

# TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

**Tipo:** Presentación Electrónica Educativa

**Autores:** Carmen Martínez Huertas, Ana Milena Muñoz, Virginia Jimenez Coronel, Macarena Eisman Hidalgo, Inmaculada C. Valero Rosa, M<sup>o</sup> Antonia Garrido Collado

## Objetivos Docentes

Revisar las características radiológicas de los tumores GIST, así como los criterios a tener en cuenta en la evaluación de la respuesta al tratamiento mediante tomografía computarizada.

## Revisión del tema

### • INTRODUCCIÓN:

Los tumores del estroma gastrointestinal o tumores GIST, derivan de las células intersticiales de Cajal, presentes en el plexo mientérico y reguladoras de la motilidad intestinal; Constituyen los tumores mesenquimatosos más comunes del tracto gastrointestinal y su origen radica en una mutación en el gen cKIT (CD117), que codifica un receptor transmembrana de la tirosín quinasa, expresado por estas células. Todo esto explica que en casos avanzados se haya demostrado eficacia en la combinación de tratamiento quirúrgico con las terapias con inhibidores competitivos del receptor de la tirosín quinasa como el Imatinib ([figura 1](#)), resultando en una notable mejora de la respuesta al tratamiento y supervivencia a largo plazo. Aproximadamente un 7% de los pacientes con GIST presentan mutaciones en otro receptor de la tirosín quinasa, el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas alfa (PDGFRA), los cuales responden peor al tratamiento con Imatinib.

Se trata de tumores con un comportamiento biológico incierto, por lo que se prefiere hablar de bajo, intermedio o alto riesgo, más que de benignos o malignos, considerando los tumores de menos de 2 cm como bajo riesgo de recurrencia.

Estos tumores pueden aparecer en cualquier lugar del tracto gastrointestinal, pero su localización más frecuente es el estómago o el intestino delgado ([figuras 2 y 3](#)).

Su forma de presentación característica es una masa grande, exofítica e hipervascular ([figura 4](#)).

La TC constituye la principal técnica de imagen en su diagnóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento, quedando la resonancia magnética reservada para la planificación quirúrgica en casos de GIST rectales, lesiones hepáticas indeterminadas en TC o pacientes con contraindicaciones para la realización de la TC.

- **HALLAZGOS EN LAS FORMAS DE PRESENTACIÓN INICIALES:**

Los tumores GIST pueden aparecer en cualquier lugar del tracto gastrointestinal, incluyendo esófago, estómago, intestino delgado y colon, e incluso pueden tener localización extravisceral como mesenterio, omento o retroperitoneo; sin embargo la localización más frecuente es el estómago (70%) ([figura 5](#)) ([figura 6](#)). seguido del intestino delgado, anorrecto, colon y esófago. En el estómago el sitio más común de aparición es el cuerpo, seguido del fundus y antro.

Estos tumores se evalúan por el riesgo de progresión tumoral en base a su índice mitótico, tamaño y localización. El hecho de que se origine en el estómago se considera un factor pronóstico favorable y los tumores inferiores a 2cm tienen un potencial maligno muy bajo.

Las manifestaciones clínicas dependen fundamentalmente del tamaño y localización, siendo la clínica muy inespecífica en la mayoría de los casos, como saciedad precoz, hinchazón, dispepsia o dolor abdominal. En los casos de lesiones ulceradas pueden manifestarse con síntomas de sangrado intestinal incluyendo hematemesis ([figura 7](#)), melenas y anemia. Ésta clínica junto con su crecimiento exofítico, hace que en algunos casos los pacientes permanezcan asintomáticos y el tumor no se detecte hasta estadios avanzados, llegando a presentarse como una masa palpable.

La TC constituye la técnica de elección en su diagnóstico y seguimiento, y los hallazgos radiológicos varían en función del tamaño y la agresividad tumoral en el momento de diagnóstico.

- Los GIST primarios típicamente son masas grandes e hipervasculares, pudiendo observar vasos en el interior de los mismos; presentan realce tras la administración de contraste y un aspecto heterogéneo debido a áreas de necrosis, hemorragia o degeneración quística. Es frecuente también la ulceración y fistulización a la luz intestinal, mientras que la obstrucción intestinal es infrecuente. Aproximadamente el 50% de los tumores mayores de 2cm desarrollan úlceras focales mucosas debido a necrosis, dando lugar al signo del "ojo de buey". Las calcificaciones son infrecuentes. Estas masas normalmente desplazan vasos y órganos vecinos, aunque en estadios avanzados pueden llegar a invadirlos. En ocasiones puede ser difícil identificar su origen debido a su gran tamaño y localización extraluminal ([figuras 8 y 9](#)).
- Los GIST de pequeño tamaño pueden ser endoluminales y polipoideos con márgenes bien delimitados, tienen un aspecto mucho más homogéneo y pueden detectarse como un hallazgo incidental en TC o endoscopia.

Casi el 50% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico ([figura 10](#)). Los principales sitios de metástasis son el hígado, vía hematogena y el peritoneo por diseminación directa pero pueden aparecer también en tejidos blandos, pulmones y pleura. Las características de las metástasis en la TC son similares a las del tumor primario: masas con realce y aspecto heterogéneo por necrosis, hemorragia o degeneración quística. Es importante recordar que al igual que los GIST primarios las metástasis son hipervasculares y como tales pueden pasar desapercibidas en la TC con contraste en fase portal. A diferencia de los adenocarcinomas gastrointestinales, los tumores GIST no afectan a los ganglios linfáticos.

- **EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IMATINIB:**

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento con Imatinib hay que tener en cuenta que desde estadios tempranos post-tratamiento se producen una serie de cambios en las características internas del tumor que se traducen en modificaciones en la atenuación, nodularidad y/o número de vasos del mismo.

En la TC con contraste la respuesta a Imatinib se caracteriza por una transición tumoral rápida de un patrón hiperatenuante y heterogéneo, a uno hipoatenuante y homogéneo, con desaparición de los nódulos con realce y una disminución de los vasos tumorales. La atenuación tumoral desciende significativamente debido al desarrollo de una degeneración mixoide y en ocasiones hemorragia y necrosis.

El descenso en la atenuación tumoral se observa aproximadamente al mes de comienzo del tratamiento, sin embargo en la mayoría de los GIST respondedores puede verse hasta en el quinto día post-tratamiento.

Durante el tratamiento con Imatinib, normalmente se produce también una disminución en el tamaño tumoral, que puede ser mínima al principio; sin embargo éstos mismos cambios en las características internas del tumor citados previamente, pueden provocar de manera paradójica un aumento en el tamaño del mismo, sin que esto implique progresión tumoral. De éste modo, una disminución generalizada de la atenuación tumoral y un aumento de tamaño del mismo, no debe considerarse progresión.

Por todo ello es importante resaltar que cambios en el tamaño del tumor de forma aislada, no necesariamente reflejan respuesta ni progresión tumoral, por lo que si quisiéramos aplicar en estos casos los criterios RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) para evaluar respuesta al tratamiento, estaríamos cometiendo un error, por lo que se establecieron otros criterios de respuesta al tratamiento, los Choi ([figura 11](#)).

- **CRITERIOS CHOI:**

Los criterios de respuesta Choi para los tumores GIST se basan en que la atenuación tumoral en TC medida en Unidades Hounsfield, constituye una herramienta adicional en la evaluación de la respuesta al tratamiento con Imatinib.

El PET ha demostrado tener una alta sensibilidad en la detección de respuesta precoz y ser de utilidad en la predicción de respuesta a largo plazo del tratamiento con Imatinib en pacientes con GIST metastásico, y existe una buena correlación entre la respuesta basada en el volumen tumoral y la atenuación mediante TC, y el SUV máximo en el PET.

Como la disponibilidad del PET es aún muy limitada, para conseguir una mejor evaluación de la respuesta al tratamiento con TC, la respuesta parcial se definió como el descenso en el tumor inicial de SUV en FDG-PET  $< 70\%$  o un SUV máximo  $< 2,5$ . Entre los pacientes en los que se vio respuesta al tratamiento en FDG-PET, el 97% presentaba una disminución en el volumen tumoral de al menos un 10% o un descenso en la atenuación tumoral de al menos un 15%, después de 8 semanas de tratamiento con Imatinib.

En base a estos resultados se establecieron los nuevos **criterios Choi** que combinan cambios en la atenuación y el tamaño tumoral, de modo que para hablar de respuesta parcial debe existir un descenso en la atenuación de al menos un 15% en las unidades Hounsfield y un descenso del tamaño tumoral mayor del 10% ([figura 12](#), [13](#) y [14](#)).

A diferencia de los criterios RECIST, la progresión de enfermedad se definió como un aumento de al menos un 10% del volumen tumoral, si no se cumplen los criterios de respuesta parcial en función de la atenuación.

La aparición de un nódulo con realce en el tumor tratado indica recurrencia independientemente de los cambios en su tamaño.

Estos criterios modificados han probado ser muy útiles en la diferenciación de pacientes respondedores, de no respondedores y constituyen un excelente indicador pronóstico en términos de progresión libre de enfermedad.

Antes de la introducción de los criterios Choi, la recurrencia o progresión se diagnosticaba basándose en el tamaño tumoral y la identificación de nuevas lesiones locales o a distancia. En los GIST un aumento en el tamaño tumoral es aun importante, sin embargo es importante saber que puede existir recurrencia en el tumor tratado sin cambios en el volumen tumoral.

De éste modo el PET quedaría reservado para cuando los hallazgos en TC sean contradictorios con la clínica o no concluyentes, y en caso de que éste no esté disponible la alternativa puede ser un seguimiento a corto plazo.

- **SEGUIMIENTO**

Aunque la resección quirúrgica es el tratamiento de elección para los GIST primarios, en la mayoría de los pacientes tratados solo con cirugía aparecen recurrencias, incluso después de una resección completa con márgenes libres. El tiempo medio de recurrencia tras la resección es de aproximadamente dos años. Las recurrencias ocurren típicamente en hígado o peritoneo. Los criterios tradicionales de progresión incluyen el aumento en el tamaño tumoral, desarrollo de nuevas lesiones en el lugar de la enfermedad previa y desarrollo de metástasis; Todos estos siguen siendo útiles en la monitorización tumores GIST. La aparición de nódulos con realce en el tumor tratado hipotenuante independientemente de los cambios en el tamaño tumoral se considera recurrencia.

Se ha propuesto que el desarrollo de resistencia a Imatinib como responsable de la recurrencia y se establece que los GIST recurrentes deben ser considerados como enfermedad metastásica. Es fundamental identificar las recurrencias tan pronto como sea posible, para plantear tratamiento local como ablación o nueva resección local.

- **EFFECTOS ADVERSOS DEL IMATINIB:**

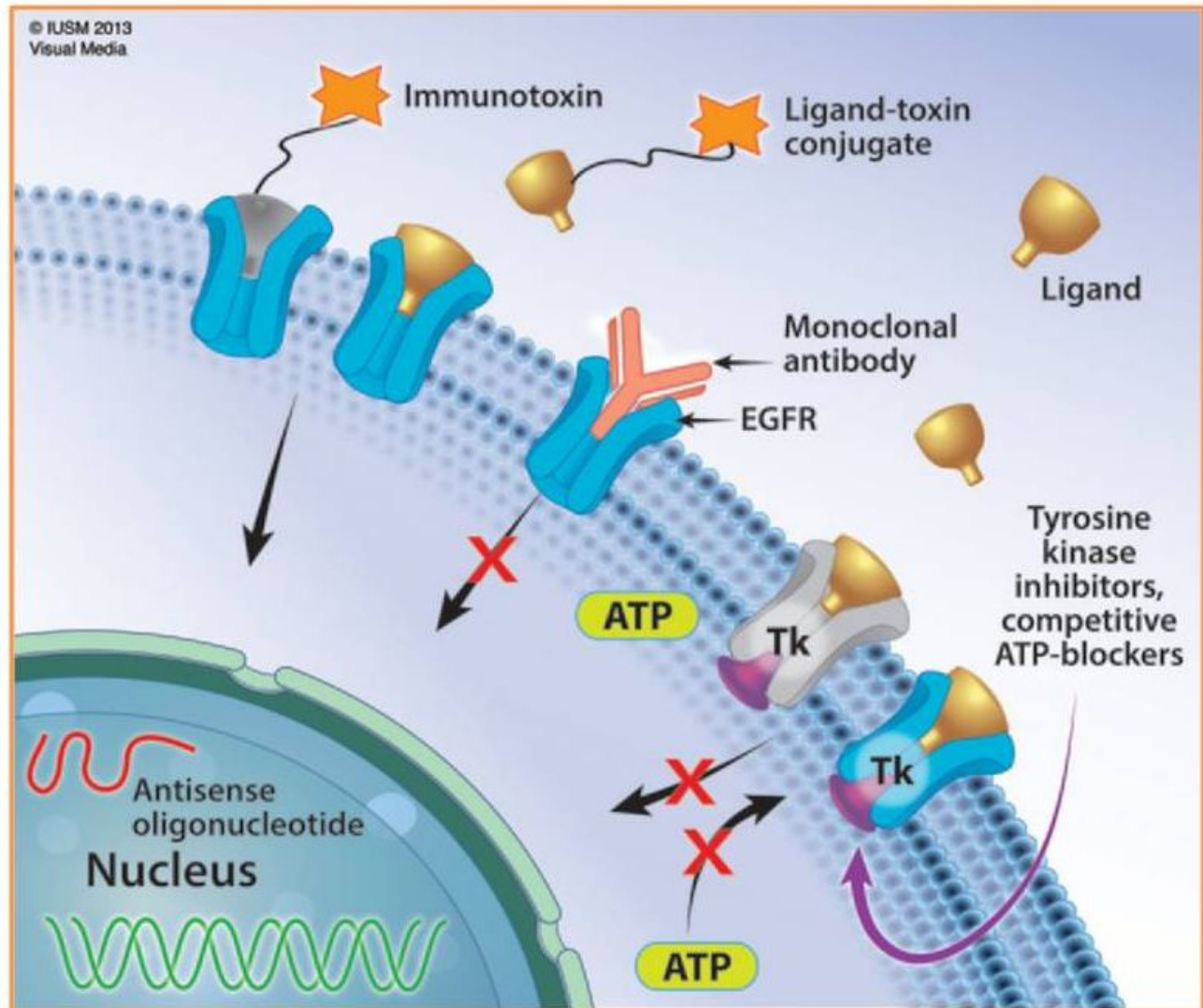
Los principales efectos adversos del Imatinib son la sobrecarga de líquidos y la hemorragia. El tratamiento puede producir diarrea, náuseas, fatiga, calambres musculares, dolor abdominal y rash cutáneo. La sobrecarga de líquidos puede manifestarse como ascitis, derrame pleural o pericárdico con extenso edema subcutáneo; de este modo la presencia de ascitis en la TC no debe interpretarse como enfermedad peritoneal cuando la enfermedad es estable o resuelta.

Aunque los efectos adversos son leves, en aproximadamente un 5% de los pacientes con tumores grandes, puede ocurrir una hemorragia intratumoral, que puede llegar a requerir intervención quirúrgica. Esta puede producir un aumento de volumen y la atenuación tumoral, simulando progresión. Durante las primeras 4-8 semanas de tratamiento es fundamental la observación cuidadosa para detectar posibles descensos en los niveles de hemoglobina.

- **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

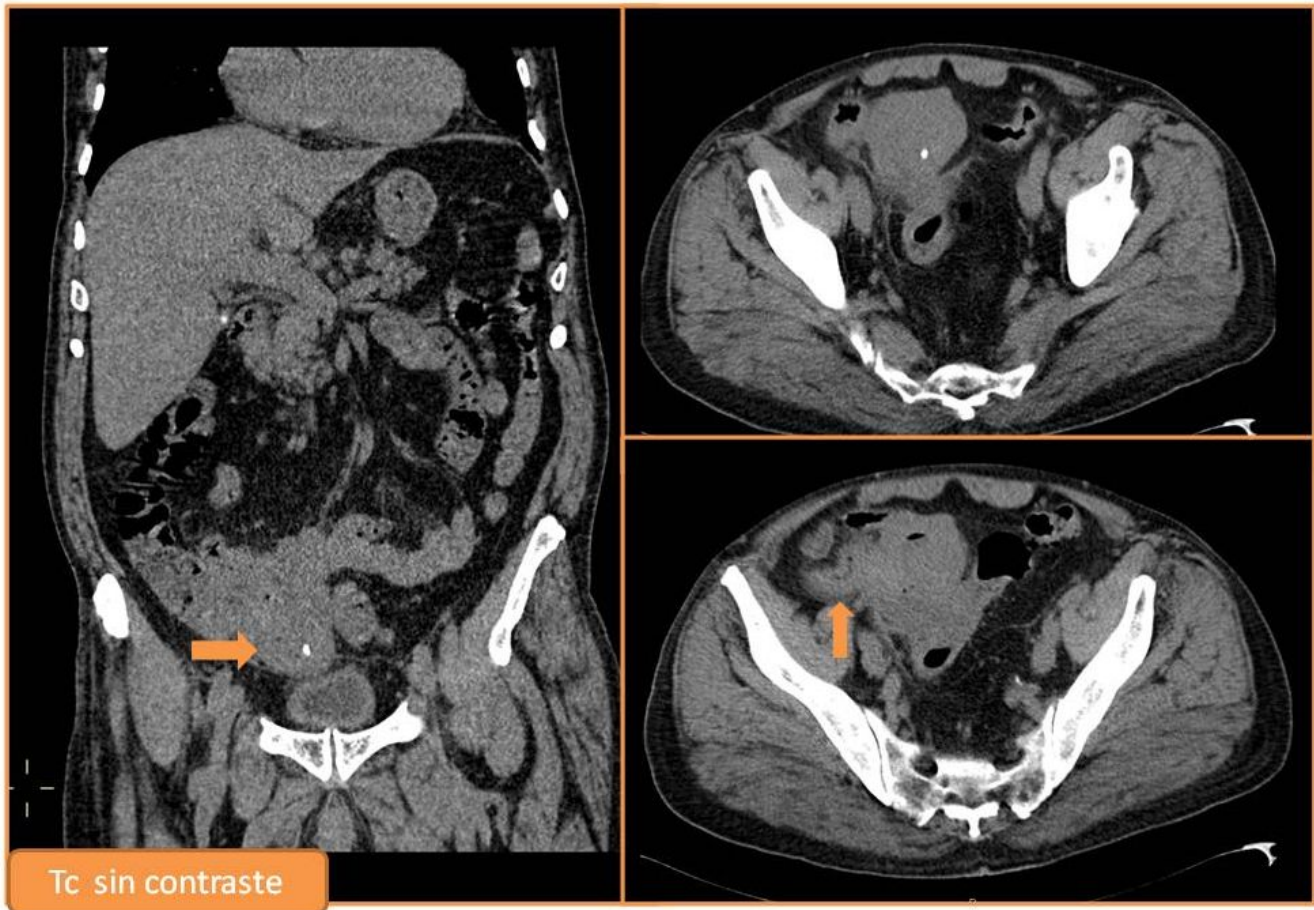
1. Schwannoma
2. Leiomiomas, más frecuentes en esófago.
3. Leiomiosarcoma
4. Tumores carcinoides, sobre todo en lesiones pequeñas.
5. Adenocarcinoma gástrico o linfoma: A veces pueden demostrar crecimiento intramural y simular el aspecto de un GIST, pero asocian adenopatías.
6. Metástasis gástricas (de melanoma o cáncer de mama): Normalmente son submucosas y pueden manifestarse con el "signo del ojo de buey" pero suelen ser múltiples.

Imágenes en esta sección:

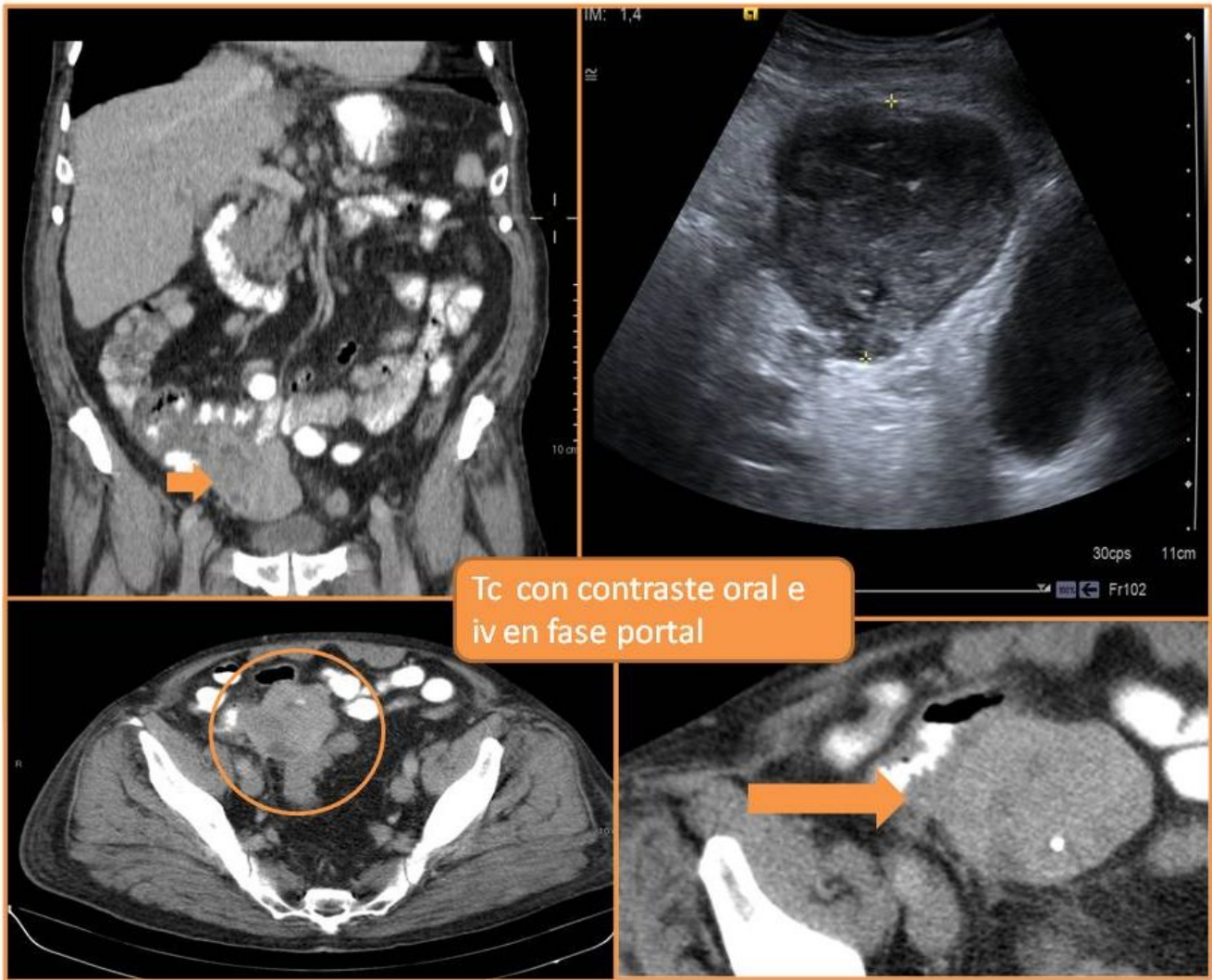


**Fig. 1:** Mecanismo de acción del Imatinib, inhibidor competitivo del receptor de la tirosín quinasa.

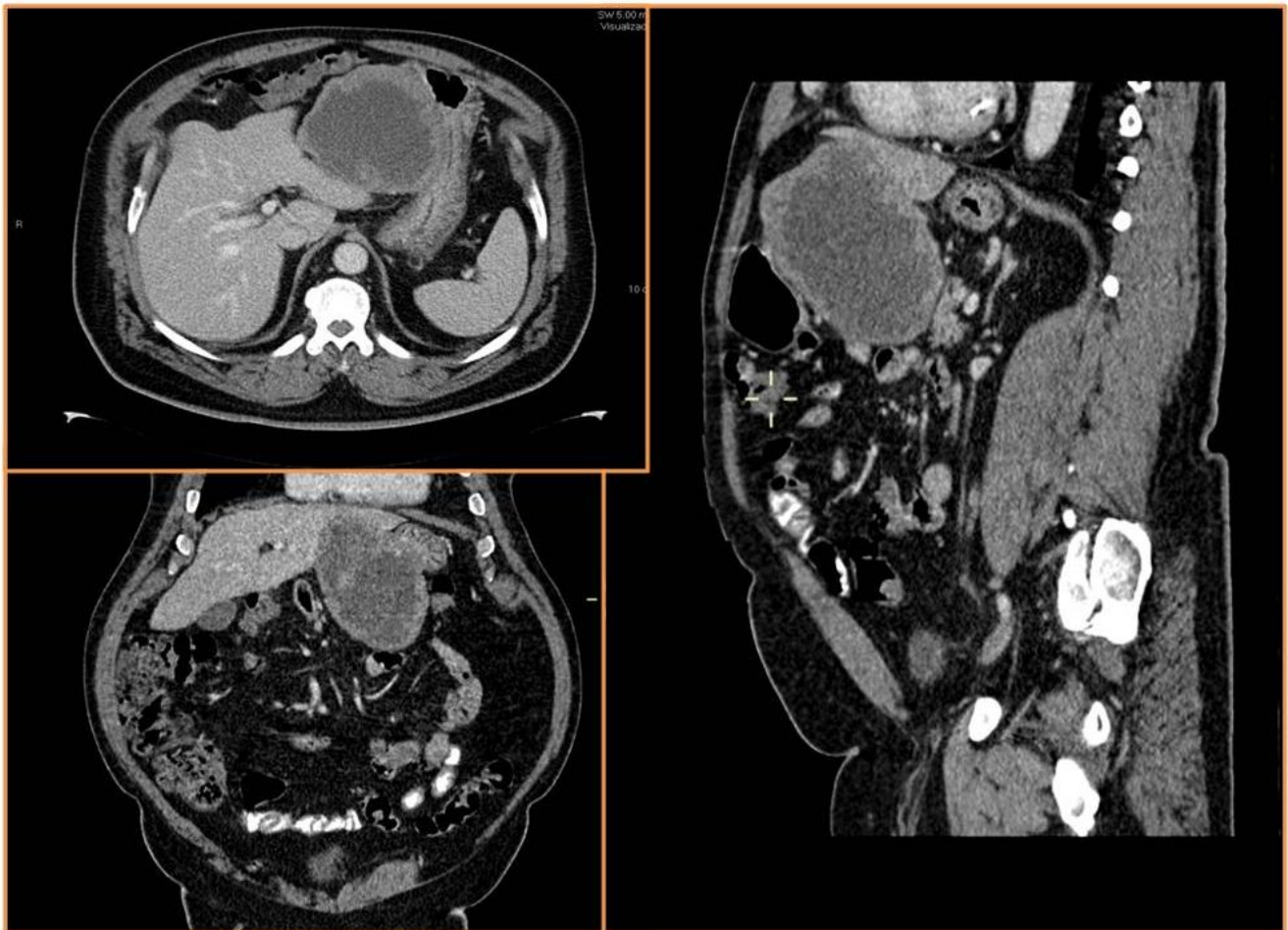




**Fig. 2:** TC sin contraste intravenoso. Tumor GIST de ileon terminal. Lesión de baja atenuación con una calcificación grosera en su interior, situada en pelvis derecha, a nivel supravesical, que parece estar en contacto con el ileon terminal.

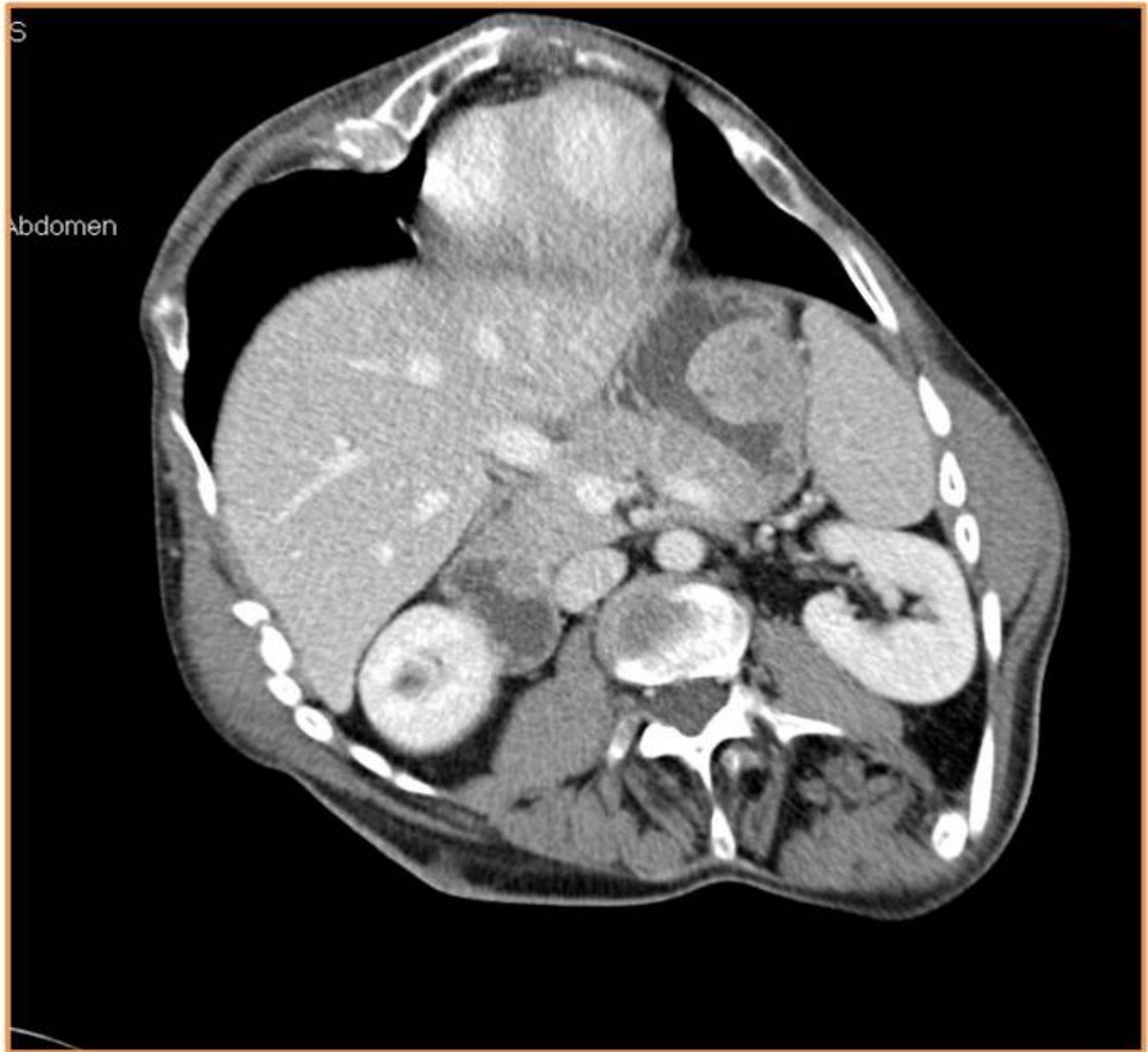


**Fig. 3:** Ecografía: Masa sólida de ecogenicidad heterogénea en íntimo contacto con ileon terminal. TC con contrastes oral e intravenoso: La masa presenta captación heterogénea de material de contraste.

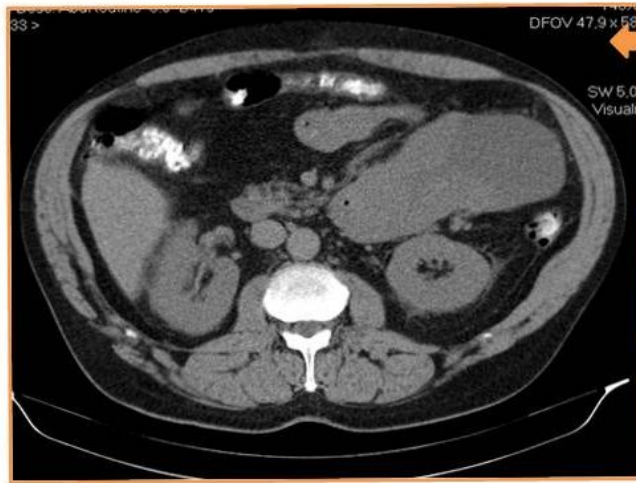


**Fig. 4:** GIST gástrico, de localizació subserso. Gran lesió heterogènea, en íntimo contacte amb la curvatura menor de l'estómac, al que desplaça, amb captació heterogènea de contrast.

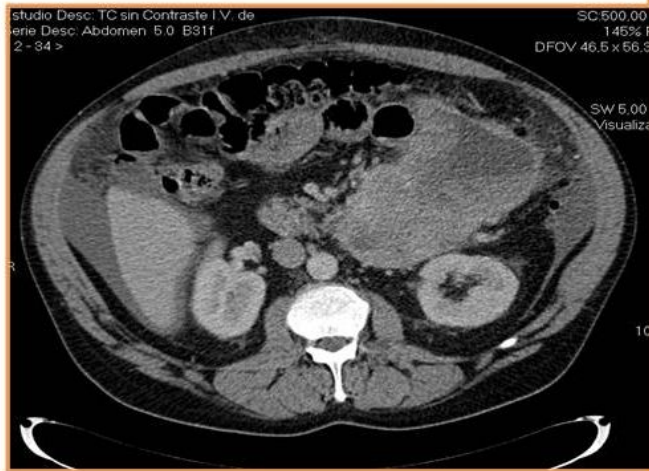




**Fig. 5:** GIST Gástrico, en paciente con severa cifoescoliosis en relación con neurofibromatosis. Lesión situada en cara anterior del inicio de cuerpo gástrico, captante, discretamente heterogénea (posible necrosis parcial) que depende de pared la y crece hacia luz.



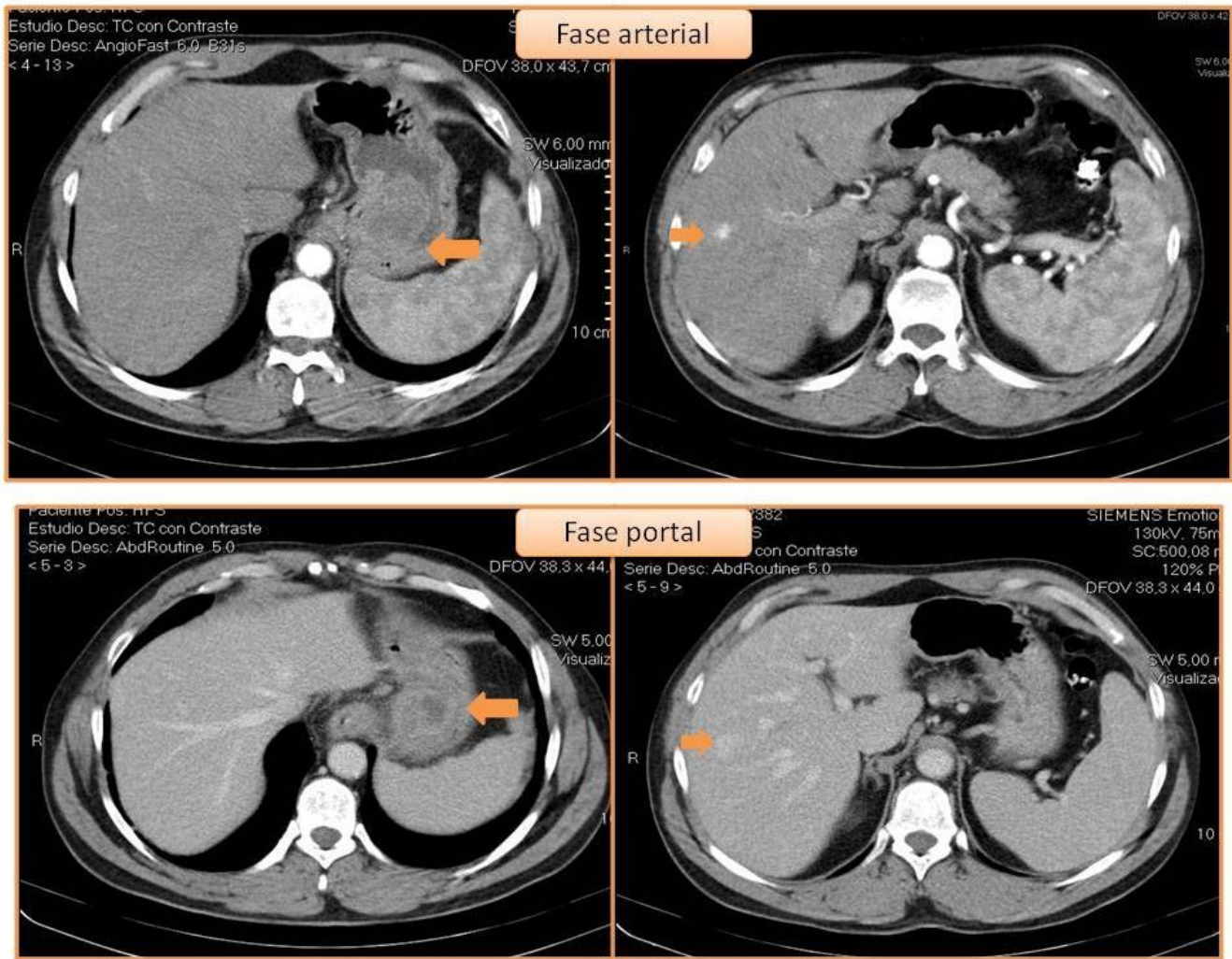
TC sin contraste intravenoso



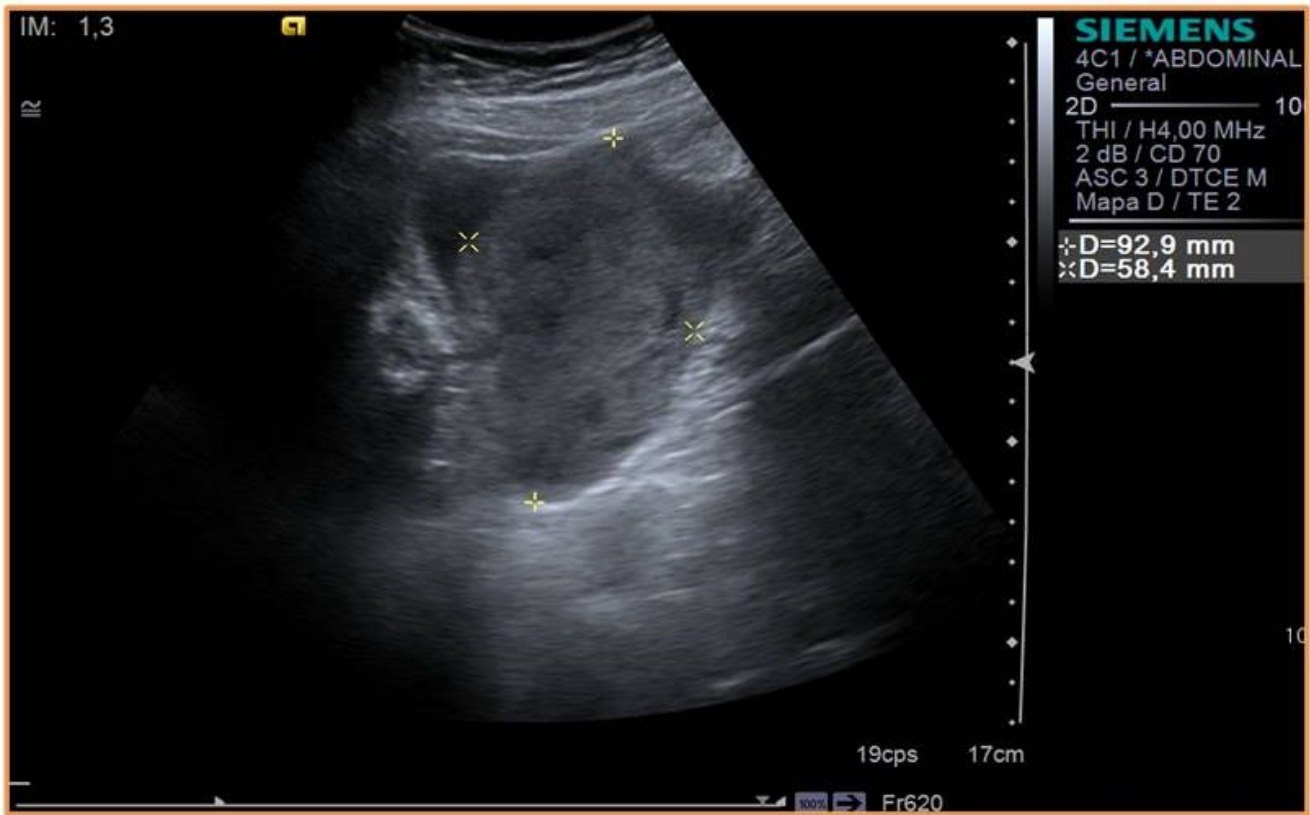
TC con contraste intravenoso en fase arterial



**Fig. 6:** Paciente con distensión, dolor abdominal y vómitos postprandiales. GIST DUODENO. Gran masa en contacto con asas de intestino delgado medio, con captación heterogénea de contraste y áreas hipocaptantes en relación con zonas de necrosis, y engrosamiento parietal de algunas asas intestinales adyacentes.

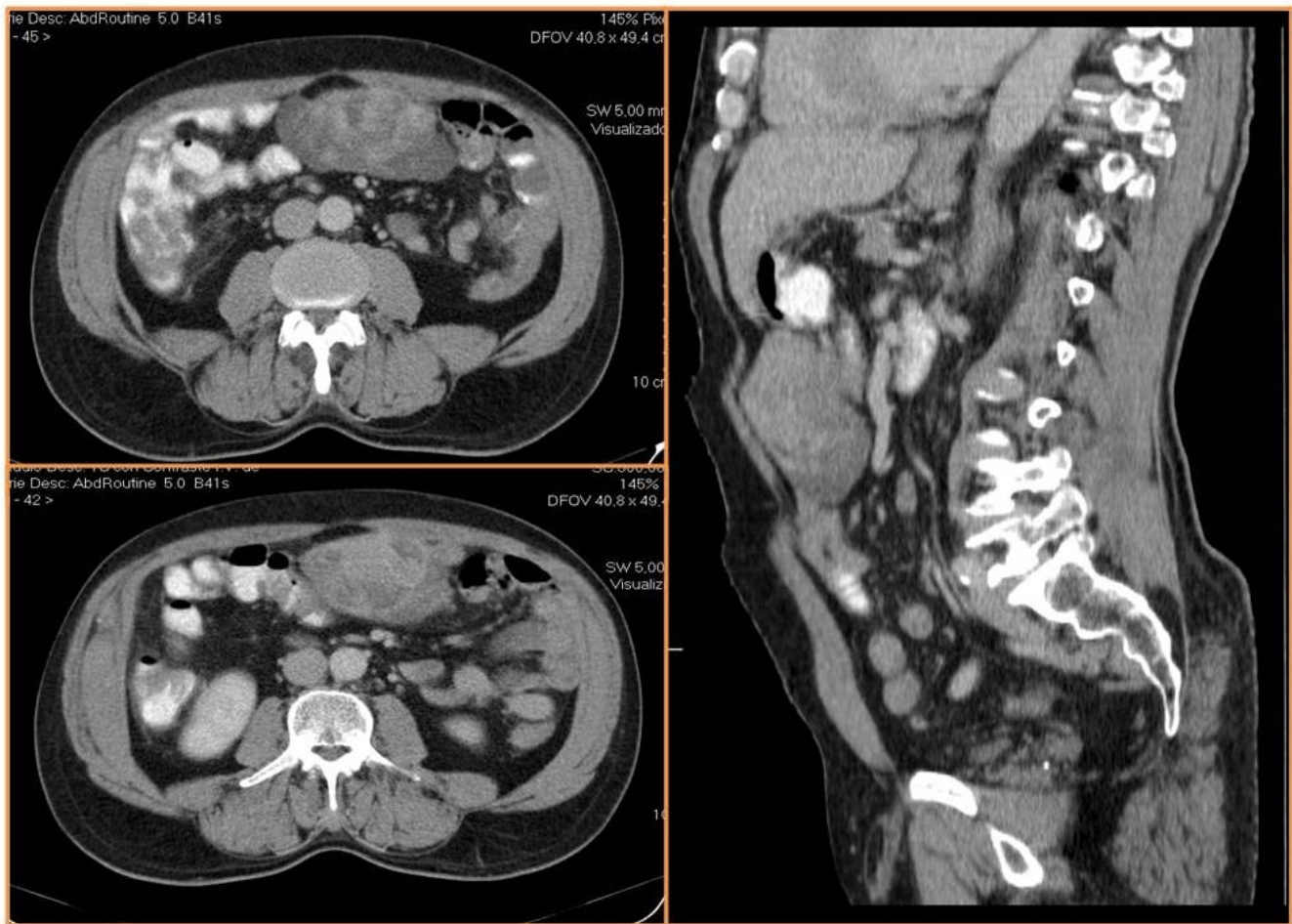


**Fig. 7:** Paciente en estudio por hemorragia digestiva alta, en el que se encuentra lesión gástrica subcardial, mal delimitada, predominantemente hipocaptante, con necrosis central y ulceración de la pared gástrica. GIST gástrico. Se observa además lesión hepática en segmento V, hipercaptante en fase arterial, que resultó ser un hemangioma.

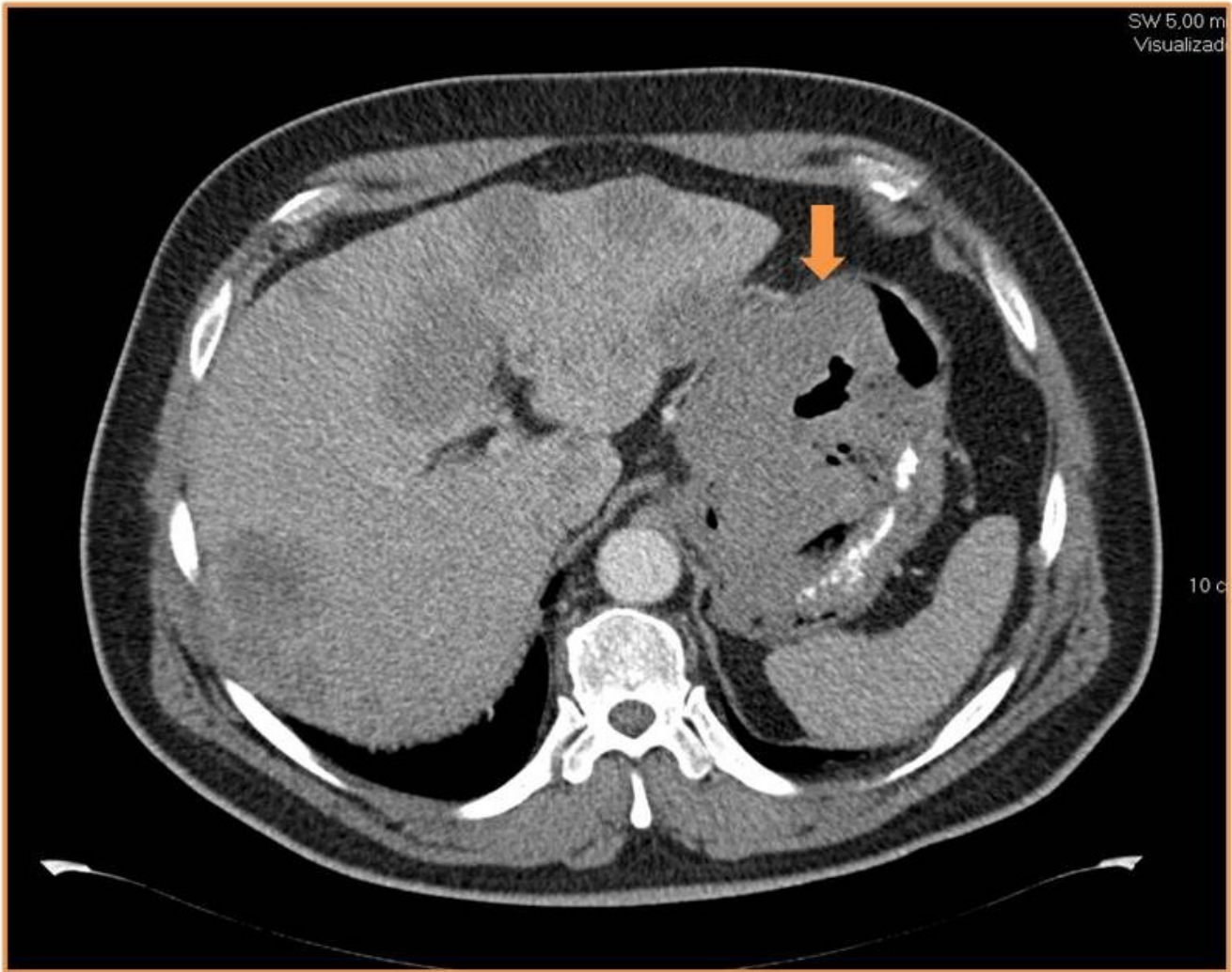


**Fig. 8:** Masa de ecogenicidad heterogénea, que parece estar en íntimo contacto con pared abdominal anterior. GIST gástrico.

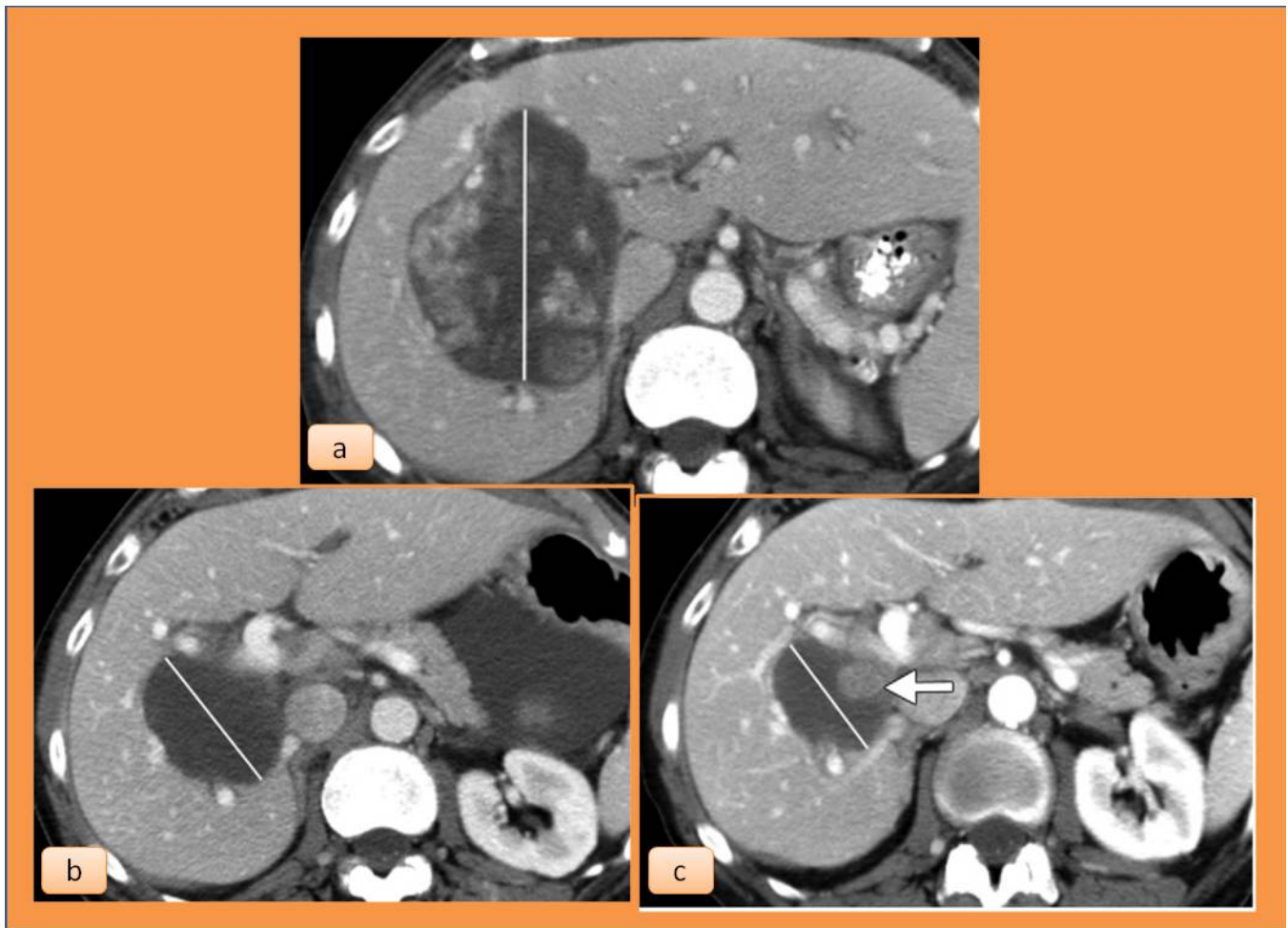




**Fig. 9:** Masa en epiplon mayor con captación heterogénea de material de contraste en fase portal que resultó ser un GIST gástrico.



**Fig. 10:** GIST gástrico. Gran masa en fundus gástrico con numerosas metástasis hepáticas en el momento de diagnóstico. Se realizó tratamiento con Imatinib sin intervención quirúrgica.

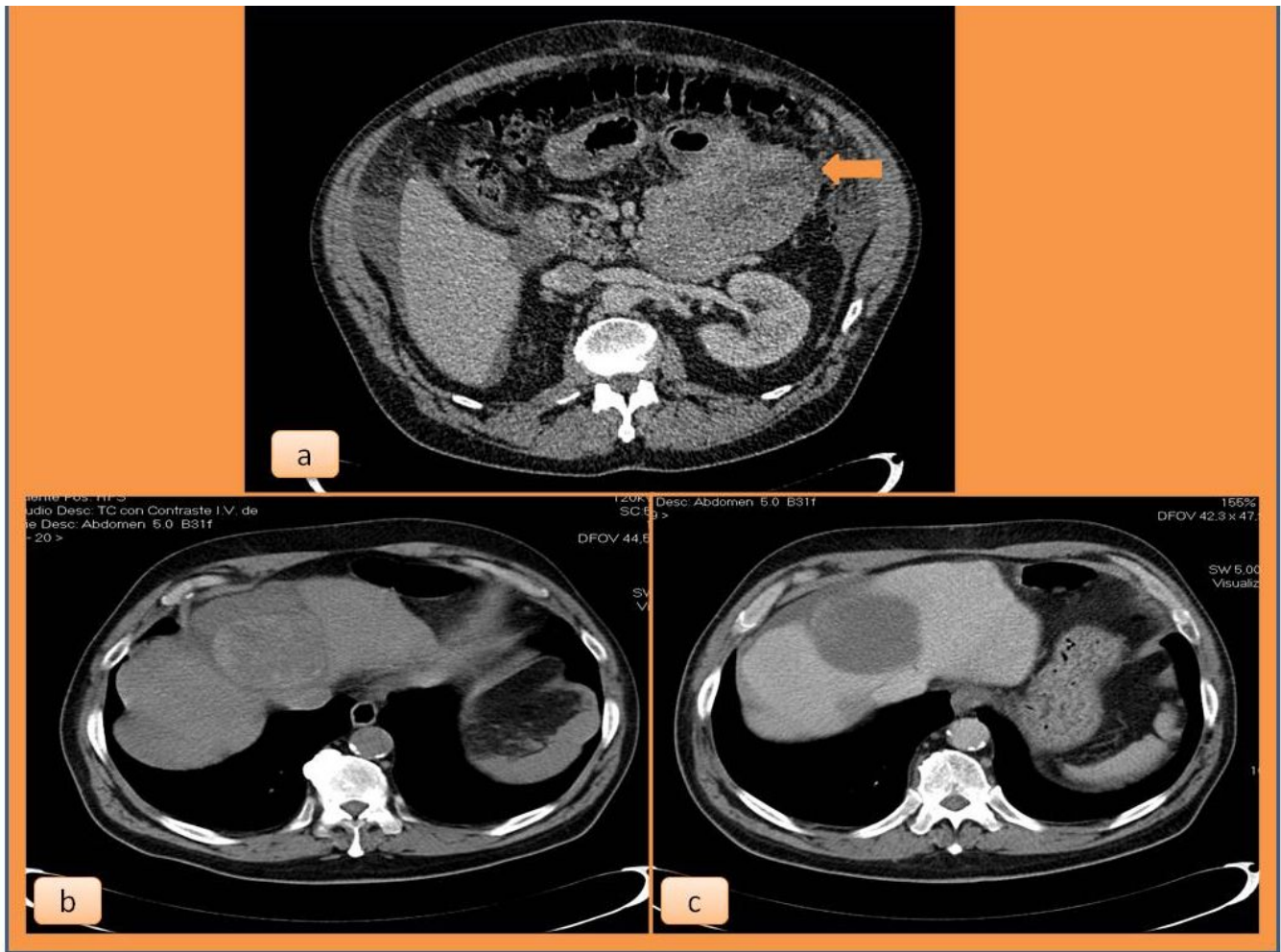


**Fig. 11:** a. Lesión metastásica hepática en LHD con realce nodular interno considerada lesión diana. b. TC tras iniciar tratamiento con Imatinib. Disminución del eje mayor  $>10\%$  . Según criterio RECIST y Choi, se trataría de una respuesta parcial. Además disminución  $>15\%$  de la atenuación media. c. Siguiendo control. Disminución del tamaño de la lesión pero con un nódulo con realce. Si utilizásemos los criterios RECIST hablaríamos de respuesta parcial, pero se trata de progresión.

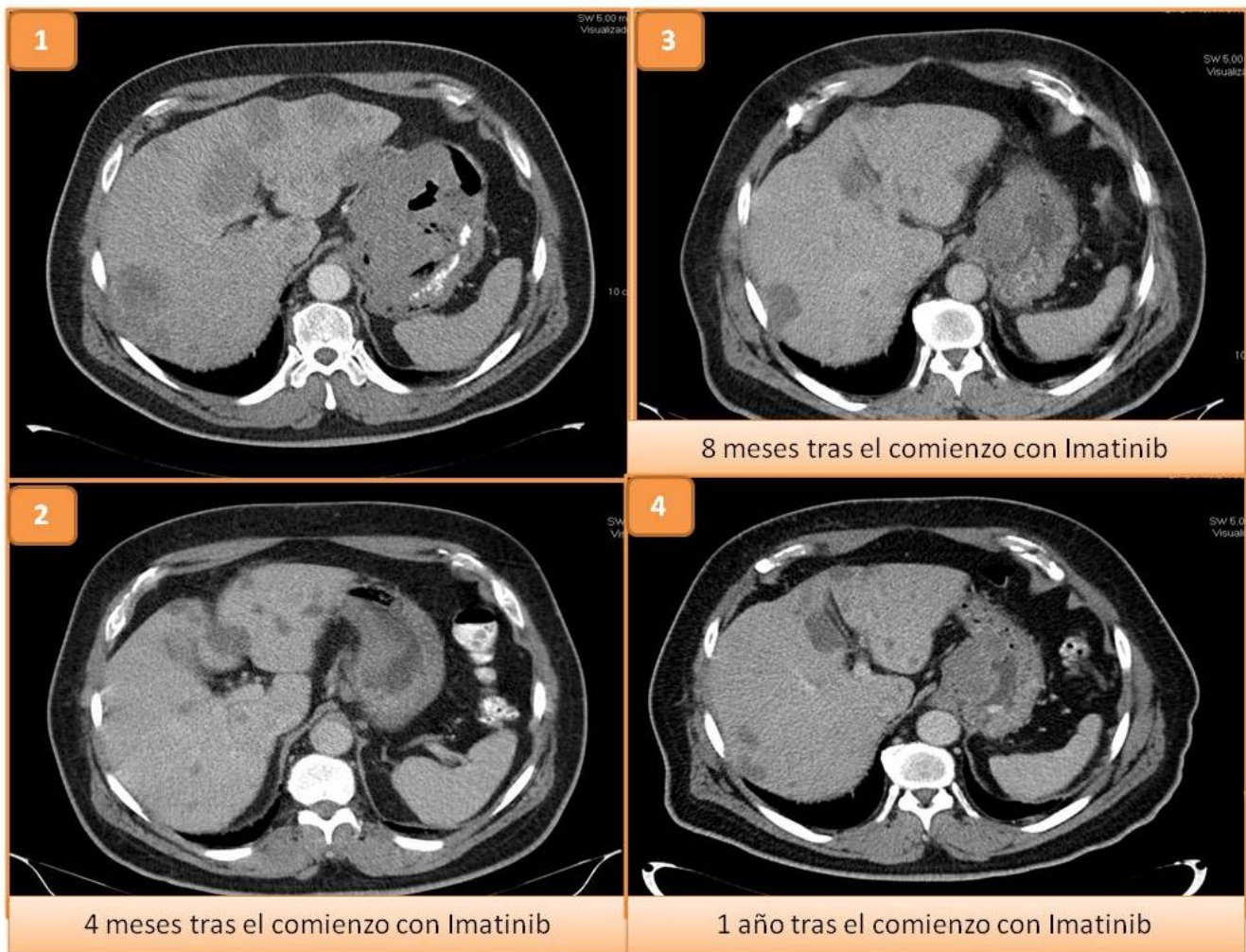
<b>RESPUESTA COMPLETA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desaparición de las lesiones</li> <li>- No evidencia de nuevas lesiones</li> </ul>
<b>REPUESTA PARCIAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Disminución</b> de al menos un <b>&gt;10%</b> en la suma de los diámetros máximos de lesiones diana</li> <li>- <b>Disminución &gt;15%</b> en la atenuación del tumor (UH)</li> <li>* Sin lesiones nuevas ni datos de progresión</li> </ul>
<b>ENFERMEDAD ESTABLE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No datos de progresión</li> <li>- No cumple ninguno de los otros criterios</li> </ul>
<b>PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Aumento</b> de al menos un <b>&gt;10%</b> en la suma de los diámetros de las lesiones diana</li> <li>- <b>Ausencia de cambios</b> en la atenuación</li> <li>- Nuevos <b>nódulos intratumorales</b> o aumento del tamaño de los nódulos preexistentes</li> <li>- Aparición de nuevas lesiones</li> </ul>

**Fig. 12:** Cuadro resumen de los criterios Choi.





**Fig. 13:** a. GIST duodenal, b. Estudio de seguimiento: Metástasis hepática con captación heterogénea de contraste. c. Tras el inicio del tratamiento con Imatinib, no se observan cambios significativos en tamaño pero si una importante disminución en la atenuación tumoral compatible con respuesta parcial según criterios Choi.



**Fig. 14:** Evolución de un GIST gástrico con metástasis hepáticas en tratamiento con Imatinib. En los sucesivos meses postratamiento se observa reducción del tamaño tumoral y de las metástasis pero no en la atenuación por lo que no podemos hablar de respuesta parcial según criterios Choi.

## Conclusiones

- Los tumores GIST en la mayoría de los casos se presentan como tumores grandes, de aspecto heterogéneo por necrosis, hemorragia interna o degeneración mixoide; Es frecuente la ulceración y fistulización a luz intestinal así como el desplazamiento de órganos y vasos adyacentes.
- La TC es la técnica de imagen de elección en su diagnóstico y estadiaje así como en la monitorización de la respuesta al tratamiento.
- En general la TC con contraste es tan fiable como el PET en la evaluación de la respuesta a tratamiento, teniendo en cuenta los cambios en el realce, además de la medida del tamaño tumoral. En base a esto se establecieron los criterios de respuesta Choi, que el radiólogo debe conocer.

## Bibliografía / Referencias

1. Xie Hong, Haesun Choi, Evelyne M. Loyer, Robert S. Benjamin, Jonathan C. Trent, Chusil Charnsangavej. Gastrointestinal Stromal Tumor: Role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with Imatinib. *RadioGraphics* 2006; 26:481–495.
2. Temel Tirkes, Margaret A. Hollar, Mark Tann, Marc D. Kohli, Fatih Akisik, Kumaresar Sandrasegaran. Response criteria in onco-logic imaging: Review of traditional and new criteria. *RadioGraphics* 2013; 33:1323–1341.
3. Hyunseon C. Kang, Christine O. Menias, Ayman H. Gaballah, Stuti Shroff, Melissa W. Taggart, Naveen Garg, Khaled M. Elsayes. Beyond the GIST: Mesenchymal Tumors of the stomach. *RadioGraphics* 2013; 33:1673–1690 .
4. Angela D. Levy, Helen E. Remotti, William M. Thompson, Leslie H. Sobin, Markku Miettinen. Gastrointestinal Stromal Tumors: Radiologic features with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2003; 23:283–304.
5. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1619–1628.
6. Jingshan Gong, Wenyan Kang, Jin Zhu, Jianmin Xu. CT and MR imaging of gastrointestinal stromal tumor of stomach: a pictorial review. *Quant Imaging Med Surg* 2012;2(4):274-279.