



# Tumores estromales gastrointestinales

## Una visión actual

LÁZARO ANTONIO ARANGO MOLANO, MD\*, MARIO SANTACOLOMA OSORIO, MD\*\*,  
CAMILO ANDRÉS URBANO GUZMÁN, MD\*\*\*

*Palabras clave:* tumores estromales gastrointestinales, proteína c-kit, agentes antineoplásicos, inhibidores de quinasa de la proteína.

### Resumen

*Los tumores estromales gastrointestinales son un grupo de neoplasias de baja frecuencia y de reciente diferenciación. Muestran acentuada asociación con la expresión de proteínas que actúan como receptores de la tirosin - kinasa y desempeñan papel importante en su patogénesis. Se consideran de mejor pronóstico que el resto de tumores del tracto gastrointestinal, cuyo riesgo de malignidad se establece con base en el tamaño tumoral y el número de mitosis presentes. El abordaje quirúrgico sigue siendo el estándar de oro para el tratamiento; sin embargo, la aparición de terapias dirigidas con medicamentos como el Imatinib marcan un nuevo paso a favor en el control de la enfermedad.*

### Introducción

El término GIST (gastrointestinal stromal tumor/tumor estromal gastrointestinal) corresponde a un grupo de tumores de origen mesenquimal que hace 20 años eran clasificados como tumores de músculo liso, pero los avances en microscopía electrónica e inmunohistoquímica han permitido su diferenciación<sup>(3, 4)</sup>. Su presentación no es frecuente, cerca del 0,1 al 3% de las neoplasias del tracto gastrointestinal; se registra un promedio de 5.000 casos nuevos por año en Estados Unidos<sup>(4, 13, 11)</sup>. En nuestro país aún no tenemos datos estadísticos de la prevalencia de esta neoplasia.

No hay compromiso específico por sexo y son más frecuentes en la quinta y sexta década de la vida; sólo un 10% de los casos se presenta en menores de 40 años. Aunque el 70% de estos tumores tiene curso benigno y su pronóstico es mejor que otras neoplasias del tracto gastrointestinal, se considera que todos tienen potencial maligno<sup>(1, 4, 8)</sup>. Su localización más frecuente es en el estómago (60-70%), seguido del intestino delgado (20-30%); el 10% restante se reparte entre esófago, colon y recto, aunque también se puede hallar en el omento, mesenterio y retroperitoneo<sup>(7, 11)</sup>.

\* Cirujano general, gastroenterólogo clínicoquirúrgico, coordinador posgrado de Gastroenterología Clínicoquirúrgica, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

\*\* Internista, gastroenterólogo, coordinador posgrado de Gastroenterología Clínica, Universidad de Caldas.

\*\*\* Residente de IV año de la Universidad de Caldas.

Fecha de recibo:  
Fecha de aprobación:

### Expresión genética

Quizás una de las características principales de los tumores estromales es la expresión del KIT que corres-

ponde a una glicoproteína de 145 KDa producto del protooncógeno c-Kit y que hace parte de los receptores de tirosina - kinasa, los cuales se expresan en las células hematopoyéticas, mastocitos, células germinales y células intersticiales de Cajal (figura 1). Estas últimas hacen parte de un grupo de células especializadas que actúan como marcapasos del tracto gastrointestinal y participan en la regulación de la motilidad intestinal y se han relacionado típicamente con esta patología.

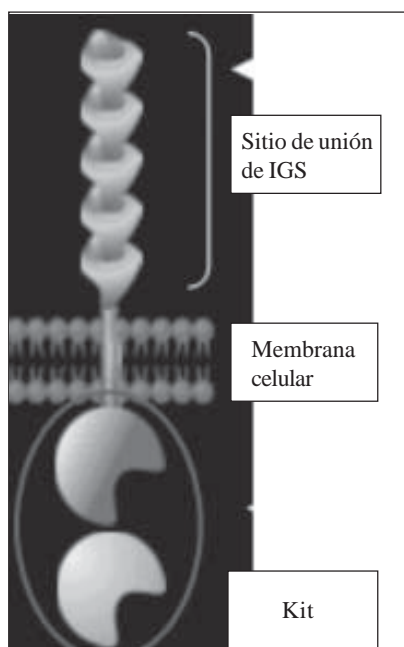


FIGURA 1. Estructura molecular característica de los GIST.

El antígeno c-Kit se expresa en un 95% asociado con GIST, lo que permite su diferenciación y diagnóstico marcando positivo para CD117 en el análisis inmunohistoquímico. Este tipo de proteínas actúa en la activación como señales específicas en la cascada que da origen a la tumorigénesis, participando en la proliferación, adhesión, apoptosis y diferenciación celular.

En el estudio de hibridación genómica comparativa ha sido posible identificar cambios en el ámbito genético, localizados principalmente en el cromosoma 4q11 - q12 y con menos frecuencia en otros cromosomas como: 1p, 8q, 5q, 10q, 15q, 3p, 3q, 9p, 8p.

Adicionalmente los tumores estromales también expresan CD34 la cual es una glicoproteína transmembrana de sialilato que es positiva en 60 - 70% de los GIST <sup>(20)</sup>.

## Histología

Se han descrito macroscópicamente como tumores bien delimitados, nodulares, lobulados, blandos en su consistencia y con frecuencia localizados en áreas quísticas. Al corte se observa color rosado claro o amarillo <sup>(1)</sup>.

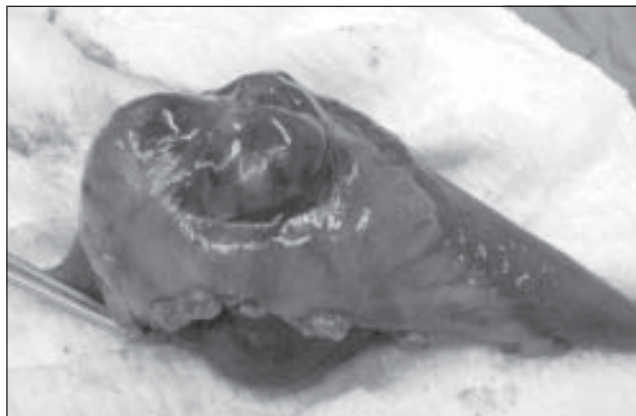


FIGURA 2. Caso típico de GIST, en una mujer de 57 años con tumor de la pared del intestino delgado e invasión del mesoadyacente. Se observa masa sólida parecida a un leiomioma y algunos quistes periféricos.

Al microscopio se identifican tres tipos básicos de células: 1. Células fusiformes (60%) (figura 3); 2. Células epitelioides (40%), y 3. Mixtas (10%) (tabla 1). El subtipo sarcomatoso tanto para células fusiformes como epitelioides se considera como el de peor pronóstico <sup>(1)</sup>. Entre las características histológicas asociadas con malignidad se encuentran atipia nuclear, celularidad marcada, morfología mixta, tasa mitótica por encima de 5 por 50 campos de alto poder, invasión de la mucosa y necrosis <sup>(8)</sup>.

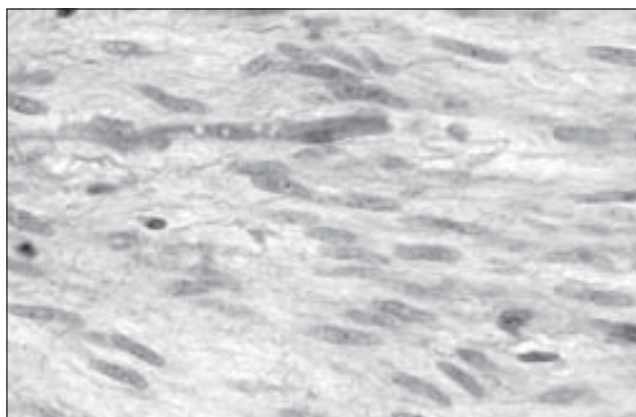


FIGURA 3. Tipo fusiforme de GIST.

En la tinción para inmunohistoquímica marca positivo para CD117 y CD34; es poco frecuente que sea positivo para desmina, actina para músculo liso y proteína S 100 <sup>(1)</sup>.

TABLA 1  
*Subtipos celulares presentes en tumores estromales*

Subtipos de células fusiformes	Subtipos de células epitelioides
Esclerosante	Esclerosante
Hiper celular	Hiper celular
Empalizada	No cohesivo
Sarcomatoide	Sarcomatoide

### Presentación clínica

Con frecuencia los pacientes son asintomáticos más cuando el tumor tiene menos de 2 cm; se encuentra como hallazgo incidental en de una exploración quirúrgica o en exámenes imaginológicos por otra causa, esta situación se identifica hasta en 30% de los casos <sup>(7)</sup>. El síntoma de mayor presentación es el sangrado digestivo (50%), seguido del dolor o malestar abdominal. Es claro que las manifestaciones encontradas dependerán de la localización específica del tumor, entre los síntomas más comunes se pueden presentar: náuseas, vómitos, pérdida de peso y disfagia. La obstrucción intestinal está asociada con tumores localizados en el intestino delgado aunque su frecuencia es baja <sup>(1)</sup>.

En un porcentaje muy variable que oscila entre 15 y 50% al momento del diagnóstico se puede encontrar enfermedad metastásica, especialmente en hígado y peritoneo, seguidos de retroperitoneo, pulmón, tejido celular subcutáneo, pleura y hueso <sup>(1, 4)</sup>.

Los tumores estromales también se han asociado con la neurofibromatosis tipo I y con la tríada de Carney consistente en tumor estromal gastrointestinal, paraganglioma multicéntrico extraadrenal y condroma pulmonar; esta asociación tiene buen pronóstico con una supervivencia a 20 años de 80% <sup>(13, 3, 20)</sup>.

### Factores pronósticos

Los tumores localizados en el esófago tienen mejor pronóstico que los observados en el intestino delgado <sup>(8)</sup>. El índice de recurrencia es alto según lo muestra el seguimiento a largo plazo, cercano al 90%. Generalmente se presentan dentro de los dos primeros años después de la intervención con un tiempo promedio de aparición de 18 meses; sin embargo, es posible encontrar recurrencia hasta 20 años después <sup>(13, 17)</sup>.

Se han estudiado diferentes variables con el propósito de identificar la asociación con malignidad y que a la vez sean de utilidad para valorar el riesgo y el pronóstico. Se ha establecido que el tamaño del tumor y el número de mitosis son los dos elementos más relevantes. Estos parámetros definidos por el National Institute of Health (NIH) de Estados Unidos en su convención de abril de 2001 permiten categorizar los tumores dentro de un grupo de riesgo determinado <sup>(7)</sup> (tabla 2).

En términos generales la supervivencia a cinco años es 85% cuando la malignidad es de bajo grado, descendiendo hasta 55% cuando es de alto grado <sup>(20)</sup>.

TABLA 2  
*Clasificación de riesgo para GIST según NIH/2001*

Riesgo	Tamaño del tumor en cm	Actividad mitótica x 50 campos de alto poder
Muy bajo	< 2	< 5 mitosis
Bajo	2 - 5	< 5 mitosis
Intermedio	< 5 5 - 10	6 - 10 mitosis < 5 mitosis
Alto	> 5 > 10 cualquier tamaño	> 5 mitosis Cualquiera > 10 mitosis

### Imaginología

*Endoscopia:* Se observa como una protrusión blanda en el lumen gastrointestinal con una superficie mucosa

de aspecto normal, ya que su crecimiento es de predominio extraluminal. En pocas ocasiones son umbilicados o ulcerados <sup>(14)</sup>.

**TAC:** Es una herramienta diagnóstica muy útil y para determinar la extensión de la lesión que permita hacer un plan quirúrgico. Se visualiza como una masa extraluminal, bien circunscrita con densidad de tejidos blandos y con centro necrótico <sup>(4)</sup>. La presencia de calcificaciones, ulceración, necrosis, áreas quísticas y fístulas se asocian con malignidad <sup>(7)</sup> (figura 4).

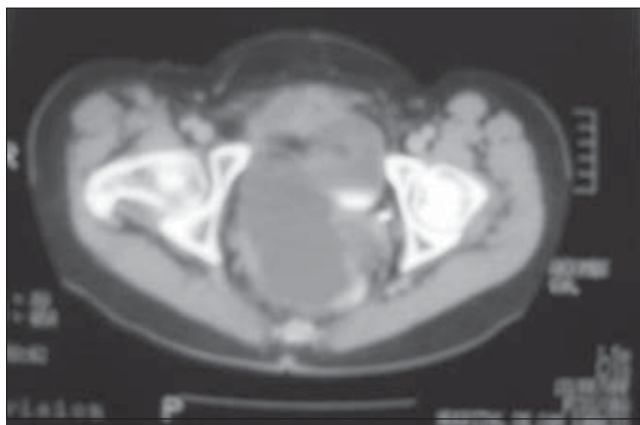


FIGURA 4. TAC de una de nuestras pacientes con masa pélvica que se confunde con asa dilatada de intestino delgado. Consultó por sangrado digestivo y signos de oclusión intestinal intermitente.

La reciente aparición de la reconstrucción en tercera dimensión permite obtener mejores imágenes que determinan el origen del tumor con mayor seguridad <sup>(12, 19)</sup>.

**Endosonografía:** En el estudio endosonográfico las lesiones se observan de forma ovoide e hipocogénicas. La presencia de: espacios quísticos, bordes extraluminales irregulares y focos ecogénicos en su interior dan una sensibilidad de 80 a 100% para definir malignidad si se presentan juntas estas tres características <sup>(7)</sup>. Adicionalmente se pueden obtener biopsias que hasta en 75% son de óptima calidad para confirmar el diagnóstico <sup>(14)</sup>.

**PET:** Los GIST son tumores metabólicamente muy activos que captan con facilidad la 18-

fluorodesoxiglucosa, usada para estadiaje de la enfermedad inicial, para identificar la presencia de metástasis y también como medio de control de la respuesta o resistencia al Imatinib.

## Tratamiento

### Cirugía

La cirugía se considera el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad resecable sin presencia de metástasis <sup>(10, 13)</sup>. El compromiso de órganos adyacentes requerirá la realización de una resección en bloque para obtener márgenes libres de enfermedad. La linfadenectomía no está indicada por el bajo porcentaje de extensión hacia los ganglios linfáticos.

Uno de los puntos críticos es evitar la ruptura del tumor dentro del acto quirúrgico ya que aumenta el riesgo de recurrencia en forma significativa.

Diferentes grupos como el de Kimata y cols., Walsh y cols. y Pross y cols. han iniciado con el abordaje por vía laparoscópica con resultados satisfactorios hasta el momento <sup>(15)</sup>.

La resección quirúrgica de metástasis en el hígado aún es controvertido; en lesiones únicas se han obtenido buenos resultados con tasas de supervivencia de 90% a un año y de 58% a tres años <sup>(7)</sup>.

### Radioterapia y quimioterapia convencional

Tanto la radioterapia como la quimioterapia han tenido un papel muy limitado en la terapéutica de los tumores estromales; el uso de fármacos como la doxorrubicina y la ifosfamida no han mostrado mayor beneficio.

La quimioembolización con polyvinyl, cisplatino y vinblastina se ha utilizado en presencia de metástasis hepáticas con respuesta del 70%; constituye una opción de segunda línea para pacientes con resistencia al Imatinib <sup>(13)</sup>.

## Terapia dirigida / Imatinib

Es un poderoso y relativamente selectivo inhibidor competitivo de los receptores de tirosina - kinasa y del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Este medicamento se ha consolidado como uno de los avances más importantes en los últimos años en el tratamiento de la enfermedad metastásica, irresecable o recurrente en GIST<sup>(5)</sup>. Tiene buena absorción oral y debe ser tomado con los alimentos, preferiblemente en la mañana; su vida media es de 12 a 16 horas por lo que

su administración es una vez por día en dosis de 400 a 800 mg/día, su metabolismo se hace en el hígado y es excretado por las heces<sup>(8)</sup>.

La toxicidad y efectos colaterales están directamente asociados con la dosis suministrada, en especial: náuseas, calambres, diarrea, fatiga, anemia, dermatitis y neutropenia.

Su papel como terapia adyuvante en pacientes clasificados como de riesgo intermedio y alto todavía requiere más estudios que validen su utilización.

---

### Abstract

*Gastrointestinal stromal tumors are a rare group of neoplasms, recently described. They are strongly associated with expression of proteins that acts as tyrosine-kinase receptors (KIT) extremely important in cancer pathogenesis. Gastrointestinal stromal tumors have a better prognosis in comparison with other tumors, and its risk of malignancy is related with tumor size and mitoses number. Surgical approach is the standard treatment, but some antineoplastic agents as imatinib, when associated as adjuvant therapy, have shown a better disease control.*

*Key words: gastrointestinal stromal tumors, proto-oncogen protein c-kit, antineoplastic agents, protein kinase inhibitors.*

---

### Referencias

1. MIETTINEN M. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long term follow up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52-68.
2. ANDERSSON J, SIHTO H, *et al.* NF1 - Associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic and genotypic characteristics. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1170-1176.
3. LI A, LOWERY N, HERRERA G. Gastrointestinal stromal tumors: current concepts and controversies. *Pathology* 2002; 7: 226-233.
4. GUY JCB, MOHAMMED B, *et al.* Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution imagin features and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003; 527-532.
5. LANGER CG, SCHULER P, *et al.* Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003; 90: 332-339.
6. ERNEST MF, RODENHUIS S, VAN C. First experiences with the use of imatinib in gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: A3-A4.
7. SAUND MS, DEMETRI G, Ashley S. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 89-94.
8. CONNOLY EM, GAFFNEY E, REYNOLDS JV. Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003; 90: 1178-1186.
9. MADEIROS F, CORLESS C, DUENSIN A, *et al.* KIT- negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 889-894.
10. SHEE-CHAN L, MING-JER H, *et al.* Clinical manifestations and prognostic factors in patients with gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2809-2811.
11. MARJAN M, VERA T, IVAN B. Gastrointestinal stromal tumors: a review and considerations on histogenesis and differential diagnosis. *Arch Oncol* 2004; Suplemento 1.
12. KIM HC, LEE JM, *et al.* Imaging of gastrointestinal stromal tumors. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 596-604.
13. LALA A, JETHWA P, BRAMHALL SR, *et al.* Role of surgical resection in management of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Br J Surg* 2003; 90 (suplemento 1): 123.
14. GINA D'AMATO, DEJKA S, *et al.* Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005; 12: 44-56.
15. Nickl N J. Gastrointestinal stromal tumors: new progress, new questions. 2004; 20: 482-487.

16. WILKINSON M, FULHAM MJ, FDG PET imaging of metastatic gastrointestinal stromal tumor. Clin Nucl Med 2003; 28: 780-781.
17. YAN H, MARCHETTINI P, ACHERMAN Y, *et al.* Prognostic assessment of gastrointestinal stromal tumor. Am J Clin Oncol 2003; 26: 221-228.
18. BLAIR S, AL-REFAIE W, WANG RJ. Gastrointestinal stromal tumors express ras oncogene: a potencial role for diagnosis and treatment. Arch Surg 2005; 140: 543-548.
19. OYANELES, O'BRIEN, PIZARRO, *et al.* Tumor estromal gastrointestinal (GIST): formas de presentación. Rev Chil Radiol 2005; 11: 13-18.
20. SANTOS, LOMBO, SÁNCHEZ, Tumores estromales gástricos. Presentación de dos casos, Rev Colomb Gastroenterol 2004; 19.

Correspondencia:  
Lázaro Antonio Arango Molano, MD.  
Correo electrónico: lacla@epm.net.co.  
Manizales, Colombia.



## Asociación Colombiana de Cirugía

Sitio en la Red: [www.ascolcirugia.org](http://www.ascolcirugia.org)

*E-mail:* [ascolcirugia@etb.net.co](mailto:ascolcirugia@etb.net.co)

## Revista Colombiana de Cirugía

Sitio en la Red: [www.encolombia.com/rcirugia.htm](http://www.encolombia.com/rcirugia.htm)

[www.imbiomed.com/index3.html](http://www.imbiomed.com/index3.html)