giblen G, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23:111-9.
37. Caramella T, Schmidt S, Chevallier P, Saint Paul M, Bernard JL, Bidoli R, et al. MR features of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Imaging*. 2005;29:251-4.
38. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, Meirion Thomas J, Judson IR, Fisher C, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: Distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology*. 2003;226:527-32.
39. Graves Ponsaing L, Berner Hansen M. Therapeutic procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2007;13:3316-22.
40. Hwang JH, Rulyak SD, Kimmey MB. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology*. 2006;130:2217-28.
41. Chetty R. Small and microscopically detected gastrointestinal stromal tumours: an overview. *Pathology*. 2008;40:9-12.
42. Hsu KH, Yang TM, Shan YS, Lin PW. Tumor size is a major determinant of recurrence in patients with resectable gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg*. 2007;194:148-52.
43. Gunawan B, Bergmann F, Höer J, Langer C, Schumpelick V, Becker H, et al. Biological and clinical significance of cytogenetic abnormalities in low-risk and high-risk gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol*. 2002;33:316-21.

## Bibliografía recomendada

**King M.** The radiology of gastrointestinal stromal tumours. *Cancer Imaging*. 2005;5:150-6.

*Revisión de las características radiológicas en 106 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal malignos en el momento del diagnóstico y en el seguimiento durante el tratamiento con imatinib. Explica la importancia de la tomografía computarizada y de la tomografía por emisión de positrones en el estudio de estos tumores.*

**Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL.** Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2007;369:1731-41.

*Se trata de una revisión que actualiza de forma resumida y acertada las características clínicas, patológicas, epidemiológicas, radiológicas y moleculares de los tumores del estroma gastrointestinal. Además, establece recomendaciones para el tratamiento actual de este grupo de tumores y direcciones futuras.*