

Tumores estromales gastrointestinales (GIST) en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia 2000-2008

Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) at the National Cancer Institute, Bogota D.C., Colombia 2000-2008

Ricardo Oliveros¹, Álvaro Pío Quintero², Ricardo Sánchez^{3,5}, Jorge Andrés Mesa⁴

1. Grupo de Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia
2. Grupo de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital San Rafael, Tunja, Colombia
3. Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia
4. Grupo de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia
5. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

Resumen

Objetivo: Describir las características demográficas, clínicas y patológicas, así como el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con tumores estromales gastrointestinales (GIST) del Instituto Nacional de Cancerología (INC) durante el periodo comprendido entre 2000 y 2008. **Métodos:** Estudio retrospectivo, de 39 pacientes con diagnóstico de GIST, donde se analizan las características clínicas los diagnósticos patológico y de inmunohistoquímica, al igual que los factores pronósticos, como tamaño, conteo mitótico y localización. Se revisa los manejos quirúrgico y médico, el seguimiento y la recurrencia, de acuerdo con la localización de las lesiones. **Resultados:** Se incluyó a 39 pacientes, con edad promedio de 53 años. La localización más habitual fue el estómago, con 16 casos, seguida del intestino delgado, con 9. De los pacientes, 24 presentaban lesiones mayores a 10 cm y, 19 con lesiones que microscópicamente mostraban menos de 5 mitosis x50 campos. Excepto una, todas las lesiones fueron positivas para CD117. El síntoma más habitual fue el dolor abdominal. De los 39 pacientes, 7 tenían metástasis al momento del diagnóstico. Al 43,7% de los pacientes se les tomó biopsia preoperatoria, y 38 pacientes fueron llevados a cirugía; 8 de ellos, por obstrucción intestinal con localización en el intestino delgado. El tiempo de seguimiento osciló entre 2 y 72 meses. Se presentaron 16 recaídas, con una tasa de 1,26 x 100 pacientes. La supervivencia media fue de 48,53 meses. **Conclusiones:** Los GIST son un grupo de tumores de mayor diagnóstico cada día, debido a la sospecha clínica y al diagnóstico por inmunohistoquímica. El manejo es, primordialmente, quirúrgico, pero en la actualidad la adyuvancia y la neoadyuvancia con ITK son parte del manejo de esta patología.

Palabras clave: Tumores del estroma gastrointestinal, pronóstico, resultado del tratamiento, marcadores biológicos de tumor, proteínas proto-oncogénicas c-kit, antígeno Ki-67.

Abstract

Objective: To describe the demographic, clinical and pathological characteristics, as well as diagnosis, treatment and follow up in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) at the National Cancer Institute (NCI) between 2000 and 2008. **Methods:** A retrospective study was carried out on 39 patients diagnosed with GIST in which the diagnostic pathology and immunohistochemical clinical characteristics were analyzed, as were prognostic factors such as size, mitotic count and localization. Surgical and medical procedures along with follow up and recurrence were

Correspondencia

Ricardo Oliveros. Grupo Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva, Instituto Nacional de Cancerología. Avenida 1ª No 9-85. Bogotá, Colombia
Tel: 3341111, ext. 5405.
Correo electrónico: roliveros4@yahoo.es

Fecha de recepción: 17 de junio del 2011. Fecha de aprobación: 22 de noviembre del 2011.

reviewed in relation to lesion localization. **Results:** The study included 39 patients with an average age of 53 years. Most common localization was the stomach (16 cases), followed by the small intestine (9 cases). Out of total number of patients, 24 had lesions greater than 10 cm. and 19 had lesions less than 5 cm. All but one lesion tested CD117 positive. Abdominal pain was the most common symptom. Of the 39 patients, 7 had metastasis at time of diagnosis. Preoperative biopsy was taken on 43.7% of patients, and 38 patients underwent surgery; 8 of whom for intestinal obstruction in the small intestine. Follow up ranged from 2 to 72 months. Relapse occurred in 16 cases, for a rate of 1.26 per 100 patients. Median survival rate was 48.53 months. **Conclusions:** GISTs make up a group of tumors with ever increasing diagnosis due to clinical suspicion and immunohistochemical diagnosis. Treatment is primarily surgical, but adjuvant and neo-adjuvant ITK treatment are currently used to treat this pathology.

Key words: Gastrointestinal Stromal Tumors, Prognosis, Treatment Outcome, Tumor Markers, Biological, Proto-Oncogene Proteins c-kit, Ki-67 Antigen.

Introducción

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) son un subgrupo de lesiones intramurales de baja incidencia (<1% de los tumores gastrointestinales), pertenecientes a los tumores mesenquimales del tracto digestivo (1), y que se originan en las células intersticiales de Cajal (2). Son la mayoría de los tumores mesenquimales de este tracto, pero ni su prevalencia ni su incidencia están bien definidas.

Antes de 1970 los GIST se consideraban lesiones dependientes del músculo liso, por lo que eran llamados leiomiomas, leiomioblastomas y leiomiomasarcomas (3,4). Con los estudios de microscopía electrónica se sugirió el origen neural de estos tumores (5,6).

En 1983 Clark y Mazur reportaron no haber encontrado inmunorreactividad para marcadores de músculo liso ni de origen neural, por lo cual se acuñó el término de tumor estromal (7). En los años noventa del siglo XX se aceptó tal término cuando se demostró que dichos tumores eran positivos para CD34. Ante la similitud por microscopía electrónica entre los tumores GIST y las células intersticiales de Cajal y su inmunorreactividad para el marcador CD117 se sugirió que los GIST eran dependientes de las células intersticiales de Cajal o de un precursor común (8).

Los GIST son tumores estromales propios del tracto gastrointestinal, con características histológicas específicas que incluyen células con morfología fusiforme, epitelioides, y raramente pleomórficas, que expresan el marcador CD117 (proteína de membrana kit) (9,10), y que presentan mutación genética del gen c-kit o del gen PDGFRA (platelet-

derived growth factor receptor α) (8,11). Solo recientemente, con los descubrimientos moleculares, se logró una clasificación histogenética adecuada, pero el pronóstico hasta hoy es un problema complejo, pues el potencial maligno no se puede predecir por los factores histológicos convencionales.

Los síntomas más comunes son dolor abdominal vago (50%-70% de los casos), hemorragia gastrointestinal (20%-50%) y masa abdominal (12). El tratamiento quirúrgico es el único que ha demostrado evidencia definitiva de beneficio clínico en GIST, pero gracias a los desarrollos excitantes en biología molecular es posible intentar tratamientos específicos contra las aberraciones genéticas con inhibidores de molécula pequeña, como el imatinib y el sunitinib.

Este trabajo, de carácter retrospectivo, busca describir las características demográficas, clínicas y patológicas, así como el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con tumores GIST del INC durante el periodo comprendido entre 2000 y 2008.

Métodos

Se revisaron los protocolos de patología desde 2000 hasta 2008 con diagnóstico histopatológico de GIST. Se incluyó en el estudio a los pacientes con diagnóstico de GIST, con CD117 +, con seguimiento e historia clínica en el INC.

Se diseñó una hoja de recolección de datos en la que se registraron: número de historia clínica; sexo; edad; síntomas; localización de la lesión; forma de diagnóstico; si existió biopsia previa a la cirugía o al diagnóstico; fecha de la cirugía; si esta fue institucional o extrainstitucional; tamaño de la lesión;

conteo mitótico; datos de inmunohistoquímica (CD117, CD34, etc.); Ki67, si estaba registrado; clasificación de riesgo de recurrencia, con base en el tamaño, el índice mitótico y la localización; tipo histológico; metástasis; si se prescribió imatinib (IM); fecha de cirugía y de último control; y si se encontraba con enfermedad o libre de esta.

Se revisaron las historias clínicas correspondientes para la obtención de la mencionada información. En los casos de duda del diagnóstico histopatológico el patólogo realizó la respectiva revisión. Se descartaron 20 casos, por no cumplir con los criterios de inclusión, los cuales correspondían a casos de consulta al servicio de patología de otras instituciones.

Se evaluó la supervivencia libre de recaída tomando en cuenta el tiempo transcurrido entre el tratamiento quirúrgico y el momento en el cual se evidenció la recaída o se terminó el seguimiento, sin que se hubiera presentado el desenlace (para efectos del análisis se consideraron estos últimos casos como censuras a la derecha). La frecuencia de recaída se expresó en términos de tasas de incidencia, las cuales se reportaron con sus intervalos de confianza del 95%.

Resultados

Se identificó a un total de 39 pacientes que llenaron los criterios de inclusión (pacientes con diagnóstico por patología de GIST, CD117 +, con historia clínica y seguimiento en el INC). El rango de edad osciló entre los 22 y los 89 años, con un promedio de 53 años y un pico de incidencia a lo largo de la sexta década de la vida; 23 de los pacientes (59%) fueron mujeres, y 16 más (41%), hombres (Tabla 1).

En relación con su localización, el estómago fue el sitio más comprometido, con 16 pacientes, seguido por el intestino delgado, con 9; el colon, con 4; el epiplón, con 3; el retroperitoneo, con 6; y el recto, con 1 (Tabla 1).

Respecto al tamaño, 24 pacientes tenían un tumor mayor de 10 cm; 8 pacientes, tumores entre los 5 cm-10 cm.; 6 pacientes, lesiones entre los 2 cm-5 cm; y un paciente, un tumor menor de 2 cm (Tabla 1).

Histológicamente, 29 pacientes (74,4%) fueron GIST de tipo fusiforme; 2 pacientes (5,1%), GIST de tipo epitelioides; 7 (18%), de patrón mixto. Por

otro lado, a 1 paciente que no permitió tratamiento no se lo clasificó.

De los pacientes, 19 (48,7%) tuvieron menos de 5 mitosis por 50 campos de gran aumento, y otros 20 (51,3%), más de 5 mitosis por 50 campos de gran aumento (Tabla 1).

Por ser un criterio de inclusión, todos los casos, menos uno, fueron positivos para el marcador CD117. El caso negativo se trata de un paciente con histología compatible con el diagnóstico de GIST, CD34 positivo, actina para músculo liso negativa y proteína S100 negativa, todo lo cual sugiere ser un GIST.

El marcador CD34 se encontró positivo en 23 de los pacientes (59%).

Se realizó inmunohistoquímica para Ki-67 (marcador que estima la proliferación celular) en 20 pacientes (51,3%), con índices entre el 0% y el 67%. Los 9 pacientes con Ki-67 mayor del 10% tuvieron lesiones clasificadas como de riesgo alto, y de las cuales 2 casos tenían enfermedad metastásica (un paciente con origen en el íleon, con Ki67 del 40%, y el otro, en retroperitoneo, con un Ki 67 del 20%), y otros 7, lesiones primarias (3 en el estómago, 1 en el íleon, 1 en el yeyuno, 1 en el colon, y 1 en el retroperitoneo); y de estos, a la vez, 5 presentaron recaída tumoral. Una lesión gástrica con Ki-67 del 60% no ha presentado recaída.

No se realizaron estudios genéticos en ninguno de los pacientes evaluados.

El síntoma más común fue el dolor abdominal, que se encontró en 24 pacientes (61,5%), seguido por masa en 20 pacientes (52,65%) y sangrado en 7 pacientes (23,7%).

Se presentaron como lesiones primarias 32 pacientes (82%), y 7 pacientes (18%), con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. Ninguna lesión gástrica se presentó con enfermedad metastásica, y de las 7 metastásicas 2 fueron de yeyuno; 2, de íleon; 1, de colon; 1, de epiplón; y 1, retroperitoneal.

A 17 pacientes (43,7%) se les realizó biopsia antes de la cirugía; 15 de ellos estaban con enfermedad primaria, y 2, con enfermedad metastásica. A 22 pacientes (56,3%) no se les tomó biopsia prequirúrgica; cinco de ellos estaban con enfermedad metastásica, y 17, con lesión primaria.

Del total de pacientes, 38 fueron llevados a cirugía, 17 (43,7%) fueron remitidos al INC luego de ser operados extrahospitalariamente, y los 21 restantes (53,8%) se les operó en el INC.

De los pacientes llevados extrahospitalariamente a cirugía, 5 tenían enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. De estos 17 pacientes 8 lo eran del intestino delgado (del total de 9 lesiones del intestino delgado en esta serie), los cuales fueron llevados a cirugía de urgencia por cuadros de obstrucción intestinal. De estos pacientes, 9, que fueron intervenidos por fuera de la institución, presentaron recaída tumoral.

De los pacientes operados en el INC, 19 tenían lesiones primarias, y 2, enfermedad metastásica. Otros 2 pacientes (5%) con lesiones primarias entre 2 cm y 5 cm fueron manejados con resección endoscópica, y posteriormente, por dudas en los márgenes, se decidió llevarlos a resección quirúrgica (antrectomía); en ambos casos no se encontró lesión residual en las piezas de patología. Un paciente (2,5%) del INC con biopsia previa de GIST y lesión primaria de menos de 2 cm no fue llevado a cirugía, y permanece desde entonces en control endoscópico.

Los factores de riesgo para el pronóstico del comportamiento de las lesiones primarias se clasificaron de acuerdo con los criterios de Fletcher: riesgo muy bajo (tumores menores de 2 cm y menos de 5 mitosis/50 campos de alto poder), riesgo bajo (tumores de 2 cm-5 cm, con menos de 5 mitosis/50 campos de alto poder), riesgo intermedio (tumores menores de 5 cm con más de 5 mitosis/50 campos de alto poder, o tumores de 5 cm-10 cm de tamaño, con cualquier número de mitosis), y alto riesgo (tumores mayores de 5 cm con más de 5 mitosis/50 campos de alto poder, o tumores de más de 10 cm de tamaño con cualquier número de mitosis, o tumores de cualquier tamaño con más de 10 mitosis/50 campos de alto poder).

Se identificó a 28 pacientes de alto riesgo, a 7 de riesgo intermedio y a 4 de bajo riesgo. Los pacientes con lesiones primarias de bajo riesgo (4 en total) se les localizó en el estómago. Solo 7 pacientes presentaban metástasis al momento del diagnóstico (Tabla 1). A todos los pacientes con lesiones primarias de riesgo bajo (4 en total) esta se les localizó en el estómago, y ninguna de ellas tuvo recaída a lo largo del tiempo de seguimiento.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados

	Edad	%
Media	53	
Rango	22-89	
Sexo		
Hombres	16	41
Mujeres	23	59
Localización		
Estómago	16	41
Intestino delgado	9	23
Colon	4	10
Recto	1	2,5
Epiplón	3	7,7
Retroperitoneo	6	15,4
Tipo histológico		
Fusiforme	29	74
Epiteliode	3	8
Mixto	7	18
Conteo mitótico		
<5 mitosis	19	48,7
6-10 mitosis	20	51,3
Tamaño		
<2 cm	1	2,5
2-5 cm	6	15,4
5-10 cm	8	20,5
>10 cm	24	61,5
Categoría de riesgo		
Bajo	4	10,3
Intermedio	7	17,9
Alto	28	71,8

Todos los pacientes con lesiones de íleon, yeyuno, colon y retroperitoneo fueron de alto grado. Las lesiones del epiplón fueron de riesgo intermedio y alto, mientras que la única de recto fue una lesión de riesgo intermedio. De los 16 pacientes con GIST gástricos, 7 presentaron lesiones de riesgo alto; 5, lesiones de riesgo intermedio; y 4, lesiones de riesgo bajo. De todos estos pacientes presentaron recaída únicamente 2 lesiones de riesgo alto; ambas lesiones, con tumores mayores de 10 cm.

Del total de pacientes, 10 (25,64%) recibieron terapia molecular específica con imatinib, y 1, por progresión de la enfermedad, recibió sunitinib. De los pacientes que recibieron imatinib, 3 tenían enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, y todos fueron llevados a cirugía: 1 en el INC, y 2, extrahospitalarios. Los 7 pacientes restantes que

recibieron imatinib tenían lesiones primarias; 6 eran lesiones de alto riesgo (2 lesiones primarias de retroperitoneo, 1 de estómago, 1 de yeyuno, 1 de íleon y 1 de colon) y 1, con riesgo intermedio (lesión primaria gástrica). El paciente que recibió sunitinib tenía una lesión primaria retroperitoneal de riesgo alto, operada en otra institución.

El tiempo de seguimiento de los pacientes osciló entre 2 y 72 meses.

Para el análisis de supervivencia se excluyó a 1 de los pacientes, quien no fue manejado quirúrgicamente. La mediana de supervivencia para la cohorte fue de 48,53 meses (IC 95%: 48,5 meses-84,6 meses). En la Figura 1 se muestra la función de supervivencia para la muestra de pacientes estudiada.

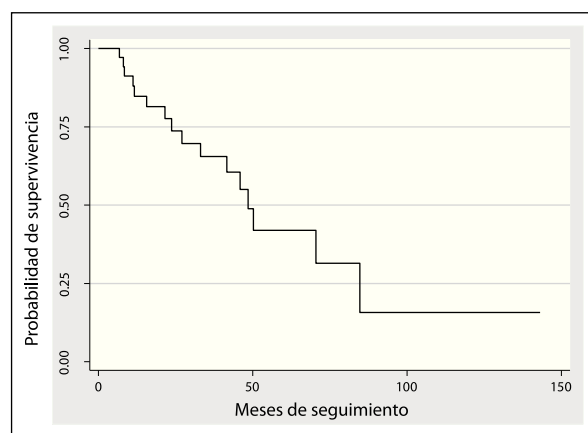


Figura 1. Probabilidad de supervivencia en 38 pacientes estudiados

En relación con la localización del tumor se encontró que la tasa de recaída más baja corresponde al grupo de pacientes con tumores gástricos (Tabla 2).

La Figura 2 muestra las funciones de supervivencia según las diferentes localizaciones del tumor. La diferencia en las tablas de supervivencia resultó significativa (prueba de rangos logarítmicos, $\chi^2_{(3)}=10,86$; $p=0,012$); siendo menor la tasa de recaída en los casos de localización gástrica.

Se evaluaron las tasas de recaída según el lugar donde se efectuó el tratamiento quirúrgico de la enfermedad; así se encontró una tasa de 1,91 recaídas/100 pacientes mes en los pacientes operados fuera del INC (IC95%: 1,06-3,45), y de 0,73 recaídas/100 pacientes mes en los pacientes operados en el INC (IC95% 0,31-1,77). Las funciones de supervivencia se presentan en la Figura 3. La diferencia entre dichas tasas no resultó significativa.

Tabla 2. Tasas de incidencia de recaída según localización del tumor

Localización del tumor	Tasa de incidencia por 100 pacientes/mes	IC95%
Estómago	0,32	0,08 1,29
Intestino delgado	1,78	0,85 3,73
Colon Recto	3,31	0,82 13,23
Epiplón Retroperitoneo	2,78	1,16 6,70

Discusión

La incidencia mundial del GIST es desconocida. Se cree que la prevalencia en todo el mundo puede ser tan alta como de 129 casos por millón de habitantes. En Estados Unidos se habla de 5.000 casos por año (13). En Colombia la mayoría de las publicaciones respecto al tema corresponden a reportes de casos (14), y recientemente la publicación de Vargas *et al.* incluye 31 casos en 2 instituciones hospitalarias (15).

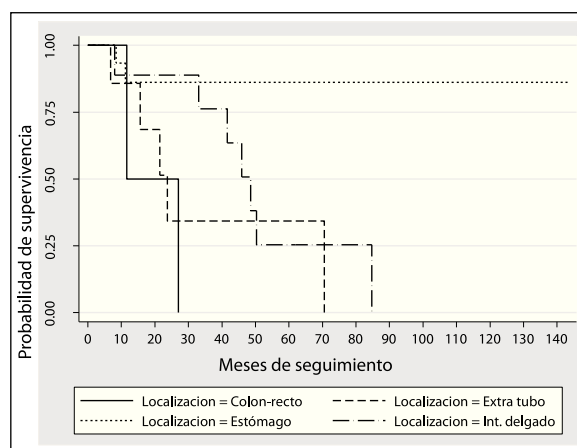


Figura 2. Supervivencia según la localización del tumor

A lo largo del periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2008 en el INC de Bogotá se trató a 39 pacientes con diagnóstico de GIST. Esto significaría un promedio de 4-5 pacientes por año; sin embargo, los autores de la presente investigación consideran que, al igual que en el resto del mundo, el número de casos irá aumentando, al tener presente esta patología entre las posibilidades diagnósticas en la mente de los médicos tratantes, y como resultado del incremento del uso rutinario de técnicas de inmunohistoquímica.

El mayor número de pacientes se presentó durante su sexta década de vida, con 15 casos (36%).

Del total de pacientes, 23 fueron mujeres (58%), y 16 (42%), hombres. La revisión de la literatura menciona que los GIST no tienen predilección por localización geográfica, grupo étnico o sexo; se han descrito casos en todas las edades; incluso, en recién nacidos (16), pero la mayoría de los pacientes tienen más de 50 años (17,18).

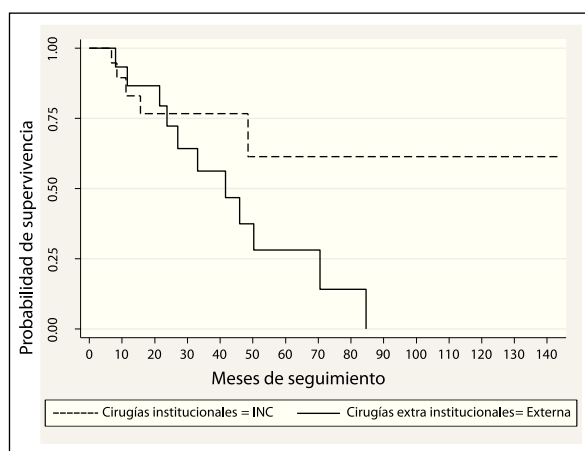


Figura 3. Tasas de recaída, según lugar de la cirugía. INC vs. extra INC

La presentación clínica depende de la localización, del tamaño y de la agresividad de la lesión (18); por lo tanto, la sintomatología es de amplio espectro, y va desde pacientes asintomáticos o con síntomas abdominales no específicos hasta la presencia de dolor abdominal, con o sin masa abdominal palpable, obstrucción intestinal y sangrado digestivo agudo o crónico manifestado como hematemesis, melenas o anemia (9,18).

En la mayoría de las publicaciones el sangrado digestivo es el síntoma más común (9,18). Solo el 70% de los pacientes son sintomáticos; hasta un 20% de tales tumores son diagnosticados de forma incidental en pacientes sometidos a endoscopias o estudios radiológicos de tamizaje, o por síntomas dispépticos, o incluso, en cirugías abdominales por otras causas; y el 10% de los pacientes son identificados en estudios post mórtem (9,19).

La historia natural de estos tumores incidentales y la frecuencia de progresión a enfermedad sintomática son desconocidas (18). En la serie objeto del presente estudio el síntoma más usual fue el dolor abdominal, con un 64% de los casos, seguido por la presencia de masa, en el 54%. Ambos síntomas se presentaron en el 23,7% de los pacientes, y únicamente en el 18% el sangrado fue el síntoma de presentación.

Los GIST se han reportado en todo el tracto digestivo, desde el esófago distal hasta el ano; sin embargo, los sitios de presentación más comunes son el estómago (50%-60%) y el intestino delgado (20%-30%). La localización en el resto de órganos digestivos varía de acuerdo con la serie reportada, pero como regla se reconoce que las lesiones del recto son poco comunes; también, que las originadas en el colon son bastante raras, y se presentan en un número muy pequeño de pacientes (<1%) en el esófago y en el apéndice (9).

Otras localizaciones mucho más raras, y las cuales algunas revisiones sugieren elevar hasta el 10% de los casos, se presentan por fuera del tracto gastrointestinal, en el mesenterio, el epiplón y el retroperitoneo (20,21); ello sugiere que el origen de dichos tumores son células madre precursoras multipotenciales, o que realmente son lesiones metastásicas o que han perdido su conexión con el órgano primario (9).

En la presente serie el estómago fue el órgano más afectado, con 16 casos (41%). El intestino delgado se ubicó en segundo lugar, con 9 casos (22,5%), 5 en el íleon (12,5%), y 4 en el yeyuno (10%). Además, en el colon y el recto hubo 5 casos (12,5%); en el epiplón, 3 (7,6%); y en el retroperitoneo, 6 (16%). Estas 2 últimas localizaciones (23,6%) sobrepasan de lejos el 10% de la literatura (20,21).

La característica inmunohistoquímica principal de los tumores GIST es la positividad frente al antígeno c-Kit (CD117) en el 90%-95% de los casos. Otros marcadores de inmunohistoquímica presentes en los tumores GIST son el DOG1 ("discovered on GIST 1", positivo en el 87% de los casos); la proteína kinasa C, positiva en el 80% de los casos; CD34, que se expresa en el 60% al 70% de los casos (de preferencia, en tumores del esófago, el estómago y el recto) (22); y la actina de músculo liso (del 30% al 40%) (especialmente, en tumores del intestino delgado). Algunos son inmunopositivos para proteína S-100 (5%), desmina (1%) y keratina (<1%) (17). Dichos estudios permiten el diagnóstico diferencial con otros tumores mesenquimales, como los schwannomas o los leiomiomas (23).

Por tratarse de lesiones submucosas, la biopsia diagnóstica prequirúrgica no es fácil técnicamente, pues da como resultado una baja sensibilidad (<50%). Solo en el 30% de las lesiones que tienen un crecimiento hacia la mucosa, y que la erosionan, la sensibilidad de la biopsia por endoscopia aumen-

ta (19); esto, asociado al alto riesgo de ruptura, hemorragia y diseminación tumoral, sugiere que la biopsia preoperatoria no es necesaria en aquellos tumores potencialmente resecables sin enfermedad metastásica de pacientes con bajo riesgo quirúrgico (19,24).

La biopsia solo está indicada en casos donde el diagnóstico cambie la extensión de la resección quirúrgica, o en casos de tumores que se consideren irresecables, y en los que se plantee un tratamiento neoadyuvante con imatinib, en lesiones con enfermedad metastásica y en casos de existir fuertes dudas diagnósticas con otras lesiones tumorales diferentes del GIST, como el páncreas ectópico, linfomas etc.; ello, especialmente, en pacientes de alto riesgo quirúrgico (19,24,25).

Al menos el 50%-60% de los tumores GIST son lesiones primarias al momento del diagnóstico (25,26). La enfermedad metastásica se halla entre el 15% y el 50% de los pacientes cuando son vistos por primera vez (19,24,27,28). En la presente serie solo 7 pacientes (18%) tenían enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

El tratamiento y el pronóstico de los pacientes con tumores GIST dependen del estado de presentación y de la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico (12). Las lesiones se pueden clasificar en: *lesiones con enfermedad primaria localizada*, las cuales pueden ser resecables o irresecables; *lesiones con enfermedad recurrente*; y *lesiones con enfermedad metastásica*. La cirugía es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad localizada resecable; siendo éste hecho, el factor más importante en el pronóstico (25).

Históricamente (12), la supervivencia global asociada a las lesiones primarias localizadas en las que se logra una resección completa era del 54%, con una supervivencia mediana de 66 meses; en los pacientes con resección parcial o irresecables la supervivencia media era de 22 meses. En los pacientes con resección completa de lesiones primarias localizadas la supervivencia libre de tumor a los 2 años es del 51%, y del 45%, a los 5 años (12). La supervivencia media en los pacientes con enfermedad recurrente local era de 12 meses, y la de los pacientes con enfermedad metastásica, de 19 meses (12).

Los estudios basados en población sugieren que el 50%-60% de los tumores GIST son lesiones primarias al momento del diagnóstico, y que se logra

una resección completa en el 95% de ellas (24,25). El principal objetivo de la cirugía del GIST primario localizado es la resección completa. Cuando esto se alcanza se logran cifras de supervivencia del 40% al 55% a los 5 años (25), lo cual sugiere que la cirugía sola es curativa en el 50% de los pacientes.

La cirugía debe estar dirigida a lograr una resección con márgenes histológicos negativos (R0) preservando la pseudocápsula, y, en lo posible, no romper el tumor. En la mayoría de las ocasiones estas cirugías se pueden lograr con resecciones muy limitadas (>65%), mientras que en otros casos el cirujano se ve obligado a efectuar resecciones anatómicas más extensas, e incluso, resección de órganos adyacentes en bloque. No es necesaria una linfadenectomía, por cuanto no es común la diseminación ganglionar de los GIST. Se ha demostrado que la extensión o la agresividad quirúrgica no se relacionan con la supervivencia de los enfermos (25).

Todos los GIST se consideran con potencial maligno. Los principales factores pronósticos son el tamaño del tumor, el índice mitótico y su localización. La localización anatómica afecta el riesgo de recurrencia y la progresión de la enfermedad. Los tumores gástricos tienen un comportamiento menos agresivo que los localizados en el intestino delgado con el mismo tamaño (29,30).

Los tumores de bajo índice mitótico (<5 mitosis) y de menos de 2 cm tienen, generalmente, un comportamiento "benigno", por lo cual su manejo es controvertido hoy, si bien se acepta que el seguimiento endoscópico es una opción, siempre y cuando no tenga características en la endosonografía que sugieran riesgo alto (18); se aconseja su resección si se presentan síntomas o si la lesión aumenta de tamaño (22).

Toda lesión mayor de 2 cm debe ser resecada (18,22). Pese a la resección completa en lesiones primarias localizadas, la gran mayoría (hasta el 90%) recae (31,32): el 40% de los casos durante los 2 primeros años, y el 50%, a los 5 años (12,28,31), aunque en tumores de riesgo bajo las recurrencias pueden ocurrir hasta 10 años después (32).

El estómago es el sitio de localización más común para este tipo de lesiones, y, probablemente, la localización sobre la que se cuenta con mayor experiencia. La técnica quirúrgica más utilizada es la resección en cuña (25,33); gastrectomías subtotales y totales se requieren en menos de la tercera parte

de los pacientes (25). Si bien hasta la fecha no hay estudios prospectivos que lo soporten, en general se acepta que lesiones de hasta 5 cm localizadas de preferencia en la cara anterior y hacia la curvatura mayor pueden ser removidas con resección en cuña por laparoscopia (18,25,31).

Lesiones de menos de 2 cm que se han demostrado hasta en el 22,5% de las autopsias de pacientes mayores de 50 años, y hasta en la mitad de gastrectomías por cáncer gástrico (22), se pueden manejar como se describió previamente. Lesiones cercanas a la unión esofagogástrica pueden tratarse mediante resección en cuña por laparoscopia (aunque es técnicamente difícil y con alta tasa de recaída), o por medio de la técnica de "corte y suture"; y si son de gran tamaño se pueden beneficiar de neoadyuvancia con imatinib, para luego ser llevadas a una resección completa (31).

Los tumores GIST del duodeno son el 4,5% del total de estas lesiones, y la mayoría se localizan en la segunda porción (25,33). Se describen 3 técnicas quirúrgicas de manejo: *la resección local en cuña con cierre duodenal primario; la resección duodenal segmentaria más duodenoyeyunostomía; y la pancreatoduodenectomía*. Cuál se elija dependerá de la localización, del tamaño, del criterio oncológico y de la distancia de la lesión en relación con la ampolla de Vater (25,33).

El intestino delgado es la segunda localización más común. Estas lesiones pueden ser manejadas con resecciones intestinales más anastomosis término terminal sin linfadenectomía. Es posible hacer resecciones laparoscópicas, aunque si son lesiones mayores de 5 cm o cercanas al Treitz, se sugiere resección abierta. Pese a ello, un gran porcentaje de estos pacientes consultan por cuadros de obstrucción intestinal o sangrado digestivo, y un alto porcentaje de dichas lesiones suelen invadir órganos adyacentes, lo que obliga a resecciones más extensas. Esto, además, explica el alto potencial de diseminación peritoneal, y, por tanto, establece para tal localización un mal pronóstico (25,27).

El recto es la tercera localización más usual. La técnica dependerá del tamaño y de su localización. Las más practicadas son: la resección anterior, la resección abdominoperineal o la resección transanal. Con el ánimo de realizar una cirugía menos agresiva y conservar los esfínteres, se plantea el papel de la neoadyuvancia con imatinib previamente a la cirugía. La mayoría de los autores plantean el in-

cremento en la resecabilidad de la lesión, la preservación de órganos y una disminución del tamaño tumoral (25,33).

El esófago es un sitio de localización muy poco común. Se confunden con los leiomiomas, y la resección esofágica es una técnica que conlleva morbilidad y mortalidad. En casos de lesiones pequeñas <2 cm confinadas a la pared esofágica podría efectuarse una resección local, siempre y cuando se obtengan márgenes negativos o manejo con observación endoscópica. En lesiones mayores de 5 cm la esofagectomía es la alternativa (25).

El Mesilato de Imatinib (IM), un inhibidor de Tirosina Kinasa, fue utilizado en 2001, para un paciente con GIST metastásico, y luego de varias cirugías con intención curativa, y mostró una respuesta muy favorable. Por ello, el imatinib fue aprobado por la Dirección Federal de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), y es el tratamiento de elección en pacientes con GIST localmente avanzados no resecables, con enfermedad metastásica y con recaída local o sistémica (18,22,34).

Posteriormente, en 2008, la FDA aprobó el IM como terapia adyuvante en pacientes con GIST primarios resecados completamente con riesgo alto e intermedio de recaída (35).

Los GIST presentan mutaciones activadas en el proto oncogén del receptor de Tirosina Kinasa, c-Kit o del PDGFR. La activación mutacional del c-Kit, sin interacción con un ligando, es fundamental para la oncogénesis de los GIST. Los GIST con mutación en el exón 11 tienen un desenlace más favorable, con mayor tiempo libre de progresión y mejor respuesta al imatinib, al contrario de los que exhiben mutaciones en el exón 9. En los GIST donde no se evidencian mutaciones la tasa de progresión de la enfermedad es mayor. Los GIST positivos para mutaciones en PDGFR pueden ser resistentes al imatinib (26).

Una de las grandes limitaciones para el tratamiento quirúrgico del GIST primario es la presencia de lesiones en sitios anatómicos de manejo difícil, como, por ejemplo, en el esófago, el duodeno o el recto, lo que implicaría cirugías con resecciones amplias y de morbilidad conocida en pacientes con posible poco pronóstico, donde el riesgo-beneficio del paciente queda en duda.

Los pacientes con lesiones GIST de estas localizaciones pueden beneficiarse de una reducción del

tamaño tumoral con imatinib como tratamiento neoadyuvante, para permitir, posteriormente, cirugías más limitadas y con menos pérdida de la función del órgano.

Ni el tiempo de imatinib preoperatorio ni la dosis se han establecido aun, pero la mayoría de los artículos que tratan de este tema mencionan entre 6 meses y 1 año, con dosis de 400 mg a 600 mg por día, con controles tomográficos que evidencien acción del medicamento, en relación con la disminución del tamaño o la modificación de su densidad (36). Pese a ello, con estos resultados la neoadyuvancia aún no tiene aprobación de la FDA.

Un análisis de la presente serie muestra las mismas limitaciones reportadas en la literatura: el número de pacientes es limitado; la mayoría son de carácter retrospectivo, e incluyen lesiones tumorales tanto primarias como recurrentes, e, incluso, metastásicas, y ello dificulta notablemente el análisis de los datos y la mayoría de los trabajos incluyen GIST de localización gástrica predominantemente. No obstante, debe destacarse que dentro del contexto de la literatura colombiana este trabajo aporta la revisión sobre el mayor número de casos publicado.

Referencias

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical histological, immunohistochemical and molecular genetics features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001;438:1-12.
- Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol.* 2000;15:1293-301.
- Golden T, Stout AP. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. *Surg Gynecol Obstet.* 1941;73:784-810.
- Starr GF, Dockerty MB. Leiomyomas and leiomyosarcomas of the small intestine. *Cancer.* 1955;8:101-11.
- Herrera GA, Cerezo L, Jones JE, et al. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci.* 1984;29:275-84.
- Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: A clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol.* 1993;17:887-97.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7:507-19.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279:577-80.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1466-78.
- Fletcher CD, Berman J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33:459-65.
- Shinomura Y, Kinoshita K, Tsutsui S, et al. Pathophysiology, diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroenterol.* 2005;40:775-80.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors of survival. *Ann Surg.* 2000;231:51-8.
- You N, DeMatteo R. Gastrointestinal stromal tumor: surgery. *Gastrointestinal Oncology. Evidence and Analysis.* 2007;28:337-50.
- Gomez G, Lombo M, Prieto G, et al. Tumor estromal gastrointestinal (GIST). Presentación de dos casos. *Rev Col Gastroenterol.* 2004;19:137-42.
- Vargas CA, Cardona AF, Carranza H, et al. Tumores del estromal gastrointestinal (GIST). Experiencia en dos instituciones hospitalarias de Bogotá DC. Colombia. (Estudio del Oncol Group). *Rev Col Gastroenterol.* 2008;23:213-23.
- Heikki J. Current perspectives on the epidemiology of gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Cancer.* 2006;4(Suppl 1):4-9.
- Blay J, Von Mehren M, Blackstein M. Perspective on update treatment guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Cancer.* 2010;116:5126-37.
- National Cancer Institute at the National Institutes of health (NIH). Gastrointestinal stromal tumors (PDQ®). Health professional version [internet]. [citado: 15 de abril del 2011]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancer-topics/>.
- Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, et al. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol.* 2008;98:384-92.
- Miettinen M, Monihan JM, Salormo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GIST) primary in the omentum and mesentery: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:1109-18.
- Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, et al. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol.* 2000;13:577-85.
- Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN task force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *JNCCN.* 2010;8(Suppl 2):S1-44.
- Poveda A, Artigas V, Casado A, et al. Guía de práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales (GIST). Actualización 2008. *Cir Esp.* 2008;84(Supl 1):1-21.
- Raut CP, Morgan JA, Ashley SW. Current issues in gastrointestinal stromal tumors: incidence, molecular biology and contemporary treatment of localized and advanced disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23:149-58.
- Fernández JA, Sánchez Canovas M, Parrilla P. Controversias en el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) primarios. *Cir Esp.* 2010;88:69-80.

26. Alberto S, Sánchez P, Oliveira M, et al. Tumores del estromal gastrointestinal. Estudio retrospectivo de 43 casos. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100:696-700.
27. Roberts P, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer.* 2002;38(Suppl 5):S37-8.
28. Quek R, George S. Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009;23:69-76.
29. Guía Médica. Diagnóstico y tratamiento. Tumores estromales gastrointestinales (GIST). Basilea, Suiza: Novartis Oncology; 2010.
30. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23:70-83.
31. Pisters P, Patel S. Gastrointestinal stromal tumors: current management. *J Surg Oncol.* 2010;102:530-8.
32. Nowain A, Bhakta H, Pais S, et al. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:818-24.
33. Gervaz P, Huber O, Morel P. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors. *British J Surg.* 2009;96:567-78.
34. Joensuu H, Roberts PJ, Rikalam S, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor ST1571 in a patient with a metastatic gastrointestinal Stromal tumor. *N Eng J Med.* 2001;344:1052-6.
35. Reichardt P, Blay J, von Mehren M. Towards global consensus in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10:221-32.
36. Sjölund K, Anderson A, Nilsson E, et al. Downsizing treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors improved resectability. *World J Surg.* 2010;34:2090-7.