

Tumores gástricos estromales: factores pronósticos y tratamiento quirúrgico

J.I. González Muñoz, M. Angoso Clavijo, C. Salas Anton^a, L. Giménez Alvira, R. Urioste Arana y A. Colas Vicente
Servicio de Cirugía de Urgencias. ^aServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Resumen

Introducción. Los criterios para determinar el grado de malignidad de los tumores gástricos estromales no están claramente definidos, por lo que el tratamiento quirúrgico de estas lesiones es controvertido.

Métodos. Se han estudiado las características clínicas, morfológicas y quirúrgicas de 49 pacientes diagnosticados de tumor gástrico estromal entre 1968 y 1999. Se han analizado las tablas de frecuencias y se ha llevado a cabo un estudio de supervivencia.

Resultados. Se han hallado 29 tumores malignos, mientras que el resto eran benignos. Los síntomas más frecuentes consistieron en un síndrome constitucional, hemorragia digestiva alta y masa abdominal en el 20% de los casos. El análisis de la supervivencia demostró que la presencia de masa abdominal, el tamaño tumoral mayor de 10 cm y la necrosis tumoral son indicadores de mal pronóstico, mientras que la presencia de ulceración indica buen pronóstico. Un índice mitótico elevado (> 10) y una resección quirúrgica amplia no tienen impacto en la supervivencia de estos pacientes.

Conclusiones. Recomendamos una resección completa pero limitada de estos tumores dada la menor complejidad técnica, la menor morbilidad y el idéntico pronóstico que los asociados con resecciones más amplias.

Palabras clave: Tumores estromales gástricos. Pronóstico. Tratamiento.

GASTRIC STROMAL TUMORS: PROGNOSTIC FACTORS AND SURGICAL TREATMENT

Introduction. The criteria for determining the degree of malignancy of gastric stromal tumors (GST) have yet to be clearly defined; thus the surgical treatment of these lesions is controversial.

Method. We analyzed the clinical, morphological and surgical features of 49 patients diagnosed with GST between 1968 and 1999. Frequency tables and survival were analyzed.

Results. Twenty-nine tumors were benign and 20 were malignant. In 20% of the patients, symptoms consisted of constitutional syndrome, upper gastrointestinal hemorrhage and abdominal mass.

The survival analysis demonstrated that the presence of abdominal mass, tumor size more than 10 cm and tumor necrosis were indicators of poor prognosis while the presence of ulceration indicated favorable prognosis. Elevated mitotic index (>10) and wide surgical resection margin had no effect on the survival of these patients.

Conclusion. We recommend complete but limited surgical resection of gastric stromal tumors since patient survival is similar to that associated with more ample resections.

Key words: Gastric stromal tumors. Prognosis. Treatment.

Introducción

Los tumores estromales gástricos son un tipo de neoplasias de distintas líneas de diferenciación y de muy diverso comportamiento clínico pero con una localización común. Mediante estudios ultraestructurales y técnicas de inmunohistoquímica, estos tumores se han dividido en

cuatro categorías según su línea de diferenciación: a) musculares; b) neurales; c) diferenciación doble, muscular y neural, y d) tumores no diferenciados.

Debido a su baja incidencia, existen pocas series publicadas con un elevado número de pacientes y seguimiento a largo plazo. Además, es conocida la dificultad que existe en predecir el comportamiento clínico de estos tumores, o lo que es lo mismo, en establecer en el momento del diagnóstico criterios que determinen el riesgo de que estos tumores metastaticen^{1,2}. Como consecuencia, el tratamiento quirúrgico que se debe realizar en estos casos es controvertido.

Correspondencia: Dr. J.I. González Muñoz.
Las Pozas, 37. San Lorenzo de El Escorial. 28200. Madrid.

Aceptado para su publicación en junio de 2002.

TABLA 1. Resultados del estudio clínico y quirúrgico

			p
Edad	63 años (benignos)/53 años (malignos)		
Sexo	25 varones/24 mujeres		
Signos y síntomas	Hemorragia digestiva aguda (26,5%) Síndrome constitucional (34,6%) Dolor abdominal (16,3%) Normal (10,2%)		
Exploración física	Masa abdominal	20,4% (0% B, 42% M)	p > 0,05
Laboratorio	Normal	42,1%	
Cirugía	Anemia	44,9%	
	Resección amplia	10 casos (2 B, 8 M)	p < 0,05
	Resección limitada	34 casos (25 B, 9 M)	
	Resección incompleta	3 casos (3 M)	
Supervivencia (5 años)	Benigno	100%	
	Maligno	37,19%	

Pacientes y métodos

Desde 1968 a 1999 un total de 49 pacientes fueron diagnosticados de tumor gástrico estromal en la Clínica Puerta de Hierro. Los criterios de inclusión en este estudio fueron que el tumor fuera estromal, benigno o maligno, confirmado por los patólogos de este centro y que se originara en el estómago (fig. 1). Se han rechazado los originados en otro punto del tracto gastrointestinal como el esófago o el duodeno, aunque lleguen a infiltrar el estómago. Cada paciente así diagnosticado se consideró caso y de cada uno de ellos se han analizado datos clínicos, quirúrgicos y evolutivos (tabla 1). Asimismo, se ha elaborado un protocolo de estudio morfológico de cada caso (tabla 2).

Se realizó una resección completa cuando se extirpó todo el tejido tumoral macroscópico con márgenes microscópicos libres. La resección fue incompleta cuando no se cumplieron los requisitos anteriores. En este último apartado incluimos los casos de perforación del tumor o rotura del mismo. Entre las resecciones completas definimos las resecciones amplias cuando el margen de resección es mayor de 5 cm y limitadas cuando éste es menor. El estadio de la enfermedad se estableció definitivamente durante la operación.

En el estudio morfológico se han analizado las variables más relacionadas con el pronóstico de estas neoplasias y se ha llevado a cabo de forma independiente del estudio clínico.

Se han elaborado tablas de frecuencias y porcentajes con las variables descritas en las tablas 1 y 2. Asimismo, se ha llevado a cabo un estudio de supervivencia utilizando el método del producto-límite de Kaplan-Meier y el test de comparación de Mantel-Cox. Para estudiar la relación entre las variables con estratos de número de casos inferiores a 5 y la mortalidad se utilizó la probabilidad exacta de Fischer.

Resultados

En la tabla 1 se resumen los detalles del estudio clínico y del tratamiento quirúrgico. Al analizar las curvas de supervivencia actuarial relacionada con la exploración física se observa que ninguno de los pacientes en los que se detectó la presencia de una masa abdominal sobrevivía a los 24 meses, mientras que el 68% de los que no la presentaban vivió más de 5 años. Los resultados del estudio morfológico quedan reflejados en la tabla 2. Situando el punto de corte en 5 cm, no encontramos diferencia estadísticamente significativa, en cuanto al tamaño del tumor se refiere. Sin embargo, si lo situamos en 10 cm, se observa que los pacientes con tumores de más de 10 cm tienen una supervivencia menor que los de menor tamaño, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

En nuestra serie, el 55% de los pacientes con ulceración vivía a los 5 años de seguimiento, mientras que todos los que no la presentaban fallecieron en los primeros

TABLA 2. Resultados del estudio morfológico de los tumores gástricos estromales

	Benigno	Maligno	p
Número de casos	29	20	
Diferenciación	Muscular	18 M 2 Neural	
Tamaño (cm)	0,5-4,8	1-40	p < 0,05
Ulceración	20%	65%	p < 0,05
Necrosis	0%	45%	p < 0,05
Hemorragia	10%	60%	p < 0,05
Hiper celularidad	5%	85%	p < 0,05
Atipia nuclear	0%	No 5% Leve 26,31% Moderada 42,1% Grave 26,31%	p < 0,05
Índice mitótico	< 5	5 (26,31%) 6-10 (52,62%) > 10 (31,57%)	p < 0,05
Tipo celular	Fusocelular 100%	Fusocelular 40% Epitelioide 60%	p < 0,05

24 meses ($p < 0,05$). Con respecto a la necrosis tumoral observamos que el 14% de los enfermos que la padecían están vivos a los 5 años, mientras que el 59% de los que no la tenían lo están en el mismo tiempo ($p < 0,05$). Realizando un análisis de multivariación no encontramos que estas características estén relacionadas entre sí ni con ninguna de las otras estudiadas.

Considerando que el índice mitótico oscila entre cinco y 30 figuras en nuestra serie y estableciendo el punto de corte en 10, tenemos nueve casos con un índice mitótico ≥ 10 y once casos con un índice mitótico < 10 . No existe diferencia significativa entre ambos grupos, es decir, que un índice mitótico muy elevado no indica peor pronóstico que uno más bajo (pero siempre mayor de 5) (fig. 2).

Analizando la curva de supervivencia global observamos que el 37,19% de los pacientes con tumores gástricos malignos de estirpe muscular están vivos a los 5 años. Analizando por años vemos que la supervivencia a los 12 meses es del 63,75% y a los 2 años de 44,63%.

Discusión

La mayor dificultad que presenta el estudio de los tumores gástricos estromales es la baja incidencia de estas neoplasias, lo que hace que la mayoría de las series publicadas sea de un número bajo de pacientes como

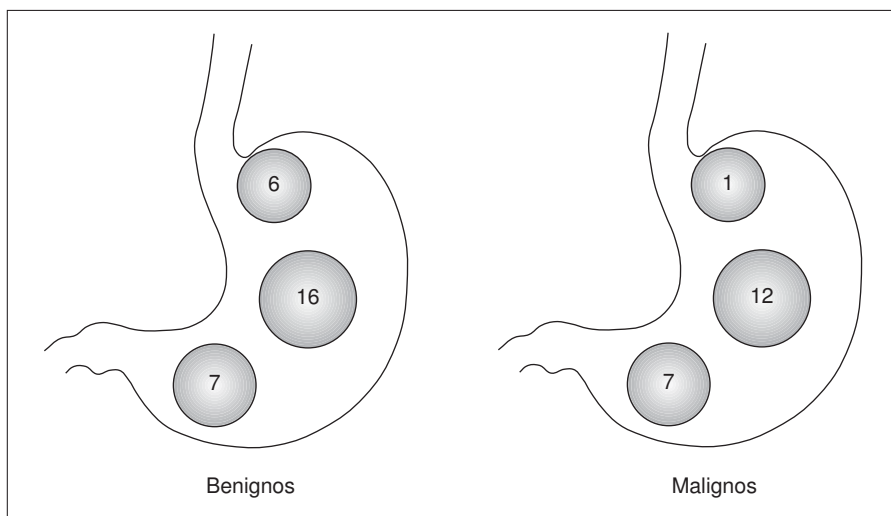


Fig. 1. Localización de los tumores gástricos estromales.

para realizar un estudio estadístico significativo. Esto se hace más evidente en los casos de tumores con diferenciación neural, doble o no diferenciados. En nuestra serie, debido al tamaño de la muestra, no podemos demostrar la diferencia estadística entre algunas variables que para otros autores son significativas.

Con respecto a las características clínicas de los pacientes de nuestra serie coincidimos con la mayoría de autores³⁻⁸ en señalar que la hemorragia digestiva, el síndrome constitucional y el dolor abdominal son los datos descubiertos con más frecuencia. Sin embargo, de acuerdo con Gutierrez Calvo et al⁹, destacamos que la presencia de una masa abdominal durante la exploración física es un dato significativo de mal pronóstico. Esto podríamos explicarlo porque la palpación del tumor implica gran tamaño, presencia de un tumor maligno en la mayoría de los casos y de estadio avanzado (invasión local y/o a distancia).

Aunque en nuestra serie no hemos encontrado asociación de esta entidad con otras enfermedades, se han

descrito asociaciones con la enfermedad de Von Recklinhausen o con el síndrome de Carney^{10,11}.

Analizando la localización de los tumores coincidimos con Palmer¹² en que el lugar más frecuente de aparición es el cuerpo seguido del antro. En nuestra serie los tumores malignos excepcionalmente se sitúan en el tercio superior del estómago. Para algunos autores la localización del tumor es un dato valioso para predecir su comportamiento¹³. Para otros, al igual que nosotros, no existe diferencia en la supervivencia con respecto a esta variable^{5,8}.

Aunque hay autores que propugnan la resección amplia del tumor^{5,14}, otros han demostrado que la resección en cuña con un margen generoso de tejido sano es un tratamiento adecuado¹³⁻¹⁶, reservando la gastrectomía subtotal o total para tumores grandes o localizados en el tercio superior gástrico. Nosotros, para estudiar la técnica quirúrgica empleada, la dividimos según el margen de resección, como antes indicamos. Hemos situado el límite en 5 cm por ser éste el margen habitual de resección de los adenocarcinomas gástricos. Observamos que la amplitud de resección, siempre y cuando existan márgenes libres microscópicamente, no influye en la supervivencia de estos pacientes, lo que nos lleva a recomendar las resecciones completas limitadas sobre las ampliadas en los tumores localizados y pequeños dada la menor complejidad técnica, la menor morbilidad e igual pronóstico^{8,17,18}. Sólo se realizaría una resección amplia si la localización o extensión local del tumor así lo requiriesen.

Este resultado se explicaría por la ausencia de crecimiento submucoso de estos tumores, presente en el adenocarcinoma, y porque la invasión linfática es extremadamente rara¹.

Farrugia et al⁵ demostraron que la invasión de la serosa del estómago y de órganos vecinos no reduce la supervivencia de estos pacientes si se logra una resección completa. Sí tiene influencia, en cambio, sobre el pronóstico la resección incompleta del tumor, bien porque los márgenes presenten enfermedad microscópica, bien porque el tumor esté perforado o roto^{4,5,19}.

En 4 casos la resección fue incompleta, y fallecieron todos los pacientes entre los 6 y los 12 meses.

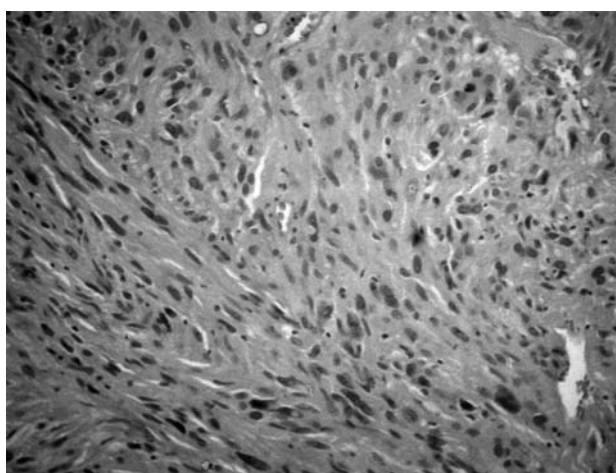


Fig. 2. Tumor gástrico estromal (leiomiocarcinoma). Las células presentan un aspecto fusiforme, con moderada atipia nuclear y actividad mitótica (índice mitótico > 5/10 HPF).

El análisis de la curva de supervivencia parece indicar que el aumento del número de casos no influiría en este resultado dado su escaso número.

Dada la rareza de la diseminación linfática de estos tumores, no creemos que esté indicada la linfadenectomía regional^{4,15,20}, si bien hay autores que la recomiendan por encontrar adenopatías positivas en un 6-15% de los casos^{5,13,21}.

Varios autores han observado el desarrollo de metástasis en tumores con un índice mitótico entre dos y cinco^{16,22}. En nuestra serie no hemos encontrados casos de ese tipo.

Considerando el estudio morfológico, estudiamos la influencia del tamaño del tumor en la supervivencia de estos pacientes sin encontrar resultados significativos, tras situar el punto de corte en 5 cm. Obtuvimos el mismo resultado al estudiar la presencia de hemorragia, hiperplasia o atipia nuclear.

Sin embargo, sí encontramos que un tumor maligno mayor de 10 cm se acompaña de menor supervivencia que un tumor de menor tamaño, lo que coincide con los resultados de la exploración física. Algunos autores señalan este tamaño como el crítico a partir del cual la probabilidad de metástasis se aproxima al 100%²³.

Si bien estas variables tienen importancia a la hora de establecer el diagnóstico de benignidad o malignidad^{13,23}, su efecto sobre el pronóstico del paciente es discutido y en nuestra serie hemos demostrado que no lo tiene.

No sucede lo mismo con la presencia de ulceración y necrosis. Ambas variables son factores pronósticos de forma independiente. La presencia de ulceración implica mayor supervivencia que su ausencia, lo que se podría explicar porque la ulceración provocaría un cuadro de hemorragia digestiva con más frecuencia y un diagnóstico del tumor más temprano que si fuera asintomático, pues de los 13 casos con ulceración sólo cuatro no presentaron hemorragia digestiva.

De igual modo la presencia de necrosis es otro factor pronóstico en estos pacientes, pero su causa tiene explicación más difícil. Quizá la presencia de necrosis implique tumores peor diferenciados o de comportamiento biológico más agresivo¹⁷, aunque la atipia nuclear o el tipo celular no hayan resultado factores pronósticos.

Para la mayoría de los autores el índice mitótico es una característica importante para establecer el diagnóstico de benignidad o malignidad de estos tumores. Aceptando que los tumores malignos tienen un índice mitótico superior a 5⁵, obtuvimos que un índice mitótico elevado (> 10) tiene el mismo pronóstico que si es inferior a 10, es decir, que en los tumores malignos el índice mitótico no es un factor pronóstico. Sin embargo, otros autores consideran leiomiomas de alto grado a los que presentan un índice mitótico 10/10 HPF y que estos casos tienen peor pronóstico que los que tienen un índice mitótico menor^{4,24}. Quizá un aumento del número de casos de nuestra serie variaría la significación estadística de esta variable.

La mayoría de los autores coinciden en señalar que el tipo celular (epitelioide o fusocelular) no influye en la supervivencia de estos pacientes^{1,4,6}. Nosotros coincidimos con este hallazgo.

Los sarcomas gástricos tienen mejor pronóstico que los de otras localizaciones digestivas²⁵ y que los adenocarcinomas gástricos (9-11%)²⁵⁻²⁷.

Los datos sobre la supervivencia de los pacientes con tumores estromales gástricos malignos tras una resección curativa son muy variables, y oscilan entre un 19 y un 56% de supervivencia a los 5 años^{1,7,15,22,27-30}. La supervivencia media de nuestros pacientes es comparable con la de otras series internacionales.

En conclusión, ante la presencia de un tumor estromal gástrico recomendamos su resección completa limitada siempre que sea técnicamente posible, dado que presenta una supervivencia semejante a la de resecciones más amplias y menor morbilidad.

La presencia de una masa abdominal y necrosis tumoral son factores de mal pronóstico. Sin embargo, la existencia de ulceración del tumor implica mejor pronóstico.

Bibliografía

1. Amin MB, Mack, Linden MD, Kubus JI, Zarbo RJ. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. Correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am J Clin Pathol* 1993;100:428-32.
2. Appelman HD, Helwig EB. Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma). *Cancer* 1976;38:708-28.
3. Elizalde JR, Borda F, Jiménez FJ, Martínez A, Valenti C, Herrera J. Tumor estromal gástrico gigante simulando lesión ocupacional hepática. *Rev Esp Enf Dig* 1997;89:561-4.
4. Evans HL. Smooth muscle tumors of the stomach. A review with special reference to gross pathology. *Medicine (Baltimore)* 1951;30:81-181.
5. Farrugia G, Kim CH, Grant C, Zinsmeister AR. Leiomyosarcoma of the stomach: determinants of long-term survival. *Mayo Clin Proc* 1992;67:533-6.
6. Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995;103:41-7.
7. Fuller CE, Williams GT. Gastrointestinal manifestations of type I neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Histopathology* 1991;19:1-11.
8. Grant CS, Kim CH, Farrugia G, Zinsmeister A, Goellner JR. Gastric leiomyosarcoma: prognostic factors and surgical management. *Arch Surg* 1991;126:985-90.
9. Gutiérrez Calvo A, Nuño Vázquez J, García Borda J, Pascual Montero J, López Fernández JI, Fernández Blanco I, et al. Tumores gástricos de estirpe muscular. *Rev Quir Esp* 1988;15:231-6.
10. He LJ, Wang BS, Chen CC. Smooth muscle tumors of the digestive tract: report of 160 cases. *B J Surg* 1988;75:184-6.
11. Kieffer RW, McSwain B, Adkins RB. Sarcoma of the gastrointestinal tract: review of 40 cases. *Am Surg* 1982;48:167-9.
12. Palmer ED. Benign intramural tumors of the stomach. A review with special reference to gross pathology. *Medicine (Baltimore)* 1951;30:81-181.
13. Lindsay PC, Ordóñez N, Raaf JH. Gastric leiomyosarcoma: clinical and pathological review of fifty patients. *J Surg Oncol* 1981;18:399-421.
14. McGrath PC, Neifeld J, Lawrence W, Kay S, Horsley JS, Parker GA. Gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic factors. *Ann Surg* 1987;206:706-10.
15. Morgan BK, Compton C, Talbert M, Gallagher WI, Wood WC. Benign smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1990;211:63-6.
16. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcoma. *Ann Surg* 1992;215:68-77.
17. Lee YTN, Silberman H, Deck KB. Leiomyosarcoma of the gastrointestinal tract: should we consider metastases to regional lymph nodes? *J Surg Oncol* 1980;15:319-21.
18. Raafat F, Salman WD, Roberts K, Ingram L, Rees R, Mann JR. Carney's triad: gastric leiomyosarcoma, pulmonary chondroma and extra-adrenal paraganglioma in young females. *Histopathology* 1986;10:1325-33.
19. Prieto Nieto, Pérez Robledo JP, Rodríguez Montes JA, Corripio R, García Sancho ML. Leiomyosarcoma intestinal perforado. *Rev Esp Enf Dig* 1998;90:730-1.

20. Rauchod M, Kempson RL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneum. *Cancer* 1977;39:255.
21. Ray R, Tahan SR, Andrews C, Goldman H. Stromal tumors of the stomach: prognostic value of the PCNA index. *Modern Pathol* 1994;7:26-30.
22. Rosay J. Ackerman's surgical pathology: gastrointestinal tract. 8th ed. St. Louis: Mosby, 1995; p. 645-7.
23. Roy M, Sommers SC. Metastatic potencial of gastric leiomyosarcoma. *Pathol Res Pract* 1989;185:874-7.
24. Fernández F, Paredes JP, García P, Potel J. Tumoración estromal gastrointestinal. *Cir Esp* 2001;69:408-10.
25. Schmidt A, Lockwood K. Benign lesions of the esophagus. *Acta Chir Scand* 1967;133:640-4.
26. Shiu MH, Farr GH, Papachristou DN, Hajdu SI. Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 1982;49:177-87.
27. Smithwick W, Biesecker JL, Leand PM. Leiomyoblastoma: behaviour and prognosis. *Cancer* 1969;24:996-1003.
28. Liev D, Kariv Y, Issakov J, Merhav H, Berger E, Merimsky O, et al. Gastrointestinal sarcomas. *Br J Surg* 1999;86:545-9.
29. Tubia JI, Sánchez A, Partearroyo N, Galarriaga I, López de Heredia E, Palomar M, et al. Tumor estromal CD34 de localización yeyunal. *Cir Esp* 2000;67:100-12.
30. Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Ejuoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastro-intestinal tumors. *Cancer* 1992;69:947-55.