

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 4, Suplemento 1, 2005

ISSN :1665-9201

Tumores del estroma gastrointestinal

1er. encuentro multidisciplinario

www.smeo.org.mx



SMeO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



**MESA DIRECTIVA
2004-2005**

DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO
Presidente

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Vicepresidente

DR. ADOLFO FUENTES ALBURO
Secretario

DR. HÉCTOR ACOSTA MONDRAGÓN
Tesorero

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN
DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS
DR. ROGELIO MARTÍNEZ MACÍAS
Vocales

DR. JORGE MARTÍNEZ CEDILLO
Coordinador de capítulos

DR. EDUARDO ARANA RIVERA
DR. FRANCISCO TENORIO GONZÁLEZ
Consejeros

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA (GAMO)

Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Vol. 4 Suplemento 1, 2005

EDITORA EN JEFE:

Dra. Ma. Guadalupe Cervantes Sánchez

Jefa de Oncología Clínica, Centro Médico "20 de Noviembre" ISSSTE, México, D.F.

EDITORES ASOCIADOS

DR. FRANCISCO J. OCHOA CARRILLO

Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS

Jefe de la División de Padecimientos Neoplásicos y

Proliferativos, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE

DR. JUAN RAMÓN AYALA HERNÁNDEZ

Director del Hospital de Oncología, CMN

"Siglo XXI", IMSS

DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría,

CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. EDUARDO ARANA RIVERA

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de

México, OD

DR. ARMANDO MARTÍNEZ ÁVALOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital

Infantil de México "Federico Gómez"

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional

de Pediatría

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT

Director General del Instituto Nacional de

Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

Coordinador del Departamento de Hematología y

Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y

Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez

de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA

Profesor titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital

Civil de Guadalajara

DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE

Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte

de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL

Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

DR. VÍCTOR M. LIRA PUERTO

Asesor del Consejo Mexicano de Oncología

DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN

Subdirectora Médica de la División de Medicina Interna,

Instituto Nacional de Cancerología

COMITÉ EDITORIAL

DR. SALVADOR ALVARADO AGUILAR

Psico-oncología

DR. HUMBERTO ARENAS MÁRQUEZ

Apoyo nutrición

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. EDUARDO CERVERA CEBALLOS

Leucemias agudas y crónicas y mieloma múltiple

DRA. MA. ELENA CRUZ RAMOS

Prótesis maxilofacial

DR. JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ

Tumores de cabeza y cuello

DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA

Biología molecular

DR. MIGUEL ÁNGEL JIMÉNEZ RÍOS

Tumores urológicos

DR. JAVIER KELLY GARCÍA

Tumores de tórax y mediastino

DR. PEDRO LUNA PÉREZ

Tumores de colon, recto y ano

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD

Piel y melanoma

DRA. AÍDA MOTA CARCÍA

Radioterapia

DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ

Colposcopia

DRA. MARICRUZ PÉREZ AMADOR DEL CUETO

Bioética

DRA. ASTRID RASMUSSEN ALMARAZ

Genética clínica y consejo genético

DR. JOSÉ RUANO AGUILAR

Oncología pediátrica

DR. FRANCISCO SANDOVAL GUERRERO

Tumores mamarios

DR. ERIC SANTAMARÍA LINARES

Cirugía reconstructiva oncológica

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA

Oncología médica

DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO

Linfomas

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA

Tumores ginecológicos

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES

Cuidados paliativos y control del dolor

DR. SERGIO TORRES VARGAS

Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

DRA. SILVIA VIDAL MILLÁN

Genética clínica y consejo genético



Editado por:
**MASSON DOYMA
MÉXICO**

Santander Núm. 93, Col. Insurgentes Mixcoac
03920, México, D.F.
Tels. 5563-0036 5598-6713

Director General:
Dr. Marco Antonio Tovar Sosa

Coordinador Editorial:
Lic. Julio Cabiedes H.

Ejecutivo de Ventas:
José J. Sosa Gutiérrez

Producción:
Martha García Lomelí

Dirigida a:

Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

Suscripción \$ 1,000

Registro No. 04-2003-090317145700-102

Periodicidad

Seis números al año

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
TUXPAN 59 PH, COL. ROMA MÉXICO, D.F., C.P. 06760
TEL. 55 74 14 54 / FAX 55 84 12 73 smeo@infosel.net.mx
www.smeo.org.mx

La SMEO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUMEN 4, SUPLEMENTO 1, 2005

EDITORIAL

Tumores del estroma gastrointestinal.	7
<i>Reto diagnóstico y nueva esperanza terapéutica</i> <i>Francisco Javier Ochoa Carrillo</i>	
Reto diagnóstico y opciones terapéuticas	10
<i>Aura Erazo Valle</i>	
La era de la terapia molecular: Redefiniendo el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal	13
<i>Shreyaskumar R. Patel</i>	
Características morfológicas y conducta biológica	18
<i>Susana Aldana, Isabel Alvarado Cabrero, Roberto Herrera Goepfert, Ana Karina Piña Osuna y Francisca I. Sierra Santiesteban</i>	
Diagnóstico y tratamiento quirúrgico	24
<i>Ricardo Alvarado Reyes, Juan G. García González, Efraín Gómez Herrera, Luis Lorenzo González Moreno, Heriberto Medina Franco, Rolando Ocampo LeRoyal, Francisco Javier Ochoa Carrillo, Luis Oñate Ocaña, Antonio Patiño Lara y Sergio Torres Vargas</i>	
Tratamiento médico	28
<i>Javier Altamirano Ley, Daniel Capdeville García, Ana Lilia Castruita Ávila, Patricia Cortés Esteban, Aura Erazo Valle, Rogelio Gaona Nava, Eucario León Rodríguez, Gilberto Morgan Vidella, Gerardo Ramón Rodríguez Torres, Pedro Romero García y Juan Alejandro Silva</i>	

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUME 4, NUMBER 1, SUPLEMENTO 2005

SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors (Pathology)	7
<i>Challenge diagnosis and new therapeutic hope</i> <i>Francisco Javier Ochoa Carrillo</i>	
Challenge diagnosis and therapeutic options	10
<i>Aura Erazo Valle</i>	
The era of the molecular therapy: Redefining the treatment of the gastrointestinal stromal tumor	13
<i>Shreyaskumar R. Patel</i>	
Morphologic characteristics and biological conduc	18
<i>Susana Aldana, Isabel Alvarado Cabrero, Roberto Herrera Goepfert, Ana Karina Piña Osuna and</i> <i>Francisca I. Sierra Santiesteban</i>	
Diagnosis and surgical treatment	24
<i>Ricardo Alvarado Reyes, Juan G. García González, Efraín Gómez Herrera, Luis Lorenzo González Moreno,</i> <i>Heriberto Medina Franco, Rolando Ocampo LeRoyal, Francisco Javier Ochoa Carrillo, Luis Oñate</i> <i>Ocaña, Antonio Patiño Lara and Sergio Torres Vargas</i>	
Medical treatment	28
<i>Javier Altamirano Ley, Daniel Capdeville García, Ana Lilia Castruita Ávila, Patricia Cortés Esteban, Aura Erazo</i> <i>Valle, Rogelio Gaona Nava, Eucario León Rodríguez, Gilberto Morgan Vidella, Gerardo Ramón Rodríguez Torres,</i> <i>Pedro Romero García and Juan Alejandro Silva</i>	

Tumores del estroma gastrointestinal.

Reto diagnóstico y nueva esperanza terapéutica

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST por sus siglas en inglés), tienen su origen en las células intersticiales de Cajal; el marcapaso gastrointestinal y la marca de la movilidad de este aparato.

Esta enfermedad ha tenido una definición cambiante. Históricamente era difícil distinguirla de los sarcomas de los tejidos blandos, pero actualmente, las nuevas técnicas de inmunohistoquímica, permiten detectar la sobreexpresión del c-Kit presente en el 95% de los pacientes.

Desde el punto de vista epidemiológico, universalmente, estos tumores son diagnosticados entre 10 y 20 casos por millón, anualmente. Representan del 0.1 al 3% de todos los cánceres gastrointestinales y aproximadamente el 5% de todos los sarcomas de tejidos blandos, diagnosticándose en pacientes con una media de 58 años de edad, destacando que entre el 10 y 30% de estos tumores, son sumamente malignos, desarrollando metástasis a hígado y peritoneo.¹⁻⁶

Clínica y patológicamente los GIST representan un espectro de tumores que incluye variantes malignas y benignas, caracterizándose la malignidad por el incremento de actividad mitótica y el desarrollo de tumores de gran tamaño. Sin embargo, la predicción del potencial de malignidad puede ser difícil de establecer, ya que también los tumores pequeños con actividad mitótica baja pueden metastatizar. La localización anatómica es importante, tumores GIST pequeños localizados en el intestino delgado, pueden tener un pronóstico pobre comparados con los tumores de gran tamaño, localizados en el estómago.⁷⁻¹⁰

Los tumores GIST tienen un perfil inmunofenotípico y genético claramente diferente de otros tumores mesenquimatosos del tracto gastrointestinal.

Los tumores del estroma gastrointestinal son todo un reto desde el punto de vista clínico, pero la confirmación anatomopatológica debe estar sustentada en estudios de inmunohistoquímica basados en el KIT CD117, en el CD34, en el SMA, en la DESMINA y en la proteína S100. Los estudios de citogenética ocupan también un lugar determinante en entender la biología y los mecanismos genéticos de esta neoplasia, comprenderla mejor y ofrecer opciones terapéuticas específicas.¹¹⁻¹³

Tradicionalmente, la cirugía ha sido la única modalidad terapéutica efectiva en el tratamiento de estos tumores resistentes a la radioterapia y a la quimioterapia.^{7,14-16}

La tasa de supervivencia a 5 años, posterior a la resección

quirúrgica, puede variar entre el 28 y el 43%, sin embargo, la cirugía por sí sola es a menudo insuficiente, ya que existe hasta un 90% de pacientes que pueden presentar recidivas después de la cirugía.¹⁴

En el campo de la oncología, se cursa por un periodo importante de una mejor comprensión de este tipo de tumor, con base en los progresos científicos y en el comportamiento biológico de esta neoplasia. Los principios básicos de la biología molecular del cáncer han sido explorados en las tres últimas décadas, y estos conocimientos son aplicados en nuevas estrategias para el empleo de terapias blanco moleculares, efectivas en estos tumores.

El ejemplo de este avance terapéutico revolucionario ha sido el desarrollo de agentes inhibidores selectivos de tirosin-kinasa, como el mesilato de imatinib que fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés), en los Estados Unidos en el año 2001, para el tratamiento de los pacientes con Leucemia Mielocítica Crónica en crisis blástica acelerada, después de falla del interferon alfa, en pacientes con cromosoma Philadelphia positivo.^{17,18}

El mesilato de imatinib es un medicamento bien absorbido después de la administración por vía oral y metabolizado en el hígado por la isoenzima citocromo P450 y sus metabolitos son principalmente eliminados por las heces.

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición selectiva de la proteína tirosin-kinasa, inhibe el KIT, el c-Abl/Arg y el PDGFRA/B. El dominio de cinasa KIT activa la proteína de sustrato PI3 por medio de la fosforilación, este sustrato activado, a su vez, inicia una cascada de señales que culminan en la proliferación y supervivencia celulares. Se piensa que imatinib actúa por medio de la ocupación del dominio KIT en el sitio de unión del ATP, esta situación previene la fosforilación del sustrato, frena la cascada de señales y, por ende, inhibe la proliferación y supervivencia celulares. Este novedoso tratamiento molecular se encuentra dirigido específicamente a la inhibición de la proteína tirosin-kinasa.

La farmacología clínica de esta droga ha sido evaluada con resultados espectaculares en los pacientes con leucemia mieloide crónica y en tumores del estroma gastrointestinal; se vislumbran más indicaciones en un futuro a corto plazo para otro tipo de neoplasias sólidas.^{3,19}

Los tumores GIST, son el ejemplo más claro del manejo multidisciplinario en interacción ordenada, en el cual deben de participar el patólogo, que es determinante para el

diagnóstico, el clínico, quien establece la localización y extensión de la lesión, el cirujano, quien con un juicio crítico valora al paciente y determina si es resecable o no con el objetivo de asegurar la completa resección de la tumoración, procurando reducir al mínimo la morbimortalidad y el oncólogo médico, que ofrece la terapéutica del Imatinib, previa o posterior a la intervención quirúrgica. Todos ellos debiendo estar familiarizados con los factores pronóstico de esta neoplasia.^{20,21}

La Sociedad Mexicana de Oncología se enorgullece de haber convocado a un grupo de expertos mexicanos de diferentes instituciones y disciplinas, líderes de opinión, que participaron de manera entusiasta en compartir sus conocimientos y experiencias en cuanto a la frecuencia de esta neoplasia en nuestro medio, las características anatomopatológicas, los aspectos clínicos y de comportamiento biológico y los abordajes terapéuticos tanto médico, con una terapia blanco molecular, como quirúrgico, de uno de los tumores del tracto gastrointestinal, que si bien es cierto es poco frecuente, representa todo un reto para el diagnóstico y el tratamiento en la oncología moderna. A continuación se presenta el resultado de este trabajo, plasmado en cuatro capítulos con diferente temática y con la participación de los autores por orden alfabético.

El objetivo de este primer encuentro multidisciplinario se verá cumplido cuando, la información actualizada que se generó, sea difundida en la comunidad médica de nuestro país, para el beneficio de los pacientes.

Bibliografía:

1. Rubin, BP, Fletcher, JA, Fletcher, CD. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg Pathol* 2000;8:5.
2. Miettinen, M. and Lasota, J Gastrointestinal stromal tumors –definition, clinical histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1.

3. Miettinen, M. Sarlomo-Rikala, M, Lasota, J Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213.
4. Diamond, T, Danton, MH, Parks, TG. Smooth muscle tumours of the alimentary tract. *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:316.
5. Meissner, WA. *Arch Pathol* 1994; 38:207 as quoted in Morson, BC, Dawson, IMP, *Gastrointestinal Pathology*, Blackwell Scientific Publications, Osney Mead, Oxford 1972.p.162.
6. Lux M. Rubin BP, Biase TL, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000;156:791-795.
7. DeMatteo, RP, Lewis, JJ, Leung, D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-58.
8. Connolly, EM, Gaffney, E, Reynolds, JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2003;90:1178.
9. Fletcher DM, Berman Jules, Corless CH, Gorstein F, Lasota J. Lonley J. Miettinen M y col. Diagnosis of Gastrointestinal stromal tumours. A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
10. Pidhorecky J, Cheney RT, Kraybill W, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors. Current Diagnosis, Biologic and Management. *Annals of Surgical Oncol* 2000;7:705-712.
11. Nishida T, Hirota SI. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000;15:1293-1301.
12. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GIST's at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000;13:1134-1142.
13. Kindblom L-G, Meis-Kindblom J, Bumming P. Et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST)—a population-based study of 600 cases. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 5):157.
14. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002;38(Suppl 5):S37-S38.
15. Otani Y, Ohgami M, Igarashi N, et al. Laparoscopic wedge resection of gastric submucosal tumors. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000;10:19-23.
16. Goss GA, Merriam P, Manola J, Singer S, Fletcher CD, Demtri GD. Clinical and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:599a.
17. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-1037.
18. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344:1038-1042 {Erratum, *N Engl J Med* 2001;345:232.}
19. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors; a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-1423.
20. Eisenberg, B.L.. Imatinib mesylate: a molecularly targeted therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Oncology* 2003 Nov:7-12
21. Eisenberg, B.L., Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Annals of Surgical Oncology* 2004;Vol 11(5):465-475.

Tumores del estroma gastrointestinal

Resumen

Los tumores del estroma gastrointestinal constituyen el grupo más frecuente de neoplasias malignas mesenquimatosas del tubo digestivo. Se originan de las células intersticiales de Cajal, cuya función está relacionada con la coordinación del peristaltismo gastrointestinal. Son frecuentes en el estómago y raros en el esófago, aunque también pueden presentarse en sitios extraintestinales como el mesenterio y el retroperitoneo. El tamaño de estas neoplasias puede alcanzar 30 cm y en términos generales, están bien delimitadas. Histológicamente muestran patrones de crecimiento fusiforme, como en la mayoría de los casos, epitelioides o mixto. El potencial maligno de cada neoplasia se gradúa de acuerdo con el tamaño y el número de mitosis. Las neoplasias más agresivas recurren, dan metástasis de predominio en el hígado y se diseminan por vía transcelómica. Aproximadamente 95% de los tumores del estroma gastrointestinal exhiben positividad con el anticuerpo CD-117, que reconoce al receptor KIT. El receptor KIT pertenece al grupo de receptores cinasa de tirosina III y está codificado por el proto-oncogene *c-kit*, localizado en el brazo largo del cromosoma 4; las alteraciones moleculares más frecuentes corresponden a mutaciones puntuales. En los tumores del estroma gastrointestinal negativos para CD-117, se han demostrado alteraciones del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, que también forma parte de los receptores cinasa de tirosina III; estas neoplasias suelen tener morfología epitelioides. El diagnóstico diferencial de los tumores del estroma gastrointestinal debe incluir fibromatosis, tumor fibroso solitario, neoplasias de músculo liso y vaina nerviosa periférica y ocasionalmente, carcinomas y linfomas. Desde los puntos de vista inmunohistoquímico y ultraestructural, los tumores de estroma gastrointestinal pueden mostrar diferenciación a músculo liso y con menor frecuencia, diferenciación neurogénica. La interpretación histopatológica correcta de este grupo heterogéneo de neoplasias depende del manejo adecuado del espécimen quirúrgico, desde la fijación inmediata hasta el muestreo extenso.

Palabras clave: *Tumor del estroma gastrointestinal, Célula intersticial de Cajal, Neoplasia mesenquimatosa, Extraintestinal, CD-117, KIT, PDGFRA, c-kit.*

Abstract.

*Gastrointestinal stromal tumors are the most frequent group of malignant neoplasms seen at digestive tube. They arise from interstitial cells of Cajal, which function is related to coordination of gastrointestinal peristaltic movements. They are more frequent in the stomach but rare in the esophagus, although extraintestinal sites as mesentery and retroperitoneum have been also described. Grossly, such neoplasms may reach 30 cm in size and in general terms, they are well circumscribed. Histologically, gastrointestinal stromal tumors may display a fusiform pattern of growth, as in the majority of cases, as well as epithelioid or mixed, else. Malignant potential in each neoplasm is graduated according to size and number of mitosis. The most aggressive neoplasms are recurrent, give rise to liver metastasis and have tendency for peritoneal spreading. Approximately, 95% of gastrointestinal stromal tumors show positivity for CD-117 antibody, which recognizes KIT receptor. KIT receptor belongs to family of tyrosine kinase receptors type III, and it is codified by the proto-oncogene *c-kit*, which is localized in the long arm of chromosome 4; most of the molecular disorders described, correspond to punctual mutations. Molecular disarrangements of the platelet derived growth factor receptor, another member of the tyrosine kinase receptors type III, have been demonstrated in those gastrointestinal stromal tumors negative for CD-117; such tumors use to show an epithelioid pattern of growth. Morphologically, differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors must include fibromatosis, solitary fibrous tumor, smooth muscle and peripheral nervous sheath neoplasms and occasionally, carcinoma and lymphoma. From the immunohistochemical and ultrastructural points of view, gastrointestinal stromal tumors may display smooth muscle differentiation and less frequently, neurogenic differentiation. Correct histopathologic interpretation of this heterogeneous group of neoplasms relies on the adequate handling of the surgical specimen, from the immediate fixation to the extensive sampling.*

Key words: *Gastrointestinal stromal tumor, Interstitial cell of Cajal, Mesenchymal neoplasia, Extraintestinal, CD-117, KIT, PDGFRA, c-kit.*

Correspondencia: Tuxpan No. 59 P.H. Col. Roma Sur 0660 México, D.F. Tels. 5264 7305, 5574 1454 y 0706 Fax: 5574 6540.
E-mail: smeopresident@prodigy.net.mx

Reto diagnóstico y opciones terapéuticas

Dra. Aura Erazo Valle

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital Centro Médico 20 de Noviembre, ISSSTE

Introducción

El campo de la Oncología se encuentra en un periodo de clarificación y de progreso, ya que se están aplicando los resultados de la investigación de las ciencias básicas a la clínica. Los principios de la biología han sido sistemáticamente explorados por décadas y ahora se observan los resultados de la investigación, los cuales se emplean en la práctica clínica cotidiana.

El avance de la biología molecular ha permitido conocer el nacimiento de terapias dirigidas hacia un campo específico, es decir, aquellas llamadas “terapias blanco molecular o target”.

El desarrollo de Imatinib es un claro ejemplo del esfuerzo que han realizado los investigadores. Con el nacimiento de este tipo de terapias novedosas, en sus inicios empleándose en las leucemias mielocíticas o granulocíticas crónicas; actualmente de aplicación clínica decisiva sobre los tumores del tracto gastrointestinal. El conocimiento de este tratamiento se expande al manejo de los tumores sólidos, principalmente en tumores del estroma gastrointestinal. (GIST por sus siglas en inglés)

Imatinib es el producto de décadas de trabajo dentro de la biología de los oncogenes y de la biología de las leucemias. Este descubrimiento revolucionó el tratamiento y desde la reunión de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) en el año 2000, en San Francisco, se demostró el impacto que ocasionó presentar las respuestas que se obtenían en las leucemias mielocíticas crónicas y que marcó la pauta para que este conocimiento se expandiera y fuera aplicable a la clínica.

Objetivo del encuentro

Este primer encuentro multidisciplinario en GIST, tiene como objetivo “Conocer la frecuencia de estos tumores en los centros oncológicos del país; revisar los avances en cuanto a los procedimientos de inmunohistoquímica y genética que se emplean para el diagnóstico de este grupo particular de neoplasia; evaluar las manifestaciones clínicas más comunes; cuál es el lugar que ocupa la cirugía y el empleo de medicamentos como el Imatinib para su tratamiento, y por último, establecer algunas guías generales para su manejo multidisciplinario.”

Si bien es cierto que se desconoce su epidemiología en México, es deseable que en este encuentro se elabore una base de datos que permita concentrar la información adecuada respecto a su frecuencia, edad, sexo, manifestaciones clínicas, tratamientos, factores pronóstico y seguimiento.

El criterio internacional de identificación y seguimiento de este tipo de tumores requiere de un equipo multidisciplinario, patólogos y oncólogos, no solamente en el área quirúrgica sino también médicos y cirujanos.

GIST-Gistomas

En un análisis general de este tipo de tumores, es necesario tener en mente que el término GIST o GISTOMAS, describe una neoplasia mesenquimatosa del tracto digestivo. Anteriormente, la nomenclatura internacional los definía como leiomiomas o leiomiomasarcomas.

Cuadro 1

- El término GIST se refiere a una neoplasia mesenquimatosa del tracto digestivo
- En la nomenclatura anterior corresponde a los Leiomiomas, Leiomiomasarcomas o Leiomioblastomas

El origen de estos tumores está asociado a las células intersticiales de Cajal, células marcapaso gastrointestinales, relacionadas con el movimiento del intestino. Esta enfermedad ha tenido una definición cambiante. Históricamente era difícil distinguir los sarcomas de los tejidos blandos, pero las nuevas técnicas de inmunohistoquímica demuestran la sobreexpresión de c-Kit del 95% de los casos y se encuentran mutaciones en estos genes en el 80% de los casos.

Cuadro 2

- Origen asociado a células de Cajal (células marcapaso)
- Históricamente difícil de distinguir de los sarcomas de tejidos blandos
- Actualmente definidos por inmunohistoquímica
- Mutación activa: c-Kit presente en el 90% de los casos
- PDGFRA* mutación activa en el 30% de los casos

*Receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA por sus siglas en inglés).

Estos tumores, por ser poco frecuentes parecería que no tienen importancia, pero sí la tienen, sobre todo quien los padece. Ocurren en cualquier parte del tracto gastrointestinal, su localización principal es en el estómago en un 60 a 70%, siguiéndole en el intestino delgado. Habitualmente existe un porcentaje elevado de metástasis hepáticas y no es infrecuente la infiltración peritoneal.

Signos y síntomas

La edad promedio de los pacientes es de 58 años, y oscila entre 40 y 80 años. La sintomatología es inespecífica en cerca del 90% de los pacientes. Puede haber hemorragia en un 50%; presencia de dolor abdominal del 20 al 50%; en un 10% cuadros obstructivos y puede permanecer asintomático en un 20%. Las metástasis tanto a hígado, como a peritoneo y ganglios linfáticos, se presentan en un porcentaje aproximado del 47%.

Cuadro 3

Signos y Síntomas	
• Inespecífico	90%
• Hemorragia	50%
• Dolor abdominal	20-50%
• Obstrucción	10%
• Asintomático	20%
• Metástasis	47%
(hígado, peritoneo, ganglios)	

En el 47% de los casos se presenta como una enfermedad no resecable y se considera que el tiempo estimado a la progresión es de menos de dos meses.

Diagnóstico

Es fundamental tener en mente la sospecha de la probable existencia de este tipo de tumor. Habitualmente es necesario el empleo de la endoscopia del tracto gastrointestinal superior y/o inferior, dependiendo de la sintomatología. Pero no es infrecuente que la mucosa esté respetada y por lo tanto el diagnóstico sea difícil, teniendo que recurrir a laparoscopia o laparotomía con toma de biopsias múltiples, evitando en lo posible el tejido necrótico. Son necesarios para su diagnóstico el estudio histopatológico e inmunohistoquímico.

Cuadro 4

Bases del diagnóstico diferencial
• Tamaño del tumor
• Número de mitosis
• Activación de c-Kit
• PDGFRA

Los estudios de extensión a considerar son placa de tórax, tomografía computarizada y ultrasonografía transendoscópica.

El diagnóstico diferencial entre malignidad y benignidad se basa principalmente en el tamaño tumoral y en el número de mitosis.

Opciones terapéuticas

La cirugía es la única modalidad terapéutica efectiva, siempre y cuando se reseque la totalidad del tumor. Del 0 al 5%

pueden dar respuesta a la quimioterapia tradicional, con un tiempo muy corto a la progresión, con una supervivencia estimada en menos de un año.

En resumen, los tratamientos para este tipo de tumores son: cirugía, pudiendo utilizarse quimioterapia y actualmente la terapia “blanco molecular o target”.

Los GIST son tumores voluminosos, que han sido tratados con quimioterapia empleando diferentes esquemas. Los porcentajes de respuesta son bajos y de corta duración.

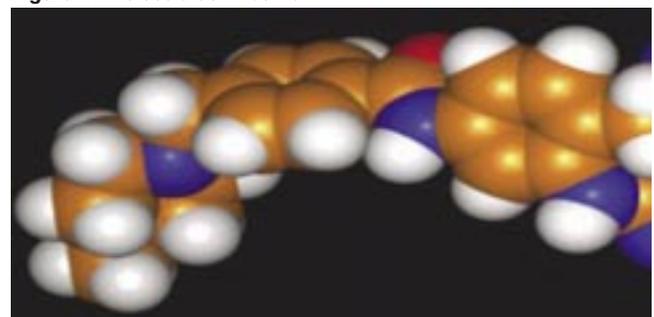
Históricamente, estos tumores se han manejado como si se tratara de un sarcoma, utilizando principalmente los antracíclicos con un porcentaje de respuesta, cuando se combina con dacarbazina, de un 7%; por otra parte, esto puede aumentar hasta un 27% si se agrega a esta combinación el uso de ifosfamida. Con nuevos medicamentos como los taxanos, el porcentaje de respuesta sigue siendo escaso, cerca de un 7%. La combinación de un antracíclico con gemcitabine produce hasta un 10% de respuestas.

Cuadro 5

Tratamiento con Quimioterapia	
Doxorrubicina + dacarbazina	7%
Doxorrubicina + dacarbazina + ifosfamida	27%
Paclitaxel	7%
Doxorrubicina Gemcitabine	10%

La oncología médica ha evolucionado, en los años 80, los antracíclicos o antraciclina significaron las drogas de oro, ya que durante más de 20 años fueron los principales medicamentos en el manejo de los tumores sólidos. Posteriormente llegaron otras estrategias terapéuticas, que aunque no fueron oncológicas, sí fueron de gran ayuda para elevar la calidad de vida de los pacientes. Con el uso de factores estimulantes de colonias se permitió dar ciclos de quimioterapia mucho más eficaces, utilizar dosis altas y también el advenimiento de antieméticos más eficaces como los setrones. En el año 2000, inició la difusión de las terapias “target o terapias blanco molecular”, desarrollando el Imatinib.

Figura 1. Molécula de Imatinib



Este medicamento representa el resultado de un diseño racional de una terapia dirigida hacia un blanco específico; inicialmente obtiene tasas altas de respuesta en las leucemias mielocíticas crónicas; su descubrimiento es fundamental para el desarrollo del tratamiento del cáncer.

Imatinib tiene indicaciones no solamente en leucemias y tumores GIST; se están realizando estudios para otros tipos de tumores que sobreexpresen no solamente el c-Kit, sino también el PDGF, como pueden ser los gliomas, cáncer de próstata, sarcomas, (los que expresan el c-Kit, como los gistomas), cáncer pulmonar de células pequeñas, neuroblastomas, cáncer de mama, tumores testiculares, mieloma múltiple, en fin, la gama de tumores en los que puede haber un beneficio con estas terapias es grande. Cada día irá en aumento la lista de los tumores sólidos que pueden beneficiarse con este tratamiento.

Cuadro 6. Terapias blanco (Target)

- Terapia dirigida a un blanco específico
- Alto índice de respuesta en todas las fases
- Elemento fundamental para el futuro de los tratamientos contra el cáncer

Hay que tomar en cuenta que los tumores sólidos tienen blancos diferentes como el caso de c-Kit, factores antiangiogénesis, el Abl y en otra serie de kinasas. La relevancia clínica de las señales del factor de crecimiento de plaquetas y c-Kit, es desconocida en algunos tumores, excepto en algunos tumores raros como los gliomas y los GIST, donde los datos biológicos son evidentes.

Imatinib es un sustrato y a la vez un inhibidor competitivo de varias enzimas del citocromo P450. La coadministración con drogas metabolizadas por las mismas enzimas puede alterar sustancialmente sus niveles y viceversa. En los estudios iniciales con este medicamento se reportaron efectos adversos significativos: muerte por falla hepática en un paciente que a la vez se estaba manejando con paracetamol e Imatinib; en otro caso, falta de respuesta en un paciente que cursaba con una leucemia granulocítica crónica y que a la vez se estaba manejando con fenitoína; también se reportaron hemorragias en el sistema nervioso central en pacientes bajo

tratamiento con warfarina. Pero en términos generales, la toxicidad de este medicamento es mínima. Se recomienda tener especial atención en el edema y en la sobrecarga hídrica, esta última puede considerarse como la toxicidad más importante del Imatinib. Es común que los pacientes se presenten con edema, principalmente periorbital, siendo raro que pueda llegar a la presencia de un derrame pleural, pericárdico, ascitis, edema pulmonar, insuficiencia cardiaca congestiva, falla renal y edema cerebral, pero en todos los casos es necesario considerar que esto se presente. Por lo general, este tipo de toxicidad puede presentarse en el primer mes de tratamiento y puede manifestarse con un aumento importante del peso corporal del paciente, en ocasiones de hasta más de 20 kilos, y no existe en ese momento una etiología clara, ya que puede deberse a su actividad sobre el endotelio. Se han reportado dos muertes por sobrecarga hídrica, y el manejo recomendado es el monitoreo del peso corporal, control del peso en los pacientes, administración de diuréticos y en casos muy severos, disminuir la dosis del Imatinib.

Conclusión

En la actualidad los oncólogos cuentan con recursos terapéuticos específicos para determinado padecimiento, que pueden ser de utilidad con impacto en la supervivencia. Es fundamental tener en consideración la posibilidad de diagnosticar este tipo de tumor documentándolo adecuadamente a través de las técnicas de inmunohistoquímica y valorar un manejo interdisciplinario en el cual participe el endoscopista, el patólogo, el cirujano y el oncólogo médico, para que en conjunto, se valore al paciente y se ofrezcan las terapéuticas más adecuadas, con una menor morbilidad.

Lecturas recomendadas

1. Joensuu, H, Roberts, P.J., Sarlomo-Rikala, M., Andersson, L.C., Tervahartiala, P., Tuveson, D., Silberman, S.L., Capdeville, R., Dimitrijevic, S., Druker, B., Demetri, D. Effect of the Tyrosine kinase inhibitor ST1571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;vol. 344(14):1052-1056.



**MESA DIRECTIVA
2004-2005**

DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO
Presidente

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Vicepresidente

DR. ADOLFO FUENTES ALBURO
Secretario

DR. HÉCTOR ACOSTA MONDRAGÓN
Tesorero

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN
DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS
DR. ROGELIO MARTÍNEZ MACÍAS
Vocales

DR. JORGE MARTÍNEZ CEDILLO
Coordinador de capítulos

DR. EDUARDO ARANA RIVERA
DR. FRANCISCO TENORIO GONZÁLEZ
Consejeros

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA (GAMO)

Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Vol. 4 Suplemento 1, 2005

EDITORA EN JEFE:

Dra. Ma. Guadalupe Cervantes Sánchez

Jefa de Oncología Clínica, Centro Médico "20 de Noviembre" ISSSTE, México, D.F.

EDITORES ASOCIADOS

DR. FRANCISCO J. OCHOA CARRILLO
Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
Jefe de la División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE

DR. JUAN RAMÓN AYALA HERNÁNDEZ
Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. EDUARDO ARANA RIVERA
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DR. ARMANDO MARTÍNEZ ÁVALOS
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT
Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ
Coordinador del Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA
Profesor titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE
Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

DR. VÍCTOR M. LIRA PUERTO
Asesor del Consejo Mexicano de Oncología

DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN
Subdirectora Médica de la División de Medicina Interna, Instituto Nacional de Cancerología

COMITÉ EDITORIAL

DR. SALVADOR ALVARADO AGUILAR
Psico-oncología

DR. HUMBERTO ARENAS MÁRQUEZ
Apoyo nutrición

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ
Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. EDUARDO CERVERA CEBALLOS
Leucemias agudas y crónicas y mieloma múltiple

DRA. MA. ELENA CRUZ RAMOS
Prótesis maxilofacial

DR. JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ
Tumores de cabeza y cuello

DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA
Biología molecular

DR. MIGUEL ÁNGEL JIMÉNEZ RÍOS
Tumores urológicos

DR. JAVIER KELLY GARCÍA
Tumores de tórax y mediastino

DR. PEDRO LUNA PÉREZ
Tumores de colon, recto y ano

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD
Piel y melanoma

DRA. AÍDA MOTA CARCÍA
Radioterapia

DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ
Colposcopia

DRA. MARICRUZ PÉREZ AMADOR DEL CUETO
Bioética

DRA. ASTRID RASMUSSEN ALMARAZ
Genética clínica y consejo genético

DR. JOSÉ RUANO AGUILAR
Oncología pediátrica

DR. FRANCISCO SANDOVAL GUERRERO
Tumores mamarios

DR. ERIC SANTAMARÍA LINARES
Cirugía reconstructiva oncológica

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA
Oncología médica

DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO
Linfomas

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA
Tumores ginecológicos

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES
Cuidados paliativos y control del dolor

DR. SERGIO TORRES VARGAS
Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

DRA. SILVIA VIDAL MILLÁN
Genética clínica y consejo genético



Editado por:
**MASSON DOYMA
MÉXICO**

Santander Núm. 93, Col. Insurgentes Mixcoac
03920, México, D.F.
Tels. 5563-0036 5598-6713

Director General:
Dr. Marco Antonio Tovar Sosa

Coordinador Editorial:
Lic. Julio Cabiedes H.

Ejecutivo de Ventas:
José J. Sosa Gutiérrez

Producción:
Martha García Lomelí

Dirigida a:

Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

Suscripción \$ 1,000

Registro No. 04-2003-090317145700-102

Periodicidad

Seis números al año

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
TUXPAN 59 PH, COL. ROMA MÉXICO, D.F., C.P. 06760
TEL. 55 74 14 54 / FAX 55 84 12 73 smeo@infosel.net.mx
www.smeo.org.mx

La SMEO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.

En blanco

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUMEN 4, SUPLEMENTO 1, 2005

EDITORIAL

Tumores del estroma gastrointestinal.	7
<i>Reto diagnóstico y nueva esperanza terapéutica</i> <i>Francisco Javier Ochoa Carrillo</i>	
Reto diagnóstico y opciones terapéuticas	10
<i>Aura Erazo Valle</i>	
La era de la terapia molecular: Redefiniendo el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal	13
<i>Shreyaskumar R. Patel</i>	
Características morfológicas y conducta biológica	18
<i>Susana Aldana, Isabel Alvarado Cabrero, Roberto Herrera Goepfert, Ana Karina Piña Osuna y Francisca I. Sierra Santiesteban</i>	
Diagnóstico y tratamiento quirúrgico	24
<i>Ricardo Alvarado Reyes, Juan G. García González, Efraín Gómez Herrera, Luis Lorenzo González Moreno, Heriberto Medina Franco, Rolando Ocampo LeRoyal, Francisco Javier Ochoa Carrillo, Luis Oñate Ocaña, Antonio Patiño Lara y Sergio Torres Vargas</i>	
Tratamiento médico	28
<i>Javier Altamirano Ley, Daniel Capdeville García, Ana Lilia Castruita Ávila, Patricia Cortés Esteban, Aura Erazo Valle, Rogelio Gaona Nava, Eucario León Rodríguez, Gilberto Morgan Vidella, Gerardo Ramón Rodríguez Torres, Pedro Romero García y Juan Alejandro Silva</i>	

En blanco

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUME 4, NUMBER 1, SUPLEMENTO 2005

SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors (Pathology)	7
<i>Challenge diagnosis and new therapeutic hope</i>	
<i>Francisco Javier Ochoa Carrillo</i>	
Challenge diagnosis and therapeutic options	10
<i>Aura Erazo Valle</i>	
The era of the molecular therapy: Redefining the treatment of the gastrointestinal stromal tumor	13
<i>Shreyaskumar R. Patel</i>	
Morphologic characteristics and biological conduc	18
<i>Susana Aldana, Isabel Alvarado Cabrero, Roberto Herrera Goepfert, Ana Karina Piña Osuna and Francisca I. Sierra Santiesteban</i>	
Diagnosis and surgical treatment	24
<i>Ricardo Alvarado Reyes, Juan G. García González, Efraín Gómez Herrera, Luis Lorenzo González Moreno, Heriberto Medina Franco, Rolando Ocampo LeRoyal, Francisco Javier Ochoa Carrillo, Luis Oñate Ocaña, Antonio Patiño Lara and Sergio Torres Vargas</i>	
Medical treatment	28
<i>Javier Altamirano Ley, Daniel Capdeville García, Ana Lilia Castruita Ávila, Patricia Cortés Esteban, Aura Erazo Valle, Rogelio Gaona Nava, Eucario León Rodríguez, Gilberto Morgan Vidella, Gerardo Ramón Rodríguez Torres, Pedro Romero García and Juan Alejandro Silva</i>	

Tumores del estroma gastrointestinal.

Reto diagnóstico y nueva esperanza terapéutica

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST por sus siglas en inglés), tienen su origen en las células intersticiales de Cajal; el marcapaso gastrointestinal y la marca de la movilidad de este aparato.

Esta enfermedad ha tenido una definición cambiante. Históricamente era difícil distinguirla de los sarcomas de los tejidos blandos, pero actualmente, las nuevas técnicas de inmunohistoquímica, permiten detectar la sobreexpresión del c-Kit presente en el 95% de los pacientes.

Desde el punto de vista epidemiológico, universalmente, estos tumores son diagnosticados entre 10 y 20 casos por millón, anualmente. Representan del 0.1 al 3% de todos los cánceres gastrointestinales y aproximadamente el 5% de todos los sarcomas de tejidos blandos, diagnosticándose en pacientes con una media de 58 años de edad, destacando que entre el 10 y 30% de estos tumores, son sumamente malignos, desarrollando metástasis a hígado y peritoneo.¹⁻⁶

Clínica y patológicamente los GIST representan un espectro de tumores que incluye variantes malignas y benignas, caracterizándose la malignidad por el incremento de actividad mitótica y el desarrollo de tumores de gran tamaño. Sin embargo, la predicción del potencial de malignidad puede ser difícil de establecer, ya que también los tumores pequeños con actividad mitótica baja pueden metastatizar. La localización anatómica es importante, tumores GIST pequeños localizados en el intestino delgado, pueden tener un pronóstico pobre comparados con los tumores de gran tamaño, localizados en el estómago.⁷⁻¹⁰

Los tumores GIST tienen un perfil inmunofenotípico y genético claramente diferente de otros tumores mesenquimatosos del tracto gastrointestinal.

Los tumores del estroma gastrointestinal son todo un reto desde el punto de vista clínico, pero la confirmación anatomopatológica debe estar sustentada en estudios de inmunohistoquímica basados en el KIT CD117, en el CD34, en el SMA, en la DESMINA y en la proteína S100. Los estudios de citogenética ocupan también un lugar determinante en entender la biología y los mecanismos genéticos de esta neoplasia, comprenderla mejor y ofrecer opciones terapéuticas específicas.¹¹⁻¹³

Tradicionalmente, la cirugía ha sido la única modalidad terapéutica efectiva en el tratamiento de estos tumores resistentes a la radioterapia y a la quimioterapia.^{7,14-16}

La tasa de supervivencia a 5 años, posterior a la resección

quirúrgica, puede variar entre el 28 y el 43%, sin embargo, la cirugía por sí sola es a menudo insuficiente, ya que existe hasta un 90% de pacientes que pueden presentar recidivas después de la cirugía.¹⁴

En el campo de la oncología, se cursa por un periodo importante de una mejor comprensión de este tipo de tumor, con base en los progresos científicos y en el comportamiento biológico de esta neoplasia. Los principios básicos de la biología molecular del cáncer han sido explorados en las tres últimas décadas, y estos conocimientos son aplicados en nuevas estrategias para el empleo de terapias blanco moleculares, efectivas en estos tumores.

El ejemplo de este avance terapéutico revolucionario ha sido el desarrollo de agentes inhibidores selectivos de tirosin-kinasa, como el mesilato de imatinib que fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés), en los Estados Unidos en el año 2001, para el tratamiento de los pacientes con Leucemia Mielocítica Crónica en crisis blástica acelerada, después de falla del interferon alfa, en pacientes con cromosoma Philadelphia positivo.^{17,18}

El mesilato de imatinib es un medicamento bien absorbido después de la administración por vía oral y metabolizado en el hígado por la isoenzima citocromo P450 y sus metabolitos son principalmente eliminados por las heces.

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición selectiva de la proteína tirosin-kinasa, inhibe el KIT, el c-Abl/Arg y el PDGFRA/B. El dominio de cinasa KIT activa la proteína de sustrato PI3 por medio de la fosforilación, este sustrato activado, a su vez, inicia una cascada de señales que culminan en la proliferación y supervivencia celulares. Se piensa que imatinib actúa por medio de la ocupación del dominio KIT en el sitio de unión del ATP, esta situación previene la fosforilación del sustrato, frena la cascada de señales y, por ende, inhibe la proliferación y supervivencia celulares. Este novedoso tratamiento molecular se encuentra dirigido específicamente a la inhibición de la proteína tirosin-kinasa.

La farmacología clínica de esta droga ha sido evaluada con resultados espectaculares en los pacientes con leucemia mieloide crónica y en tumores del estroma gastrointestinal; se vislumbran más indicaciones en un futuro a corto plazo para otro tipo de neoplasias sólidas.^{3,19}

Los tumores GIST, son el ejemplo más claro del manejo multidisciplinario en interacción ordenada, en el cual deben de participar el patólogo, que es determinante para el

diagnóstico, el clínico, quien establece la localización y extensión de la lesión, el cirujano, quien con un juicio crítico valora al paciente y determina si es resecable o no con el objetivo de asegurar la completa resección de la tumoración, procurando reducir al mínimo la morbimortalidad y el oncólogo médico, que ofrece la terapéutica del Imatinib, previa o posterior a la intervención quirúrgica. Todos ellos debiendo estar familiarizados con los factores pronóstico de esta neoplasia.^{20,21}

La Sociedad Mexicana de Oncología se enorgullece de haber convocado a un grupo de expertos mexicanos de diferentes instituciones y disciplinas, líderes de opinión, que participaron de manera entusiasta en compartir sus conocimientos y experiencias en cuanto a la frecuencia de esta neoplasia en nuestro medio, las características anatomopatológicas, los aspectos clínicos y de comportamiento biológico y los abordajes terapéuticos tanto médico, con una terapia blanco molecular, como quirúrgico, de uno de los tumores del tracto gastrointestinal, que si bien es cierto es poco frecuente, representa todo un reto para el diagnóstico y el tratamiento en la oncología moderna. A continuación se presenta el resultado de este trabajo, plasmado en cuatro capítulos con diferente temática y con la participación de los autores por orden alfabético.

El objetivo de este primer encuentro multidisciplinario se verá cumplido cuando, la información actualizada que se generó, sea difundida en la comunidad médica de nuestro país, para el beneficio de los pacientes.

Bibliografía:

1. Rubin, BP, Fletcher, JA, Fletcher, CD. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg Pathol* 2000;8:5.
2. Miettinen, M. and Lasota, J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1.

3. Miettinen, M. Sarlomo-Rikala, M, Lasota, J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213.
4. Diamond, T, Danton, MH, Parks, TG. Smooth muscle tumours of the alimentary tract. *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:316.
5. Meissner, WA. *Arch Pathol* 1994; 38:207 as quoted in Morson, BC, Dawson, IMP, *Gastrointestinal Pathology*, Blackwell Scientific Publications, Osney Mead, Oxford 1972.p.162.
6. Lux M. Rubin BP, Biase TL, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000;156:791-795.
7. DeMatteo, RP, Lewis, JJ, Leung, D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-58.
8. Connolly, EM, Gaffney, E, Reynolds, JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2003;90:1178.
9. Fletcher DM, Berman Jules, Corless CH, Gorstein F, Lasota J. Lonley J. Miettinen M y col. Diagnosis of Gastrointestinal stromal tumours. A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
10. Pidhorecky J, Cheney RT, Kraybill W, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors. Current Diagnosis, Biologic and Management. *Annals of Surgical Oncol* 2000;7:705-712.
11. Nishida T, Hirota SI. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000;15:1293-1301.
12. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GIST's at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000;13:1134-1142.
13. Kindblom L-G, Meis-Kindblom J, Bumming P. Et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST)—a population-based study of 600 cases. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 5):157.
14. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002;38(Suppl 5):S37-S38.
15. Otani Y, Ohgami M, Igarashi N, et al. Laparoscopic wedge resection of gastric submucosal tumors. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000;10:19-23.
16. Goss GA, Merriam P, Manola J, Singer S, Fletcher CD, Demetri GD. Clinical and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:599a.
17. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-1037.
18. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344:1038-1042 {Erratum, *N Engl J Med* 2001;345:232.}
19. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors; a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-1423.
20. Eisenberg, B.L.. Imatinib mesylate: a molecularly targeted therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Oncology* 2003 Nov:7-12
21. Eisenberg, B.L., Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Annals of Surgical Oncology* 2004;Vol 11(5):465-475.

Tumores del estroma gastrointestinal

Resumen

Los tumores del estroma gastrointestinal constituyen el grupo más frecuente de neoplasias malignas mesenquimatosas del tubo digestivo. Se originan de las células intersticiales de Cajal, cuya función está relacionada con la coordinación del peristaltismo gastrointestinal. Son frecuentes en el estómago y raros en el esófago, aunque también pueden presentarse en sitios extraintestinales como el mesenterio y el retroperitoneo. El tamaño de estas neoplasias puede alcanzar 30 cm y en términos generales, están bien delimitadas. Histológicamente muestran patrones de crecimiento fusiforme, como en la mayoría de los casos, epitelioides o mixto. El potencial maligno de cada neoplasia se gradúa de acuerdo con el tamaño y el número de mitosis. Las neoplasias más agresivas recurren, dan metástasis de predominio en el hígado y se diseminan por vía transcelómica. Aproximadamente 95% de los tumores del estroma gastrointestinal exhiben positividad con el anticuerpo CD-117, que reconoce al receptor KIT. El receptor KIT pertenece al grupo de receptores cinasa de tirosina III y está codificado por el proto-oncogene *c-kit*, localizado en el brazo largo del cromosoma 4; las alteraciones moleculares más frecuentes corresponden a mutaciones puntuales. En los tumores del estroma gastrointestinal negativos para CD-117, se han demostrado alteraciones del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, que también forma parte de los receptores cinasa de tirosina III; estas neoplasias suelen tener morfología epitelioides. El diagnóstico diferencial de los tumores del estroma gastrointestinal debe incluir fibromatosis, tumor fibroso solitario, neoplasias de músculo liso y vaina nerviosa periférica y ocasionalmente, carcinomas y linfomas. Desde los puntos de vista inmunohistoquímico y ultraestructural, los tumores de estroma gastrointestinal pueden mostrar diferenciación a músculo liso y con menor frecuencia, diferenciación neurogénica. La interpretación histopatológica correcta de este grupo heterogéneo de neoplasias depende del manejo adecuado del espécimen quirúrgico, desde la fijación inmediata hasta el muestreo extenso.

Palabras clave: *Tumor del estroma gastrointestinal, Célula intersticial de Cajal, Neoplasia mesenquimatosa, Extraintestinal, CD-117, KIT, PDGFRA, c-kit.*

Abstract.

*Gastrointestinal stromal tumors are the most frequent group of malignant neoplasms seen at digestive tube. They arise from interstitial cells of Cajal, which function is related to coordination of gastrointestinal peristaltic movements. They are more frequent in the stomach but rare in the esophagus, although extraintestinal sites as mesentery and retroperitoneum have been also described. Grossly, such neoplasms may reach 30 cm in size and in general terms, they are well circumscribed. Histologically, gastrointestinal stromal tumors may display a fusiform pattern of growth, as in the majority of cases, as well as epithelioid or mixed, else. Malignant potential in each neoplasm is graduated according to size and number of mitosis. The most aggressive neoplasms are recurrent, give rise to liver metastasis and have tendency for peritoneal spreading. Approximately, 95% of gastrointestinal stromal tumors show positivity for CD-117 antibody, which recognizes KIT receptor. KIT receptor belongs to family of tyrosine kinase receptors type III, and it is codified by the proto-oncogene *c-kit*, which is localized in the long arm of chromosome 4; most of the molecular disorders described, correspond to punctual mutations. Molecular disarrangements of the platelet derived growth factor receptor, another member of the tyrosine kinase receptors type III, have been demonstrated in those gastrointestinal stromal tumors negative for CD-117; such tumors use to show an epithelioid pattern of growth. Morphologically, differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors must include fibromatosis, solitary fibrous tumor, smooth muscle and peripheral nervous sheath neoplasms and occasionally, carcinoma and lymphoma. From the immunohistochemical and ultrastructural points of view, gastrointestinal stromal tumors may display smooth muscle differentiation and less frequently, neurogenic differentiation. Correct histopathologic interpretation of this heterogeneous group of neoplasms relies on the adequate handling of the surgical specimen, from the immediate fixation to the extensive sampling.*

Key words: *Gastrointestinal stromal tumor, Interstitial cell of Cajal, Mesenchymal neoplasia, Extraintestinal, CD-117, KIT, PDGFRA, c-kit.*

Correspondencia: Tuxpan No. 59 P.H. Col. Roma Sur 0660 México, D.F. Tels. 5264 7305, 5574 1454 y 0706 Fax: 5574 6540.
E-mail: smeopresident@prodigy.net.mx

Reto diagnóstico y opciones terapéuticas

Dra. Aura Erazo Valle

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital Centro Médico 20 de Noviembre, ISSSTE

Introducción

El campo de la Oncología se encuentra en un periodo de clarificación y de progreso, ya que se están aplicando los resultados de la investigación de las ciencias básicas a la clínica. Los principios de la biología han sido sistemáticamente explorados por décadas y ahora se observan los resultados de la investigación, los cuales se emplean en la práctica clínica cotidiana.

El avance de la biología molecular ha permitido conocer el nacimiento de terapias dirigidas hacia un campo específico, es decir, aquellas llamadas “terapias blanco molecular o target”.

El desarrollo de Imatinib es un claro ejemplo del esfuerzo que han realizado los investigadores. Con el nacimiento de este tipo de terapias novedosas, en sus inicios empleándose en las leucemias mielocíticas o granulocíticas crónicas; actualmente de aplicación clínica decisiva sobre los tumores del tracto gastrointestinal. El conocimiento de este tratamiento se expande al manejo de los tumores sólidos, principalmente en tumores del estroma gastrointestinal. (GIST por sus siglas en inglés)

Imatinib es el producto de décadas de trabajo dentro de la biología de los oncogenes y de la biología de las leucemias. Este descubrimiento revolucionó el tratamiento y desde la reunión de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) en el año 2000, en San Francisco, se demostró el impacto que ocasionó presentar las respuestas que se obtenían en las leucemias mielocíticas crónicas y que marcó la pauta para que este conocimiento se expandiera y fuera aplicable a la clínica.

Objetivo del encuentro

Este primer encuentro multidisciplinario en GIST, tiene como objetivo “Conocer la frecuencia de estos tumores en los centros oncológicos del país; revisar los avances en cuanto a los procedimientos de inmunohistoquímica y genética que se emplean para el diagnóstico de este grupo particular de neoplasia; evaluar las manifestaciones clínicas más comunes; cuál es el lugar que ocupa la cirugía y el empleo de medicamentos como el Imatinib para su tratamiento, y por último, establecer algunas guías generales para su manejo multidisciplinario.”

Si bien es cierto que se desconoce su epidemiología en México, es deseable que en este encuentro se elabore una base de datos que permita concentrar la información adecuada respecto a su frecuencia, edad, sexo, manifestaciones clínicas, tratamientos, factores pronóstico y seguimiento.

El criterio internacional de identificación y seguimiento de este tipo de tumores requiere de un equipo multidisciplinario, patólogos y oncólogos, no solamente en el área quirúrgica sino también médicos y cirujanos.

GIST-Gistomas

En un análisis general de este tipo de tumores, es necesario tener en mente que el término GIST o GISTOMAS, describe una neoplasia mesenquimatosa del tracto digestivo. Anteriormente, la nomenclatura internacional los definía como leiomiomas o leiomiomasarcomas.

Cuadro 1

- El término GIST se refiere a una neoplasia mesenquimatosa del tracto digestivo
- En la nomenclatura anterior corresponde a los Leiomiomas, Leiomiomasarcomas o Leiomioblastomas

El origen de estos tumores está asociado a las células intersticiales de Cajal, células marcapaso gastrointestinales, relacionadas con el movimiento del intestino. Esta enfermedad ha tenido una definición cambiante. Históricamente era difícil distinguir los sarcomas de los tejidos blandos, pero las nuevas técnicas de inmunohistoquímica demuestran la sobreexpresión de c-Kit del 95% de los casos y se encuentran mutaciones en estos genes en el 80% de los casos.

Cuadro 2

- Origen asociado a células de Cajal (células marcapaso)
- Históricamente difícil de distinguir de los sarcomas de tejidos blandos
- Actualmente definidos por inmunohistoquímica
- Mutación activa: c-Kit presente en el 90% de los casos
- PDGFRA* mutación activa en el 30% de los casos

*Receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA por sus siglas en inglés).

Estos tumores, por ser poco frecuentes parecería que no tienen importancia, pero sí la tienen, sobre todo quien los padece. Ocurren en cualquier parte del tracto gastrointestinal, su localización principal es en el estómago en un 60 a 70%, siguiéndole en el intestino delgado. Habitualmente existe un porcentaje elevado de metástasis hepáticas y no es infrecuente la infiltración peritoneal.

Signos y síntomas

La edad promedio de los pacientes es de 58 años, y oscila entre 40 y 80 años. La sintomatología es inespecífica en cerca del 90% de los pacientes. Puede haber hemorragia en un 50%; presencia de dolor abdominal del 20 al 50%; en un 10% cuadros obstructivos y puede permanecer asintomático en un 20%. Las metástasis tanto a hígado, como a peritoneo y ganglios linfáticos, se presentan en un porcentaje aproximado del 47%.

Cuadro 3

Signos y Síntomas	
• Inespecífico	90%
• Hemorragia	50%
• Dolor abdominal	20-50%
• Obstrucción	10%
• Asintomático	20%
• Metástasis	47%
(hígado, peritoneo, ganglios)	

En el 47% de los casos se presenta como una enfermedad no resecable y se considera que el tiempo estimado a la progresión es de menos de dos meses.

Diagnóstico

Es fundamental tener en mente la sospecha de la probable existencia de este tipo de tumor. Habitualmente es necesario el empleo de la endoscopia del tracto gastrointestinal superior y/o inferior, dependiendo de la sintomatología. Pero no es infrecuente que la mucosa esté respetada y por lo tanto el diagnóstico sea difícil, teniendo que recurrir a laparoscopia o laparotomía con toma de biopsias múltiples, evitando en lo posible el tejido necrótico. Son necesarios para su diagnóstico el estudio histopatológico e inmunohistoquímico.

Cuadro 4

Bases del diagnóstico diferencial
• Tamaño del tumor
• Número de mitosis
• Activación de c-Kit
• PDGFRA

Los estudios de extensión a considerar son placa de tórax, tomografía computarizada y ultrasonografía transendoscópica.

El diagnóstico diferencial entre malignidad y benignidad se basa principalmente en el tamaño tumoral y en el número de mitosis.

Opciones terapéuticas

La cirugía es la única modalidad terapéutica efectiva, siempre y cuando se reseque la totalidad del tumor. Del 0 al 5%

pueden dar respuesta a la quimioterapia tradicional, con un tiempo muy corto a la progresión, con una supervivencia estimada en menos de un año.

En resumen, los tratamientos para este tipo de tumores son: cirugía, pudiendo utilizarse quimioterapia y actualmente la terapia “blanco molecular o target”.

Los GIST son tumores voluminosos, que han sido tratados con quimioterapia empleando diferentes esquemas. Los porcentajes de respuesta son bajos y de corta duración.

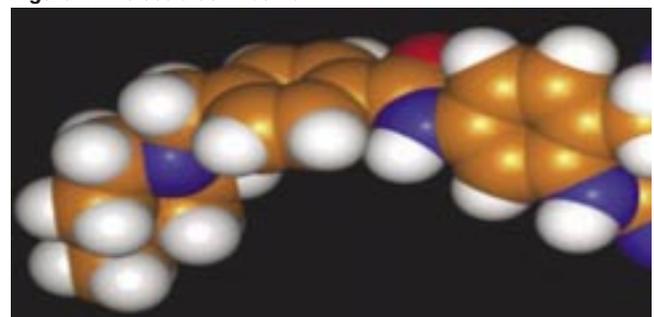
Históricamente, estos tumores se han manejado como si se tratara de un sarcoma, utilizando principalmente los antracíclicos con un porcentaje de respuesta, cuando se combina con dacarbazina, de un 7%; por otra parte, esto puede aumentar hasta un 27% si se agrega a esta combinación el uso de ifosfamida. Con nuevos medicamentos como los taxanos, el porcentaje de respuesta sigue siendo escaso, cerca de un 7%. La combinación de un antracíclico con gemcitabine produce hasta un 10% de respuestas.

Cuadro 5

Tratamiento con Quimioterapia	
Doxorrubicina + dacarbazina	7%
Doxorrubicina + dacarbazina + ifosfamida	27%
Paclitaxel	7%
Doxorrubicina Gemcitabine	10%

La oncología médica ha evolucionado, en los años 80, los antracíclicos o antraciclina significaron las drogas de oro, ya que durante más de 20 años fueron los principales medicamentos en el manejo de los tumores sólidos. Posteriormente llegaron otras estrategias terapéuticas, que aunque no fueron oncológicas, sí fueron de gran ayuda para elevar la calidad de vida de los pacientes. Con el uso de factores estimulantes de colonias se permitió dar ciclos de quimioterapia mucho más eficaces, utilizar dosis altas y también el advenimiento de antieméticos más eficaces como los setrones. En el año 2000, inició la difusión de las terapias “target o terapias blanco molecular”, desarrollando el Imatinib.

Figura 1. Molécula de Imatinib



Este medicamento representa el resultado de un diseño racional de una terapia dirigida hacia un blanco específico; inicialmente obtiene tasas altas de respuesta en las leucemias mielocíticas crónicas; su descubrimiento es fundamental para el desarrollo del tratamiento del cáncer.

Imatinib tiene indicaciones no solamente en leucemias y tumores GIST; se están realizando estudios para otros tipos de tumores que sobreexpresen no solamente el c-Kit, sino también el PDGF, como pueden ser los gliomas, cáncer de próstata, sarcomas, (los que expresan el c-Kit, como los gistomas), cáncer pulmonar de células pequeñas, neuroblastomas, cáncer de mama, tumores testiculares, mieloma múltiple, en fin, la gama de tumores en los que puede haber un beneficio con estas terapias es grande. Cada día irá en aumento la lista de los tumores sólidos que pueden beneficiarse con este tratamiento.

Cuadro 6. Terapias blanco (Target)

- Terapia dirigida a un blanco específico
- Alto índice de respuesta en todas las fases
- Elemento fundamental para el futuro de los tratamientos contra el cáncer

Hay que tomar en cuenta que los tumores sólidos tienen blancos diferentes como el caso de c-Kit, factores antiangiogénesis, el Abl y en otra serie de kinasas. La relevancia clínica de las señales del factor de crecimiento de plaquetas y c-Kit, es desconocida en algunos tumores, excepto en algunos tumores raros como los gliomas y los GIST, donde los datos biológicos son evidentes.

Imatinib es un sustrato y a la vez un inhibidor competitivo de varias enzimas del citocromo P450. La coadministración con drogas metabolizadas por las mismas enzimas puede alterar sustancialmente sus niveles y viceversa. En los estudios iniciales con este medicamento se reportaron efectos adversos significativos: muerte por falla hepática en un paciente que a la vez se estaba manejando con paracetamol e Imatinib; en otro caso, falta de respuesta en un paciente que cursaba con una leucemia granulocítica crónica y que a la vez se estaba manejando con fenitoína; también se reportaron hemorragias en el sistema nervioso central en pacientes bajo

tratamiento con warfarina. Pero en términos generales, la toxicidad de este medicamento es mínima. Se recomienda tener especial atención en el edema y en la sobrecarga hídrica, esta última puede considerarse como la toxicidad más importante del Imatinib. Es común que los pacientes se presenten con edema, principalmente periorbital, siendo raro que pueda llegar a la presencia de un derrame pleural, pericárdico, ascitis, edema pulmonar, insuficiencia cardiaca congestiva, falla renal y edema cerebral, pero en todos los casos es necesario considerar que esto se presente. Por lo general, este tipo de toxicidad puede presentarse en el primer mes de tratamiento y puede manifestarse con un aumento importante del peso corporal del paciente, en ocasiones de hasta más de 20 kilos, y no existe en ese momento una etiología clara, ya que puede deberse a su actividad sobre el endotelio. Se han reportado dos muertes por sobrecarga hídrica, y el manejo recomendado es el monitoreo del peso corporal, control del peso en los pacientes, administración de diuréticos y en casos muy severos, disminuir la dosis del Imatinib.

Conclusión

En la actualidad los oncólogos cuentan con recursos terapéuticos específicos para determinado padecimiento, que pueden ser de utilidad con impacto en la supervivencia. Es fundamental tener en consideración la posibilidad de diagnosticar este tipo de tumor documentándolo adecuadamente a través de las técnicas de inmunohistoquímica y valorar un manejo interdisciplinario en el cual participe el endoscopista, el patólogo, el cirujano y el oncólogo médico, para que en conjunto, se valore al paciente y se ofrezcan las terapéuticas más adecuadas, con una menor morbilidad.

Lecturas recomendadas

1. Joensuu, H, Roberts, P.J., Sarlomo-Rikala, M., Andersson, L.C., Tervahartiala, P., Tuveson, D., Silberman, S.L., Capdeville, R., Dimitrijevic, S., Druker, B., Demetri, D. Effect of the Tyrosine kinase inhibitor ST1571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;vol. 344(14):1052-1056.

La era de la terapia molecular: Redefiniendo el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal

Dr. Shreyaskumar R. Patel, MD.

Professor of Medicine, Deputy Chairman, Dept. of Sarcoma Medical Oncology UT MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

Epidemiología

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), son los sarcomas gastrointestinales (GI) más comunes que tienen su origen en el mesénquima o tejido conectivo. Constituyen 0.2% de todos los tumores gastrointestinales y el 80% de los sarcomas GI son de tipo GIST. La incidencia más elevada se encuentra en el grupo de edad entre 40 y 60 años, sin demostrar alguna preferencia por sexo.¹⁻³

Los tumores GIST han sido reconocidos recientemente como una entidad clínica e histopatológica distinta e independiente, anteriormente eran reconocidos como un tipo de leiomioma y otro tipo de tumores de células fusiformes. Estos tumores tienen una incidencia anual de 14.5 por millón (cifra comparable con la de la leucemia mieloide crónica) y una prevalencia de 129 por millón.^{4,5}

Subclasificación histológica de los GIST

A través de la historia, el GIST ha sido subclasificado como otro sarcoma de tejidos blandos. Un estudio sueco realizado en el año 2002 demostró que 72% de los tumores GIST fueron clasificados inicialmente como tumores de otro tipo. Este estudio también demostró que la incidencia de tumores GIST es mucho más alta de lo que se creía y que el subdiagnóstico y la mala clasificación eran debidos principalmente a la variabilidad de los criterios diagnósticos y la nomenclatura.⁶

Incidencia: existen entre 2 mil y 5 mil casos de tumores GIST, reportando menos de 1,000 casos de tumores GIST malignos por año. Los tumores GIST comparten algunas características con las células intersticiales de Cajal y pueden tener una coexpresión de KIT (CD117) y CD34.

Estudios en pacientes con historia familiar de tumores GIST demuestran hiperplasia evidente de las células de Cajal, indicando un posible origen común desde las células del mesénquima asociadas con el plexo entérico.⁷⁻⁹

Presentación clínica del GIST

Generalmente es asintomática y más cuando es pequeño, tendiendo a causar sintomatología al aumentar de tamaño. Cuando se presentan signos y síntomas, éstos se relacionan con el tamaño y la localización del tumor, pero generalmente se presenta dolor abdominal difuso, hemorragia gastrointestinal, anemia, anorexia, pérdida de peso, fatiga y otros síntomas gastrointestinales; ocasionalmente puede presentarse

sangrado intraperitoneal o perforación. En cuanto a la localización de los tumores GIST, 50% se presenta en estómago, 25% en intestino delgado, 10% en colon y el resto en recto, esófago, mesenterio o retroperitoneo.^{10,11}

Histología

Existen dos patrones histológicos principales en los tumores GIST: los de células fusiformes y los epitelioides; estos patrones se presentan también en los demás tipos de sarcomas GI y en otros tumores, por lo que anteriormente el diagnóstico de tumores GIST se confundía con leiomiomas, leiomiomas y leiomioblastomas.^{12,13} Los patrones morfológicos principales de los tumores GIST se presentan en la figura 1.¹⁴

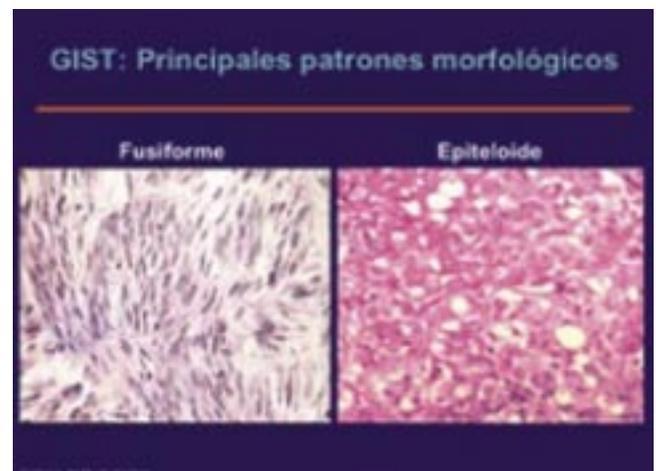


Figura 1

En cuanto al inmunofenotipo, 95% de los GIST reportados son positivos para KIT (CD117), teniendo también otros marcadores como el CD34, actina de músculo liso y S-100.^{12,13} Los grados de malignidad de los tumores GIST son variables, pero es importante mencionar que aun los tumores clasificados como de “bajo riesgo” pueden dar metástasis.¹³ La supervivencia de los tumores GIST de acuerdo a los grupos de riesgo se muestran en la figura 2.¹⁵

Metodología diagnóstica

El abordaje inicial del paciente con sospecha de tumor GIST debe incluir imagenología con tomografía computada con

medio de contraste oral/IV de pelvis y abdomen, ultrasonografía endoscópica y tomografía con emisión de positrones; otras pruebas que deben realizarse son las de función hepática, cuentas sanguíneas completas y valoración quirúrgica para conocer si el tumor es extirpable o no y si existen metástasis. La biopsia preoperatoria no debe realizarse por el riesgo de hemorragia o diseminación tumoral.

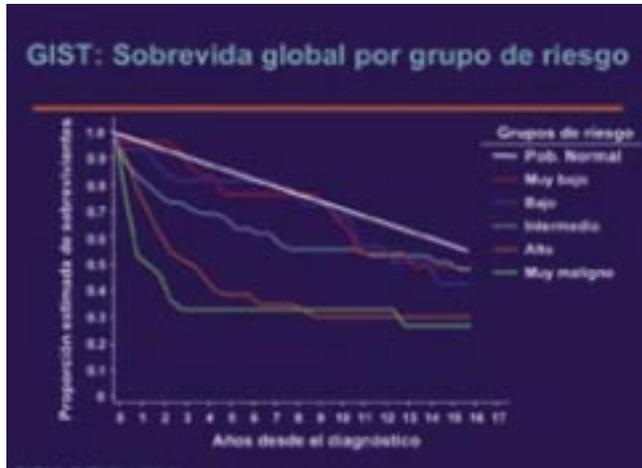


Figura 2. Supervivencia global por grupo de riesgo

Dentro de los principales métodos de detección del tumor GIST se encuentran la visualización endoscópica, la resonancia magnética, la tomografía computarizada y la tomografía con emisión de positrones. Las circunstancias de detección indican que hasta 69% de los tumores GIST presenta algún tipo de síntomas, 21% se descubre en forma incidental y hasta 10% se encuentra en autopsia.¹⁶⁻¹⁷

La utilidad de los diferentes métodos diagnósticos es variable, por ejemplo, la tomografía computada es para confirmar y caracterizar la presencia de una masa tumoral, también para establecer la etapa por medio de la evaluación de la extensión de la masa tumoral, la detección de metástasis si existen y, evaluar la extirpabilidad del tumor. En la figura 3 se muestran imágenes de tomografía computarizada en un paciente con tumor GIST avanzado.¹⁸

Otra característica muy importante de los métodos de imagenología, de la tomografía computarizada y la tomografía con emisión de positrones, es su utilidad en la evaluación de la respuesta tumoral al tratamiento. Por ejemplo, la tomografía con emisión de positrones puede ayudar a interpretar una tomografía computarizada que no está del todo clara, a evaluar cambios en el tamaño del tumor y en su actividad metabólica. Algunos indicadores de “buena respuesta” incluyen la disminución de la densidad tumoral, del número de nódulos dentro de los tumores y del número total de éstos y de sus vasos sanguíneos. Su tamaño a menudo se mantiene sin cambio e incluso puede aumentar un poco al inicio del tratamiento.



Figura 3. TAC de paciente con GIST avanzado

La tomografía con emisión de positrones es una prueba altamente sensible pero no específica para un tumor GIST metabólicamente activo, aun cuando puede tener algunas limitaciones, es especialmente útil en la evaluación de la extensión de la enfermedad y en la búsqueda de enfermedad metastásica. En la figura 4 se muestran imágenes de tomografía con emisión de positrones en un paciente con GIST.¹⁹⁻²¹



Figura 4

Opciones terapéuticas

Tanto la quimioterapia estándar como la radioterapia, no han demostrado ser muy efectivas en el tratamiento de los sarcomas, con una tasa de respuesta limitada de aproximadamente 5%, un tiempo de progresión tumoral promedio de 3 a 4 meses y sin presentar algún impacto positivo en la supervivencia de los pacientes.²²⁻²³ La cirugía es la opción terapéutica más utilizada; en los tumores GIST primarios puede realizarse una resección completa del tumor y su pseudocápsula, existe el riesgo de ruptura del tumor que puede ocasionar sangrado o diseminación y debe revisarse la cavidad abdominal en búsqueda de metástasis, poniendo especial énfasis en las

superficies peritoneales e hígado. Este tipo de tumores tiende a ser recurrente y a dar metástasis, por lo que se recomienda el manejo integral por un equipo multidisciplinario. Se encuentra en estudio la utilidad de agentes como imatinib en el tratamiento adyuvante de GIST. En la figura 5 se observa un tumor GIST metastásico en peritoneo.²⁴



Figura 5

Con respecto a los tumores recurrentes y/o metastáticos, reciben el mismo manejo y sólo requerirán de cirugía si su extirpación es viable. Es importante señalar que aproximadamente 75% de los tumores pueden ser completamente extirpados al momento de su detección. Si el tumor no es completamente extirpable o presenta metástasis, la supervivencia promedio es de menos de un año. Otras características del tumor que influyen en forma importante en la supervivencia incluyen el tamaño del tumor (un tumor mayor de 10 cm tiene 27% de supervivencia a 5 años, mientras que uno menor de 5 cm tiene una supervivencia de 82% a 5 años) y el índice mitótico (un alto índice incrementa la probabilidad de recurrencia).²³

Después de la cirugía, la recurrencia es generalmente común, 54% de los pacientes de alto riesgo presenta recurrencia, el tiempo promedio para presentar la recurrencia es 7 meses a 2 años y sólo 10% de los pacientes permanecerá libre de enfermedad a largo plazo.²⁴⁻²⁸

Existen novedosos agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento de los tumores GIST, como el imatinib, un inhibidor selectivo de la proteína tirosin kinasa, inhibe el KIT, el c-Abl/Arg y el PDGFRA/B.²⁹ El dominio de cinasa KIT activa la proteína de sustrato PI3 por medio de la fosforilación, este sustrato activado, a su vez, inicia una cascada de señales que culminan en la proliferación y supervivencia celulares. Se piensa que imatinib actúa por medio de la ocupación del dominio KIT en el sitio de unión del ATP, situación que previene la fosforilación del sustrato, frena la cascada de señales e inhibe la proliferación y supervivencia celulares. Este tratamiento molecular novedoso se encuentra dirigido específicamente a la inhibición de la proteína tirosin kinasa.^{30,31} En la figura 6 se muestra el mecanismo de acción propuesto para imatinib.



Figura 6

Imatinib ha sido evaluado en diversos estudios clínicos fase I, II y III. El Dr. Van Oosterom y sus colegas, miembros del grupo EORTC, realizaron un estudio de fase I que pretendió identificar los efectos tóxicos limitantes de la dosis de imatinib en pacientes con sarcomas de tejidos blandos en etapa avanzada incluyendo GIST. Este estudio incluyó 40 pacientes de los cuales 36 presentaban GIST, los que recibieron imatinib en dosis de 400 mg una vez al día, 300 mg dos veces al día, 400 mg dos veces al día o 500 mg dos veces al día. Los efectos hematológicos, bioquímicos y radiológicos fueron evaluados durante 8 semanas de seguimiento. La inhibición del crecimiento tumoral se observó en 32 de los 36 pacientes con GIST, 24 de los 27 pacientes clínicamente sintomáticos demostraron mejoría y se observó regresión en más de 20% de los pacientes, 29 de los 36 pacientes permanecieron en tratamiento durante más de 9 meses; 51% de los pacientes presentó respuesta parcial, 31% presentó enfermedad estable y sólo 8% tuvo enfermedad progresiva (figura 7); 82% de los pacientes continuaron recibiendo los beneficios del tratamiento con imatinib.

Este estudio permitió concluir que imatinib en dosis de 400 mg dos veces al día es bien tolerado durante las primeras 8 semanas y los efectos secundarios disminuyen durante el curso del tratamiento, logrando una actividad antitumoral significativa en pacientes con GIST avanzados (figura 7).³²⁻³³

El Dr. Demetri y colaboradores realizaron un estudio fase II para evaluar el porcentaje de respuesta a imatinib en pacientes con tumores GIST. Se trató de un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico. Se administró imatinib en dosis de 400 o 600 mg al día. Los criterios de inclusión eran que el paciente presentara GIST con positividad a KIT confirmada por histopatología, que presentara enfermedad metastásica o tumor no extirpable y que no existiera tratamiento concomitante. Un total de 147 pacientes fueron aleatorizados para recibir cualquiera de las dosis de imatinib, 67% presentó respuesta parcial/completa y 16% presentó enfermedad estable.³⁴⁻³⁶ La respuesta a imatinib mostró incremento durante el tratamiento (figura 8).



Figura 7



Figura 8

El tratamiento fue generalmente bien tolerado, presentándose efectos secundarios como diarrea, fatiga y edema leve-moderado. El tiempo promedio para la progresión de la enfermedad fue de 84 semanas. En este estudio clínico, imatinib demostró lograr una respuesta sostenida en más de la mitad de los pacientes con tumor GIST metastásico o no extirpable, indicando que la inhibición de la señalización por KIT es promisorio en este tipo de tumores que resisten la quimioterapia convencional.

El Dr. Verweij, miembro del grupo EORTC y sus colaboradores realizaron otro estudio fase II que incluyó pacientes con tumor GIST y otros sarcomas de tejidos blandos. El objetivo principal consistió en la evaluación de la respuesta antitumoral y el tiempo para la progresión en los pacientes tratados con imatinib. También se evaluó la expresión de KIT por medio de inmunohistoquímica. Los pacientes recibieron imatinib en dosis de 400 mg dos veces al día; 51 pacientes ingresaron al estudio, con una edad promedio de 53 años y una calificación de 1 en la escala de desempeño de la OMS; 71% habían recibido quimioterapia previa. En los pacientes

con GIST los porcentajes de respuesta fueron: 4% de remisión completa, 67% de remisión parcial, 18% de enfermedad estable y 11% de progresión. Setenta y tres por ciento de los pacientes estuvieron libres de progresión a un año. En los pacientes con otros sarcomas de tejidos blandos no existió respuesta objetiva y el tiempo para la progresión de la enfermedad fue de 58 días. Este estudio permitió concluir que imatinib es tolerado adecuadamente en dosis de 400 mg dos veces al día, siendo altamente activo en pacientes con GITS, con expresión de KIT y no así en pacientes con otro tipo de sarcomas de tejidos blandos.³⁷

Estudios fase III de eficacia del Imatinib. El estudio del Dr. Verweij y colaboradores tuvo como objetivo primordial comparar la supervivencia libre de progresión de la dosis de 400 mg comparada con la de 800 mg. También evaluó los porcentajes de respuesta, seguridad y tolerabilidad de imatinib. Se administraron dosis de imatinib de 400 y 800 mg; la dosis de 400 mg se pudo incrementar hasta 800 mg después de presentar progresión de la enfermedad. Se incluyeron pacientes con GITS, con expresión de KIT no extirpable o metastásico, con o sin quimioterapia previa. En los resultados preliminares se ha observado una respuesta completa de 5.6% para la dosis de 400 mg y de 3.9% para 800 mg, asimismo, la respuesta parcial, la enfermedad estable y la progresión de la enfermedad se observó en 44.7, 47.2, 32.7, 33.3, 9.8 y 6.9% respectivamente.³⁸ La comparación entre la supervivencia libre de progresión entre las dosis de 400 y 800 mg se muestra en la figura 9.



Figura 9

Otro estudio fue el del Dr. Benjamín y colaboradores, que encontró datos similares, sin embargo se esperan más datos al respecto de estos estudios.³⁹

Características del tratamiento con Imatinib

Su administración deberá ser de por vida, con posibilidades de influir en forma importante sobre la prevención de la recurrencia, sin embargo, su interrupción podría conducir

a un crecimiento tumoral acelerado y algunas lesiones específicas pueden desarrollar resistencia al fármaco. Esta resistencia puede ser primaria o secundaria, los mecanismos para su desarrollo son diversos y requieren de mayor estudio, pero se postulan principalmente las mutaciones en el KIT o en el dominio PDGFRA de la cinasa y la activación de cinasas alternativas. En estos casos, debe continuarse la administración de imatinib pudiendo incrementar la dosis y evaluando la posibilidad de extirpar algunos tumores cuando sea posible.^{28, 40}

Utilidad clínica de la genotipificación de la cinasa en los tumores GIST

La genotipificación de la cinasa en los tumores GIST podría ser de utilidad en la confirmación del diagnóstico, determinación del pronóstico y contribuir al desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas para pacientes con alto riesgo de falla al tratamiento con imatinib. Las mutaciones en el KIT son predictoras de la respuesta a imatinib: los mutantes en el exón 11 responden mejor (85% de respuesta parcial), las mutaciones del exón 9 tienen respuesta intermedia (46% de respuesta parcial) y las mutaciones en la PDGFRA-D842V tienen la respuesta más baja (8% de respuesta parcial). En la figura 10 se presenta la respuesta a imatinib de acuerdo con la mutación de KIT.³⁶

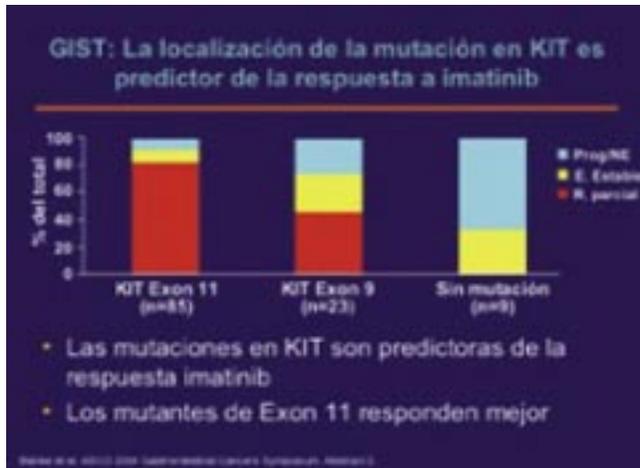


Figura 10

Conclusiones

Los tumores GIST son un tipo raro de sarcomas (aunque la mayoría de los sarcomas gastrointestinales son GIST), su incidencia es mucho más elevada de lo que se estima y todos tienen el potencial de malignizarse. La mayoría de estos tumores tienen altos niveles de expresión de KIT.

El imatinib es efectivo en el tratamiento de GIST no extirpable o metastásico, siendo la única opción aprobada de tratamiento. Actualmente se encuentra en investigación en estudios de fase II/III para evaluar su eficacia como tratamiento

adyuvante o neoadyuvante de GIST. También se encuentran bajo investigación otras opciones de tratamiento para esta enfermedad.

Anteriormente, el tratamiento se basaba en la quimioterapia empírica citoablativa, hoy en día se cuenta con la terapia molecular específicamente dirigida (figura 11).

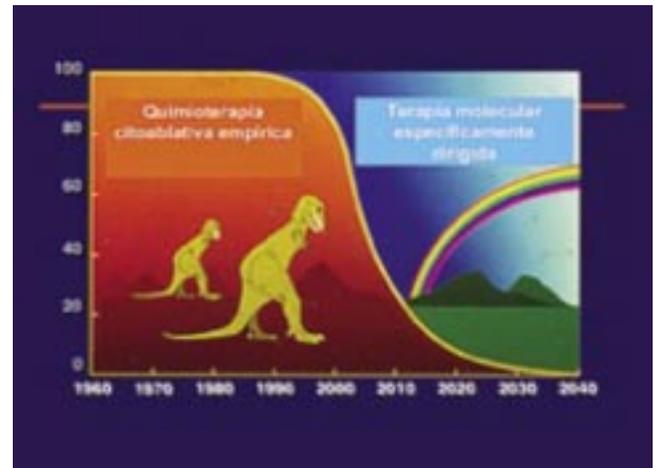


Figura 11

Bibliografía

1. Fletcher, et al. *Hum Pathol* 2002;33:459.
2. Miettinen et al. *Pol J Pathol* 2003;54:3.
3. Joensuu et al. *Lancet Oncol* 2002;3:655.
4. Kindblom et al. *Ann Oncol* 2002;13:157. Abstract 5770.
5. Kindblom. At: <http://www.asco.org>.
6. Kindblom LG et al. *Ann Oncol* 2002;13:157. Abstract 5770.
7. Sircar et al. *Am J Surg Pathol* 1999;23:377.
8. Wang et al. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1471
9. Takayama et al. *Arch Histol Cytol* 2002;65:1.
10. Miettinen et al. *Hum Pathol* 1999;30:1213.
11. Emory et al. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82.
12. Miettinen et al. *Mod Pathol* 2000;13:1134.
13. Fletcher et al. *Hum Pathol* 2002;33:459.
14. Courtesy of Dr. C. Corless
15. Kindblom. At: <http://www.asco.org>
16. Kindblom. At: <http://www.asco.org>.
17. Miettinen et al. *Hum Pathol* 1999;30:1213.
18. Courtesy of Dr. H. Choi.
19. Choi et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:819. Abstract 3290.
20. Choi et al. *RSNA* 2002, Q07-1359.
21. Stroobants et al. *Eur J Cancer* 2003;39:2012.
22. Rossi et al. *Int J Cancer* 2003;107:171.
23. Singer et al. *J Clin Oncol* 2002;20:3898.
24. DeMatteo et al. *Ann Surg* 2000;231:51.
25. DeMatteo et al. *Hum Pathol* 2002;33:466.
26. Buemming et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:818. Abstract 3289.
27. Ng et al. *Cancer* 1992;69:1334.
28. NCCN Sarcoma Guidelines (2004).
29. Druker et al. *Nat Med* 1996;2:561.
30. Adapted from Savage and Antman. *N Engl J Med* 2002;346:683.
31. Scheijen and Griffin. *Oncogene* 2002;21:3314.
32. van Oosterom et al. *Lancet* 2001;358:1421.
33. van Oosterom et al. *Eur J Cancer* 2002;38(suppl 5):S83.
34. Demetri et al. *N Engl J Med* 2002;347:472.
35. von Mehren et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:403a. Abstract 1608.
36. Blanke et al. *ASCO* 2004. Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 2.
37. Verweij et al. *Eur J Cancer* 2003;39:2006.
38. Verweij et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:814. Abstract 3272.
39. Benjamin et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:814. Abstract 3271.
40. Fletcher et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:815. Abstract 3275.

Características morfológicas y conducta biológica

Dra. Susana Aldana; Dra. Isabel Alvarado Cabrero; Dr. Roberto Herrera Goepfert; Dra. Ana Karina Piña Osuna; Dra. Francisca I. Sierra Santiesteban

Antecedentes:

El primer intento de clasificación de los Tumores Estromales, con base en sus características celulares y su histogénesis, se atribuye a France y Brines (1950), los cuales publicaron su experiencia con este tipo de tumores en su artículo clásico "Tumores Mesenquimatosos Gástricos". Posteriormente, fue Scout el que se preocupó por investigar la conducta biológica de los mismos, recopiló así 69 neoplasias gástricas y sólo dos de las mismas fueron malignas, la única diferencia de estos tumores con los benignos fue su mayor número de mitosis. El término que acuñó para referirse a tumores malignos fue el de Leiomioblastomas.¹

En 1983, Mazurk y Clark² evaluaron 28 tumores gástricos con énfasis en su histogénesis, sólo 12 de ellos contaban con tejido para estudios de Microscopía Electrónica, ellos observaron que dos neoplasias que fueron negativas para la PS100, mostraron diferenciación a músculo liso y una neoplasia con positividad para dicha proteína mostró diferenciación hacia células de Schwann, las otras nueve neoplasias no mostraron diferenciación ni hacia músculo o células de Schwann, por lo que utilizaron el término de Tumores Estromales.

En 1984, Herrera y colaboradores³ reportaron una neoplasia maligna del Intestino Delgado, la cual por inmunohistoquímica y Microscopía Electrónica mostraba características similares a las del plexo mientérico, misma que denominaron plexosarcoma, poco después de este artículo, numerosos investigadores reportaron su experiencia con este tipo de tumores. Walter y Dvorak⁴ acuñaron el término de Tumores Gastrointestinales derivados de los Nervios Autonómicos.

Así, con los hallazgos anteriores, se llegó a la conclusión de que la gran mayoría de las neoplasias mesenquimatosas del Tracto Gastrointestinal no correspondían a la categoría de leiomiomas, leiomiomas o neoplasias neurogénicas. El análisis de los Tumores Estromales con Microscopía Electrónica y con marcadores de inmunohistoquímica reveló que la morfología de los mismos era más compleja y que su génesis estaba relacionada más a las células de Cajal o a un precursor mesenquimatoso totipotencial, de manera que no se trataba de un solo grupo de tumores si no de varios con diferentes vías de diferenciación,⁵ en la actualidad el diagnóstico de Tumor Estromal del Tracto Gastrointestinal (TETGI) debe restringirse a las neoplasias que se originan de las células Intersticiales de Cajal, que corresponden a las células marcapaso de este aparato y se encuentran intercaladas entre los nervios autonómicos y

las células de músculo liso, controlando la acción peristáltica del mismo.

Por microscopía electrónica las células de Cajal muestran características similares a las células que constituyen a los TETGI, como: la diferenciación miógena con procesos citoplasmáticos que se interdigitan, uniones celulares semejantes a desmosomas y contactos celulares similares a sinapsis.⁶

Los Tumores Estromales constituyen el grupo de neoplasias no epiteliales más frecuentes del Tracto Gastrointestinal y el 1% de todas las neoplasias malignas en este sitio.⁷

Clasificación

Los TETGI pueden dividirse en 4 categorías principales de acuerdo con sus características fenotípicas, inmunohistoquímicas y ultraestructurales.^{8,9}

a. Tumores con diferenciación a músculo liso: estas neoplasias muestran expresión de marcadores musculares tales como: actina, desmina, calponina y miosina y por ultraestructura muestran vesículas pinocíticas y microfilamentos citoplasmáticos.

b. Tumores con diferenciación a elementos neurales: expresan marcadores como la Ps100 y a nivel ultraestructural muestran procesos citoplasmáticos que recuerdan axones y neurotúbulos. Hay además un grupo de neoplasias que muestran características ultraestructurales más similares a neuronas que a células de Schwann, a estas neoplasias se les ha denominado "Tumores neurales autonómicos".

c. Tumores que muestran diferenciación dual (muscular y neural), esta categoría es la más rara.

d. Tumores con diferenciación celular ausente.

Topografía

La gran mayoría de los TEGI (60 a 70%) se encuentran en el estómago, 20 a 30% en el Intestino Delgado, 5% en el colon y recto y menos de 5% en el esófago. Un pequeño porcentaje de los casos se presenta en el mesenterio o retroperitoneo.¹⁰

Los TETGI pueden ser únicos o múltiples como en la triada de Carney o en la neurofibromatosis,¹¹ la gran mayoría de los mismos tienen una localización submucosa, como por ejemplo en el estómago (60% de todos los casos) o bien pueden ser subserosos o intramurales.

Características Macroscópicas^{12,13}

Los Tumores Estromales del Tracto Gastrointestinal tienen

un tamaño variable que va desde unos cuantos milímetros hasta más de 30 cm, por lo general, los tumores malignos tienden a ser de mayor tamaño, sin embargo, el tamaño por sí mismo no predice una conducta biológica. En una serie de tumores gástricos de músculo liso, 51% de los tumores malignos fueron mayores de 10 cm, de manera contraria al 15% de los tumores benignos.

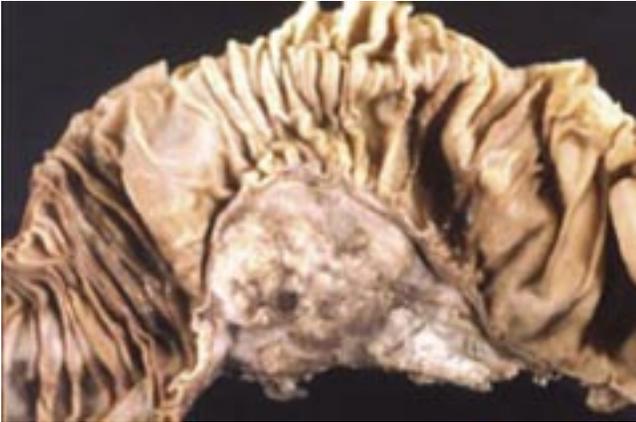


Figura 1

Los TETGI son por lo general bien circunscritos, lobulados y poseen una pseudocápsula, al corte son blanco-grisáceos (figura 1) y pueden mostrar áreas fibrohialinas extensas, calcificaciones o degeneración quística, si su crecimiento es endofítico pueden provocar una superficie lisa en las luces comprimidas de las vísceras y en ocasiones, pueden ocasionar una zona de ulceración o umbilicación central, sobre todo los tumores malignos (figura 2). Existe también otro grupo de neoplasias que se presentan unidas a la superficie del estómago o Intestinos por medio de un pedículo, de manera que se proyectan hacia la cavidad abdominal, desplazando a órganos adyacentes. La invasión a estructuras y órganos adyacentes, presencia de múltiples nódulos en los tejidos vecinos o enfermedad metastásica son características de los tumores malignos.

Características Microscópicas^{12,13}

Los Tumores estromales tienen una amplia gama de aspectos morfológicos, pero en general tienden a ser fusocelulares (80%, (figura 3) epitelioides (20%), (figura 4) o mixtos. Los tumores con células fusiformes que muestran un citoplasma fibrilar acidófilo con vacuolas a ambos lados del núcleo, tienden a presentar una diferenciación a músculo liso, asimismo, una morfología epiteliode por lo general corresponde a este tipo de tumores.

Las neoplasias epitelioides están compuestas de células redondas con un citoplasma claro debido a los artificios ocasionados por la fijación (en el corte congelado no lo muestran), además, en algunas ocasiones dichas células pueden

mostrar vacuolas excéntricas y se puede producir un aspecto morfológico similar al de una célula en anillo de sello. Los tumores con diferenciación neural tienden a ser fusiformes, con células que crecen en fascículos, empalizadas o remolinos.



Figura 2

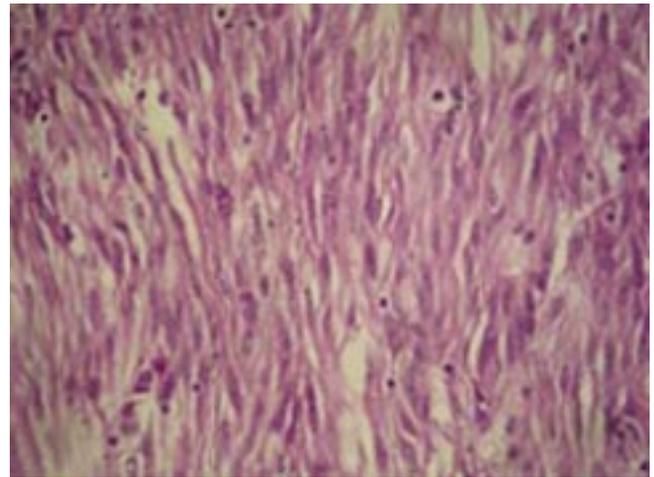


Figura 3

El depósito de un material amorfo, extracelular, denominado fibras "skenoides" tiende a presentarse también en las neoplasias con diferenciación neurogénica. Es importante mencionar que las neoplasias situadas en órganos más comprometidos en la capacidad contráctil como esófago o colon son con mayor frecuencia neoplasias con diferenciación a músculo liso y en los segmentos en los que se requiere una función más coordinada (I. Delgado) predominan las neoplasias con diferenciación neurogénica. Finalmente, el perfil definitivo de la neoplasia lo definirán sus características ultraestructurales e inmunofenotípicas.

Otras características que pueden observarse en los tumores estromales son, la presencia de una matriz mixoide, cambios hialinos extensos, calcificaciones, células gigantes o células semejantes a osteoclastos.

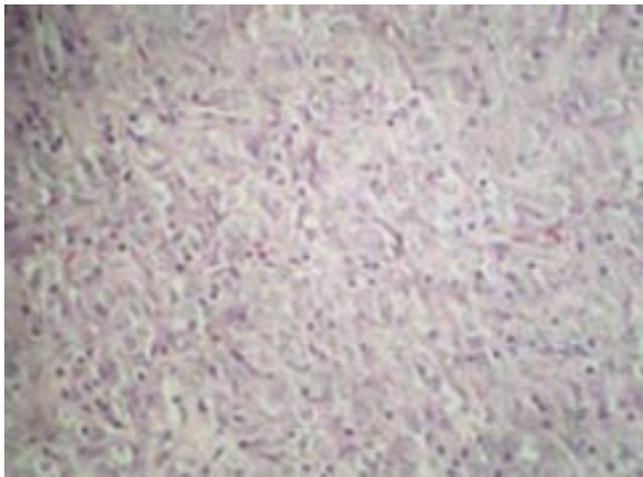


Figura 4

Tumores Estromales con diferenciación a plexos mientéricos

Muestran un aspecto morfológico similar al de los tumores estromales, con células fusiformes, fibras skenoides o degeneración mixoide, pero por ultraestructura muestran diferenciación a plexo mientérico. En la actualidad se conoce que estos tumores son un subtipo de Tumores Estromales y que por lo general tienden a ser malignos.³

Características morfológicas y potencial maligno^{14,15}

Aproximadamente el 30% de los tumores estromales son malignos en el momento del diagnóstico, han invadido órganos o estructuras adyacentes o bien han dado metástasis, sin embargo, en ausencia de tales características resulta difícil predecir la conducta biológica de estos tumores. Como en la gran mayoría de las neoplasias se han tomado en cuenta características morfológicas como la celularidad, el pleomorfismo, la presencia de necrosis, el tamaño y el número de mitosis, sin embargo, de todos ellos, los dos últimos son los factores que mejor predicen la conducta biológica. De manera que algunos autores proponen establecer categorías de riesgo con base en estas dos características morfológicas (tabla 1). Otros parámetros histológicos relacionados con la conducta biológica de los TETGI, son la necrosis coagulativa que se asocia con malignidad y es un factor adverso significativo en algunas series. La infiltración de la mucosa se asocia con malignidad, aún cuando es rara. La infiltración muscular es una característica clave en los TETGI, se observa sobre todo en los tumores pequeños y no representa un factor de importancia pronóstica. La presencia de fibras skenoides en los TETGI intestinales puede ser un factor pronóstico favorable. El fenómeno de ulceración de la mucosa suprayacente es un dato común en la mayoría de los TETGI tanto en los tumores benignos como en los malignos y no es un dato de importancia pronóstica.

Tabla 1. Características morfológicas y conducta biológica

Riesgo	Tamaño en cm	Número de mitosis (50 campos)*
Muy bajo Bajo	< 2cm 2-5	< 5 < 5
Intermedio	< 5cm 5-10	6-10 < 5
Alto	Más de 5 Más de 10 Cualquiera	Más de 5 Cualquiera Más de 10

*el número de mitosis se cuenta en 50 campos de mayor aumento

Es importante mencionar que el criterio de malignidad, basado en tamaño y mitosis, varía de acuerdo a la topografía de la neoplasia. Por ejemplo, los tumores estromales del Intestino Delgado muestran una conducta biológica maligna con menor número de mitosis que las neoplasias gástricas. Por otro lado, los tumores gástricos epitelioides, por lo general malignos, se presentan en la porción proximal de la pared gástrica anterior (más que en la región antropilórica).

En términos generales, los TETGI menores de 5 cm no dan metástasis pero las neoplasias con dimensiones entre 6-10 cm tienen un porcentaje de metástasis del 30%, las mayores de 10 cm del 60%, asimismo, el 50% de los tumores con 4 mitosis por 50 campos de mayor aumento producen metástasis a diferencia de las neoplasias con más de 5 mitosis por 50 campos cuyo porcentaje de metástasis es del 95%.

También se han asociado los patrones de diferenciación con la conducta biológica, así, las neoplasias con diferenciación de tipo neural se comportan en forma más agresiva.

Otros factores asociados con el pronóstico son: Ploidía del DNA, apoptosis, numerosas mutaciones genéticas de tipo secundario, actividad de las telomerasas, expresión del c-myc, etcétera.

Inmunohistoquímica¹⁶

La inmunohistoquímica es una herramienta diagnóstica indispensable en el estudio de los TETGI, su interpretación debe estar fundamentada en los hallazgos morfológicos y deberá realizarse un panel completo de marcadores.

El 94 -100% de los TETGI muestran inmunorreactividad para CD117 (c-Kit), en la mayoría la tinción es intensa, tanto en el citoplasma como en la membrana celular, en forma característica la tinción es difusa en más del 90% de las células neoplásicas (figura 5); sólo en el 5-20% de los casos la tinción puede ser focal.

Por otro lado, hasta un 50% de estas neoplasias exhiben tinción paranuclear focal o el llamado “patrón de Golgi”, éste frecuentemente coexiste con el patrón difuso pero ocasionalmente puede ser único.

Aproximadamente el 60-70% de los TETGI muestran inmunopositividad para el CD34 (figura 6), el 30-40% son positivos para Actina músculo liso (AML) y un 5% para

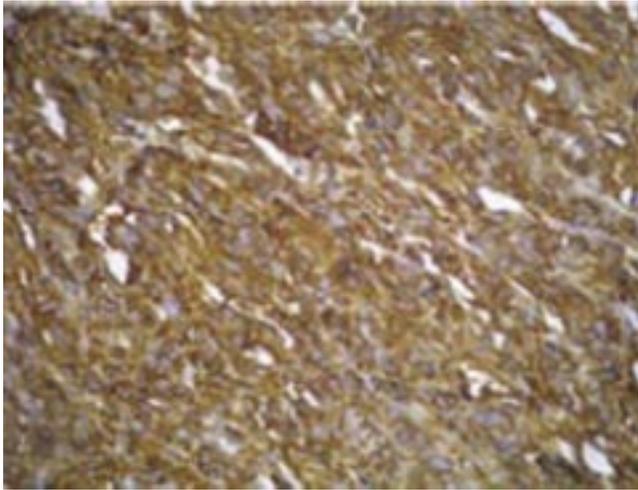


Figura 5



Figura 6

proteína s-100 . La desmina es positiva sólo en 1-2% de los casos y de manera focal.

Existe una diferencia significativa en la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica dependiendo del sitio ana-

tómico (tabla 2). El CD34 y AML muestran una tendencia opuesta en su expresión. La mayoría de los GIST de esófago y recto son positivos para CD34 y rara vez expresan AML. Debido a la relevancia terapéutica que implica la positividad para CD117, es necesario evaluar cuidadosamente las preparaciones para evitar los falsos positivos y falsos negativos. Se recomienda utilizar como control interno positivo para CD117 los mastocitos localizados en la lámina propia de la mucosa, los cuales expresan este marcador.

Tabla 2. Espectro inmunohistoquímico de los TETGI en los diferentes sitios anatómicos.

LOCALIZACIÓN	CD34	AML	DESMINA	Ps100
Esófago	100%	13%	19%	Raro
Recto	96%	14%		
Intestino delgado	47%	47*-27%**	0-3%	15%
Estómago	88-91%		0-5%	Raro
Omento			14%	

*benignos ** malignos

Las características inmunohistoquímicas de los GI varían de acuerdo a su topografía. El porcentaje de positividad del CD34 (70-80%) no mostró un significado pronóstico significativo en una serie de 300 casos de GI localizados en diferentes topografías; tampoco la expresión de actina de músculo liso (en promedio 20-30%) tuvo alguna influencia en el pronóstico. La expresión de las queratinas 8 y 18 es más frecuente en los TETGI malignos, pero es tan rara que no se puede con ello establecer un resultado concluyente.

Diagnósticos diferenciales¹⁷⁻¹⁹

Los tumores estromales pueden mostrar una gran variedad de patrones morfológicos que pueden simular otras neoplasias. Son varios los diagnósticos diferenciales: fibromatosis, tumor fibroso solitario, tumor glómico, neoplasias de músculo liso, neoplasias neurogénicas, y hasta carcinomas o linfomas (tabla 3).

Tabla 3. Diagnóstico diferencial e inmunohistoquímica de los tumores del estroma gastrointestinal.⁶

	CD117 (KIT)	CD34	AML	DESMINA	PROTEINA S100
TEGI	+ citoplasma y membrana celular	+60-70%	+ 30-40%	raro	5%
TUMORES MÚSCULO LISO	-	+ 10-15%	+	+	raro
SCHWANOMA	-	+(Antoni B)	-	-	+
FIBROMATOSIS	-/+ focal citoplasma	raro	+	raro	-

Tumores de músculo liso

Los leiomiomas del tracto gastrointestinal que ocurren principalmente en esófago, colon y recto, expresan AML y desmina, son negativos para CD117 y el CD34, puede expresarse hasta en el 15% de los casos. Miettinen y colaboradores, reportan la expresión de CD34 en leiomiomas retroperitoneales hasta en el 30% de los casos, lo cual demuestra la baja especificidad de este marcador.

Tumores de la vaina de Nervio periférico

Los schwannomas son tumores raros en el tracto gastrointestinal, por lo general ocurren en el estómago pero también pueden encontrarse en el esófago y colon, expresan pS100 y son negativos para CD117 y CD34.

Tumores de origen miofibroblástico

La fibromatosis puede involucrar en forma extensa el tracto gastrointestinal y además es positiva para el CD117, sin embargo, la positividad es citoplásmica a diferencia de los tumores estromales en los que se presenta en la membrana celular, por otro lado, la fibromatosis es positiva a la B-catenina.

El tumor fibroso solitario es positivo para el CD34 pero negativo para el CD117. Los tumores miofibroblásticos inflamatorios pueden simular TETGI cuando involucran la pared gástrica e intestinal, en general son negativos para CD117 y CD34, sin embargo las células endoteliales de estas lesiones pueden mostrar positividad para CD117.

Los pólipos fibroideos inflamatorios ocasionalmente se mejoran TEGI, principalmente en biopsias pequeñas por su positividad para CD34, sin embargo son negativos para CD117 lo que permite distinguirlos de los TEGI.

Otras neoplasias

Es importante señalar que el empleo de los marcadores de inmunohistoquímica es fundamental para establecer un diagnóstico de tumor estromal, pero si una neoplasia cuenta con todas las características morfológicas que distinguen a los tumores estromales y es negativa para CD117, se deberá considerar de igual forma como un tumor estromal. De manera contraria, una neoplasia con características que no corresponden a un tumor estromal pero positiva al CD117, no es necesariamente un tumor de esta naturaleza.⁹

Alteraciones Moleculares²⁰⁻²²

La gran mayoría de los TETGI se acompañan de una mutación somática de la proteína c-kit (CD117), que es un receptor de la tirosina kinasa de la membrana celular que liga al factor de crecimiento conocido como factor de células pluripotenciales.

El receptor de la tirosina kinasa es expresado normalmente por las células de Cajal, mastocitos, células germinales y células hematopoyéticas.

La mutación c-Kit en los TETGI ocurre independientemente de la edad de los pacientes al momento del diagnóstico, sitio anatómico del tumor, tamaño o línea de diferenciación. La mutación de la proteína c-Kit (CD117) presente en los TETGI ocurre con mayor frecuencia en el exón 11, rara vez en 9 y 13, ello resulta en una activación del receptor independiente de ligandos, lo cual permite su detección por inmunohistoquímica, de lo anterior se deriva que la presencia de la proteína c-Kit junto con determinados criterios histológicos define a un tumor estromal del tracto gastrointestinal.

Estructura del receptor KIT

El receptor Kit pertenece a la familia de los receptores de tirosina kinasa que a su vez está formada de varios receptores del factor de crecimiento de membranas celulares, incluyendo el receptor PDGF. Estructuralmente es un polipéptido de 976 aminoácidos que como otros receptores de tirosina kinasa, posee tres dominios:

1. El extracelular, en donde se une el ligando o factor de crecimiento,
2. El transmembrana que es hidrofóbico y tiene estructura de alfa-hélice, y
3. El intracelular o citosólico, en donde reside la actividad de tirosina kinasa del receptor.

La activación del receptor c-Kit depende de cambios conformacionales que inician una vez que el ligando se une al receptor. La dimerización del receptor se considera como el primer evento que induce la actividad de cinasa de tirosina y la autofosforilación del receptor. Las cinasas actúan como sustratos para inducir diversos mecanismos de señalización mitogénica.

Específicamente en el tubo digestivo la expresión no constitutiva del receptor KIT tiene un papel determinante en la proliferación y diferenciación de las células de Cajal, durante la embriogénesis como en el periodo postnatal. Participa además en la promoción de la supervivencia celular y en la adaptación del metabolismo celular. La pérdida o disminución de la función de la cinasa del receptor se relaciona con alteraciones en el peristaltismo intestinal. Sin embargo, la ganancia de la función (expresión constitutiva) de la cinasa, representa un evento primordial en el mecanismo de transformación neoplásica de las células de Cajal.

Alteraciones del receptor KIT en los Tumores del Tracto Gastrointestinal

Las alteraciones más frecuentes están en el exón 11 (71%), con menor frecuencia en el exón 9 (13%), en el exón 13 (14%) y en el exón 17 (4%).

Las alteraciones que ocurren en los exones pueden dividirse en dos grupos: a) las que se relacionan con la pérdida de la función y b) las que exhiben ganancia de función del receptor. Esta división tiene que ver con el comportamiento biológico de la neoplasia, ya que en los tumores benignos se han encontrado alteraciones con pérdida de función (deleciones) mientras que en los tumores malignos y de comportamiento incierto, las alteraciones son del tipo de ganancia de función (mutaciones puntuales, inserciones y duplicaciones). De cualquier manera los tumores que presentan algún tipo de mutación tienen peor pronóstico, con mayor probabilidad de recurrir y dar metástasis.

Manejo del espécimen

Como se comentó en párrafos anteriores, los tumores estromales muestran características morfológicas variadas, por otro lado, dentro de una misma neoplasia puede existir una heterogeneidad considerable con respecto a aquellas características que separan a los tumores benignos de los malignos, por lo que el patólogo deberá muestrear en forma generosa el espécimen, se recomienda un corte por cada centímetro de tumor. Los tumores pequeños, que pueden ser benignos o malignos, con frecuencia requieren un mayor muestreo que las neoplasias de mayor tamaño. Como en el caso de los tumores de tejidos blandos se deben muestrear todas las áreas que sean macroscópicamente diferentes, como áreas sólidas y firmes, con necrosis o hemorragia.

La fijación adecuada del espécimen es fundamental ya que ello permite una adecuada preservación de las características morfológicas del espécimen y es fundamental para la correcta expresión antigénica del tejido (tabla 4).

Consulta Intraoperatoria

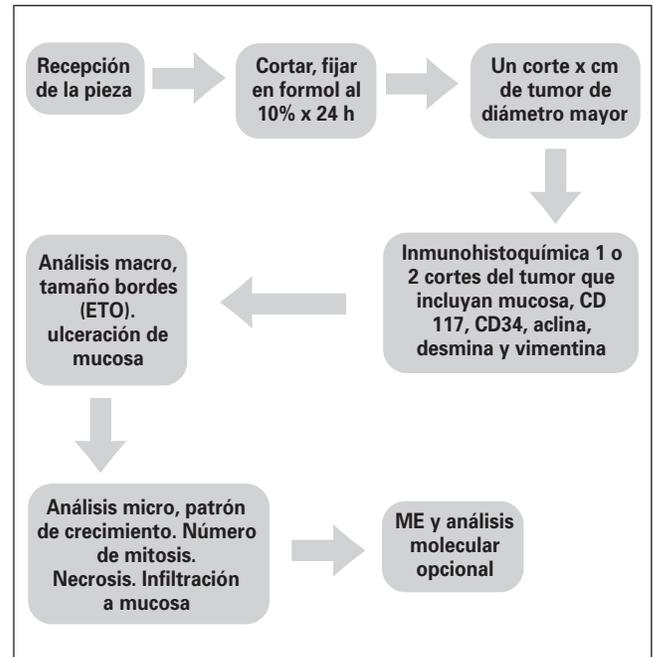
El patólogo sólo deberá referir en la CIO si la neoplasia estudiada es un Tumor estromal y no un carcinoma o linfoma, así como el estado de los márgenes de resección.

La gran mayoría de los TETGI de Intestino Delgado y colon se resecan con márgenes adecuados.

Bibliografía

1. Scout AP: Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer* 1962;15:400-409.
2. Mazur MT, Clark HB: Gastric Stromal Tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-519.
3. Herrera GA, Cerezo L, Jones JE. Gastrointestinal Autonomic nerve Tumors: "Plexosarcomas". *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:846-853.
4. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F. *Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumors*. Gastrointestinal Stromal Tumors show phenotypic character.
5. Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal Stromal Tumor Workshop. *Hum Pathol* 32:578-582.
6. He LJ, Wang BS, Chen CC. Smooth muscle BS, Chen CC. Smooth Muscle Tumors of the Digestive Tract. Report of 160 cases. *Br. J Surg* 1988; 75:184-186.
7. Rosai J. Gastrointestinal tract (Stromal Tumors) *Surgical Pathology*.
8. Miettinen M, Sobin LH. Gastrointestinal Stromal / Smooth muscle Tumors

Tabla 4. Guía de manejo en los TETGI



- (GISTs). Primary in the Omentum and Mesentery. Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1109-1118.
9. Carney JA, Shep SG, Go VLW, Gordon H. The triad of Gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal Paraganglioma and Pulmonary Chordoma. *N Engl J Med* 1977;296:1517-1518.
 10. Fletcher DM, Berman Jules, Corless CH, Gorstein F, Lasota J, Lonley J, Miettinen M y col. Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors. A Consensus Approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
 11. De Saint Aubain Somerhausen N, Fletcher CDM. Gastrointestinal Stromal Tumors. An Update. *Sarcoma* 1998;2:133-41.
 12. Pithorecky J, Cheney RT, Kraybill W, Gibbs JF. Gastrointestinal Stromal Tumors. Current Diagnosis, Biologic behavior and Management. *Annals of Surgical Oncol* 2000;7:705-712.
 13. Emory T, Sobin L, Lukes L. Prognosis of Gastrointestinal Stromal Tumors or dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82-87.
 14. Miettinen, Markku M.D. Sobin, Leslie H. M.D. Immunohistochemical Spectrum of GISTs at Different Sites and Their Differential Diagnosis with a References to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000;13(10):1134-1142.
 15. Greenson, Joel K. M.D. Gastrointestinal Stromal Tumors and Other Mesenchymal Lesions of the Gut. *Mod Pathol* 16(4)April 2003:366-375.
 16. Yantiss Rk, Spiro IJ, Compton CC *et al*. Gastrointestinal Stromal Tumors versus intra-abdominal fibromatosis of the bowel wall. A clinically important differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:947-57.
 17. Miettinen M. are desmoid tumors KIT positive? *Am J Surg Pathol* 2001;25:549-50.
 18. Beghini A, Tibiletti MG, Roversi G, Chiaravalli AM, Serio G, Capella C. Germline Mutation in the Juxtamembrane Domain of the Kit Gene in a Family with Gastrointestinal Stromal Tumors and Urticaria Pigmentosa. *Cancer* 2001;92:657-662.
 19. El-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Anderson LC, Knuutila S, Miettinen M. DNA sequence Copy Number Changes in Gastrointestinal Stromal Tumors: Tumor Progression and Prognostic significance. *Cancer Res* 2000;60:3899-3903.
 20. Lasota J, Wosniak A, Sarlomo-Rikala M, Ryz J, Morder R, Nassar A, Sobón LH, Miettinen M. Mutations in Exons 9 and 13 of KIT Gene are rare events in Gastrointestinal Stromal Tumors. A Study of 200 cases. *Am J Pathol* 2000;156:791-795.

Diagnóstico y tratamiento quirúrgico

Dr. Ricardo Alvarado Reyes; Dr Juan G. García González; Dr. Efraín Gómez Herrera; Dr. Luis Lorenzo González Moreno; Dr. Heriberto Medina Franco*; Dr. Rolando Ocampo LeRoyall**; Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo***; Dr. Luis Oñate Ocaña***; Dr. Antonio Patiño Lara; Dr. Sergio Torres Vargas&.

*INCMNSZ **Hospital Centro Médico 20 de Noviembre ISSSTE ***INCAN &HO, CMN S. XXI IMSS

Resumen

Los tumores del estroma gastrointestinal son las neoplasias mesenquimatosas más frecuentes del aparato digestivo.

El diagnóstico de estos tumores se basa principalmente en la histopatología y el hallazgo de sobre-expresión de c-Kit mediante inmunohistoquímica.

El tratamiento quirúrgico ofrece la única opción de curación. Pero esta modalidad de tratamiento es insuficiente para la mayoría de los pacientes, cuando la resección no es curativa.

Es indispensable realizar la resección completa de la lesión primaria, dejando bordes libres y cuidando la integridad de la pseudocápsula de esta neoplasia que es sumamente frágil.

Los hallazgos de la cirugía permiten establecer el pronóstico en la mayoría de los casos: basándose en el índice mitótico y el tamaño del tumor primario. La recurrencia o persistencia son fenómenos frecuentes, y en estos casos el uso del imatinib ha permitido el control de enfermedad localmente extensa, metastásica o recurrente con una mejoría significativa en la calidad de vida y supervivencia.

Introducción

El cirujano requiere juicio clínico para pensar en la probabilidad de un tumor del estroma gastrointestinal (GIST), mismo que le oriente a solicitar las tinciones de inmunohistoquímica adecuadas, que le permitan documentar el tipo de la neoplasia referido, o una vez documentado el diagnóstico por Histopatología, establecer el manejo oportuno, adecuado y suficiente.

Diagnóstico

Los tumores del estroma gastrointestinal representan la neoplasia mesenquimatosas más frecuente del tracto gastrointestinal. Su diagnóstico definitivo se hace por medio de la inmunohistoquímica, mediante la expresión del CD117, que es positivo en el 95% de los casos. En el 5% de los casos sospechosos con inmunohistoquímica negativa, el estudio de mutaciones del c-Kit o de PDGFRA puede confirmar el diagnóstico (figura 1).¹



Figura 1

El diagnóstico requiere de un alto índice de sospecha, básicamente por la presencia de tumores grandes, en algunas ocasiones pueden ser pequeños, pero la mayoría son grandes. Lo frecuente es que se presenten como una masa palpable o bien por la presencia de obstrucción en algún nivel del tracto gastrointestinal; así como con hemorragia del tubo digestivo. Una característica clínica frecuente es la ausencia de enfermedad en la mucosa, a no ser por la ulceración que ocurre con mucha frecuencia, todo esto con o sin la presencia de metástasis (tabla 1).²

Tabla 1 Localizaciones³

• Estómago	56%
• Intestino Delgado	28%
• Colon y Recto	7%
• Esófago	2%
• Epiplón	2%
• Desconocido	7%

Metodología diagnóstica. Estudios de imagen

Es fundamental recurrir a diferentes procedimientos de gabinete y de endoscopia, destacando en su utilidad, el empleo de:

- Endoscopia: video-panendoscopia o colonoscopia

dependiendo de las manifestaciones clínicas y la localización del tumor.

- Ultrasonido transendoscópico.
- Radiografía simple de tórax: postero-anterior (PA) y lateral.
- Tomografía computarizada (TC)
 - o Trifásica
 - o Abdominopélvica
 - o Con medio de contraste oral y endovenoso.
- Tomografía por emisión de positrones (PET).

La tomografía con emisión de positrones es una prueba altamente sensible pero no específica para un tumor GIST metabólicamente activo y aun cuando puede tener algunas limitaciones, es especialmente útil en la evaluación de la extensión de la enfermedad y en la búsqueda de enfermedad metastásica, y en la evaluación de respuesta al tratamiento con imatinib.

Diagnóstico por Biopsia

En la Enfermedad Resecable, la escisión completa a la lesión será útil para establecer el diagnóstico histopatológico. El no realizar la excisión se justifica sólo dentro de protocolos de investigación en donde se pretenda evaluar la eficacia de quimioterapia neoadyuvante, como en el caso del imatinib, como tratamiento de inducción (Figuras 2 y 3).

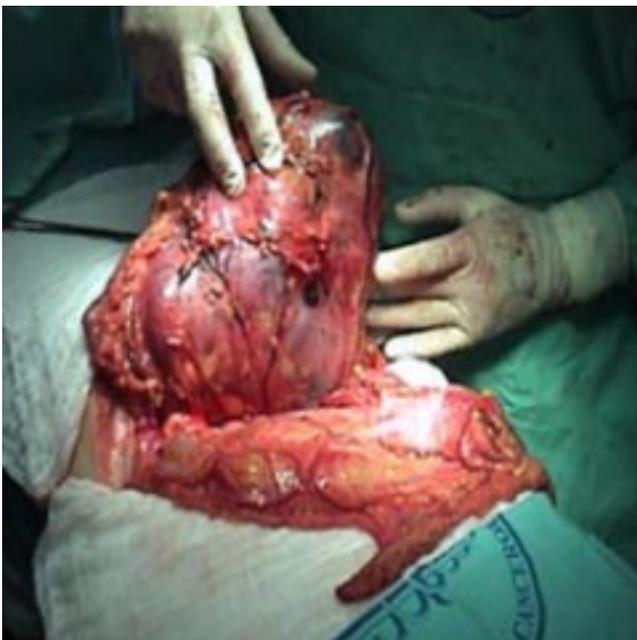


Figura 2

En el caso de la enfermedad irresecable, se recomienda la realización de una biopsia por endoscopia, por laparoscopia o laparotomía cuando el tumor no es accesible a las biopsias por el primer procedimiento. La citología por aspiración en



Figura 3

la mayoría de los casos no de utilidad, a pesar de que en algunos centros hospitalarios tengan la experiencia y se esté haciendo el diagnóstico por medio de la citología.

Reporte Histopatológico

Idealmente el reporte de patología debe contar con el tamaño del tumor, grado nuclear e histológico, márgenes quirúrgicos microscópicos y el grado de positividad a CD117.

Tratamiento

“La resección quirúrgica completa de este tumor, es la única opción terapéutica con potencial de curación”. Sin embargo, no es infrecuente que la cirugía sea insuficiente o con márgenes quirúrgicos estrechos debido al gran tamaño de estos tumores.³

Características de la Resección Quirúrgica:

1. La resección quirúrgica debe ser completa. Si no fuera completa, el paciente debe considerarse irresecable. La resección incompleta sólo se justifica con fines paliativos (en el caso de obstrucción completa, hemorragia o perforación).
2. En la resección completa se deben incluir márgenes libres (mínimo de 2 cm), a partir del borde macroscópico del tumor. Debe hacerse notar que la definición del margen es arbitraria y lo importante es obtener un margen microscópicamente suficiente libre de tumor.
3. Durante el acto quirúrgico debe reducirse la manipulación de la neoplasia.
4. Se debe evitar la ruptura del tumor. Es necesario tomar en consideración que este tipo de neoplasia son más friables. El tamaño, en este caso, es un factor importante.

5. Resección en bloque, cuando el tumor esté localizado a un órgano. Si existe invasión o adherencia a órganos vecinos, se debe intentar la extracción ultravisceral, tomando uno o más órganos, siendo importante considerar el análisis del riesgo/beneficio en cuanto a la extensión de la resección y la morbimortalidad que esto pueda ocasionar.
6. Resección multivisceral como parte del riesgo operatorio, las resecciones multiorgánicas tienen un mayor riesgo operatorio y por tanto deben intentarse con prudencia en pacientes que tienen elevado riesgo de morbi-mortalidad quirúrgica. Sin embargo, deben realizarse cuando fueran curativas o bien cuando el paciente tiene un riesgo razonable de morbi-mortalidad quirúrgica.
7. En el manejo quirúrgico deben considerarse los protocolos de las terapias neoadyuvantes con imatinib o quimioterapia adyuvante con imatinib.
8. No se requiere de linfadenectomía, sin embargo, es necesario tomar en consideración que en algunos casos existen metástasis ganglionares hasta en menos del 1% de los casos.
9. La cirugía con intento de citorreducción, no tiene lugar, salvo como parte de un proyecto de paliación.
10. Si se deja enfermedad residual, la resección no tiene indicación y no debe efectuarse (diagrama).

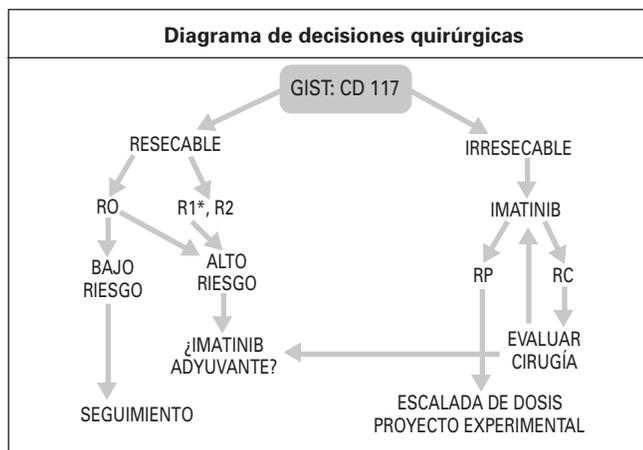
Cuadro de tamaño y mitosis

<p>Tamaño:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Menos de 5 cm - De 5 a 10 cm - Mayor de 10 cm <p>Mitosis: (en 50 campos de alto poder)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Menos de 5 - De 6 a 10 - Más de 10
--

Factores pronóstico

Los factores pronóstico más significativos son el tamaño del tumor primario y el índice mitótico.^{4,5} Desde el punto de vista terapéutico, su agrupación permite la creación de creación de tres grupos de riesgo:

- **GRUPO 1. Bajo riesgo.** Pacientes con lesiones por debajo de 5 cm y con menos de 5 mitosis.
- **GRUPO 2. Riesgo intermedio.** La combinación de un elemento del grupo uno con uno del segundo grupo del otro factor, se puede considerar como de riesgo intermedio (ejemplo: tumor de menos de 5 cm con 6 a 10 mitosis o tumor de 5 a 10 cm con menos de 5 mitosis).
- **GRUPO 3. Alto riesgo.** La combinación de elementos del grupo 2 (tumores de 5 a 10 cm con 6 a 10 mitosis), o cualquiera de las características del tercer grupo de cualquiera de los dos factores (un tumor mayor de 10 cm independientemente del número de mitosis o un tumor de más de 10 mitosis, independientemente del tamaño del tumor), constituyen el grupo de alto riesgo.



RO = Resección completa
 R1 = Resección con borde quirúrgico positivo
 R2 = Resección con residual macroscópico
 RP = Respuesta parcial
 RC = Respuesta completa
 * Considerar la reintervención si no hay un riesgo elevado de morbimortalidad quirúrgica.

Patrones de recurrencia

La recurrencia se presenta en el 73% de los casos. En la mayoría de ellos, las locales son poco frecuentes (< 10%) y ganglionares (<1%), teniendo mayor incidencia las transcelómicas (50%) y las hepáticas (50%) (cuadro de tamaño y mitosis).³

Tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica o recurrente

La piedra angular en el tratamiento de las recurrencias o de las metástasis es la cirugía. Siempre y cuando la resección sea completa. Muchas recurrencias o lesiones metastásicas son diagnosticadas frecuentemente en el paciente de primera vez y la recurrencia de primera intención debe tratarse con resección quirúrgica, de ser factible. Este grupo de pacientes se puede curar, después de la resección completa de las lesiones que tienen su origen en el tumor primario y las metástasis, con la resección completa de las mismas.

Debe considerarse el uso de imatinib en casos irresecables, recurrentes o de alto riesgo.^{2,3,6}

En los casos que inicialmente se han declarado como irresecables, considerar el empleo de imatinib y valorar la respuesta, de ser adecuada, se puede considerar el tratamiento quirúrgico, siempre y cuando sea posible la resección de la totalidad del tumor.

El tratamiento con imatinib como terapia adyuvante o neoadyuvante se encuentra todavía en fase de evaluación, y no debe considerarse como parte del tratamiento estándar.

Seguimiento

No existe evidencia suficiente para hacer una recomendación sobre cuál debe ser el protocolo de seguimiento de un paciente con esta patología. Sin embargo, se sugiere que durante el primer año se valore al paciente cada 4 meses, de acuerdo con los resultados debe realizarse una endoscopia guiada según los síntomas, una radiografía de tórax o una TC y/o una ultrasonografía transendoscópica.

Bibliografía

1. Antonescu CR, Viale A, Sarran L, Tschernyavsky SJ, Gonen M, Segal NH, Maki RG, Socci ND, DeMatteo RP, Besmer P. Gene expression in gastrointestinal

stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site. *Clin Cancer Res* 2004;10:3282-3290.

2. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:465-475.

3. Wu PC, Langerman A, Ryan CW, Hart J, Swiger S, Posner MC. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI-571) era. *Surgery* 2003;134:656-665.

4. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:1098-1103.

5. Bucher P, Taylor S, Villiger P, Morel P, Brundler MA. Are there any prognostic factors for small intestinal stromal tumors? *Am J Surg* 2004;187:761-766.

6. Rossi CR, Mocellin S, Mencarelli R, Foletto M, Pilati P, Nitti D, Lise M. Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach. *Int J Cancer* 2003;107:171-176.

Tratamiento médico

Dr. Javier Altamirano Ley; Dr. Daniel Capdeville García; Dra. Ana Lilia Castruita Ávila; Dra. Patricia Cortés Esteban; Dra. Aura Erazo Valle; Dr. Rogelio Gaona Nava; Dr. Eucario León Rodríguez; Dr. Gilberto Morgan Vidella; Dr. Gerardo Ramón Rodríguez Torres; Dr. Pedro Romero García; Dr. Juan Alejandro Silva

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal son sarcomas de los tejidos blandos. Representan del 0.1 al 3% de todas las neoplasias del tracto gastrointestinal y forman aproximadamente el 5% de todos los sarcomas. La edad promedio de su diagnóstico es a los 58 años (de 40 a 80 años).

La respuesta inmunohistoquímica de estos tumores es característica. El 95% son positivos al KIT (CD117). También expresa la presencia de otros marcadores como el CD34 el cual es positivo del 60 al 70%; la proteína S100 hasta en un 10% y son sensibles a Actina, entre un 15 y 60%. Es fundamental que el clínico se apoye en el diagnóstico anatomopatológico e inmunohistoquímico para ofrecer una terapéutica específica y racional.

Antecedentes terapéuticos

Se empleaba la quimioterapia del tipo de la adriamicina e ifosfamida, ya que habitualmente este tumor se diagnosticaba en etapas clínicas avanzadas con grandes tumores en el sitio primario y no era infrecuente la enfermedad metastásica. Por lo que el tratamiento estaba dirigido con un enfoque paliativo. Sin embargo, con los avances en el descubrimiento de nuevas drogas, los tratamientos pueden ser con intención neoadyuvante y/o adyuvante.

Estos fármacos se sabe que actúan en el ciclo celular, en sitios específicos y no específicos, generando destrucción de la células (figura 1).

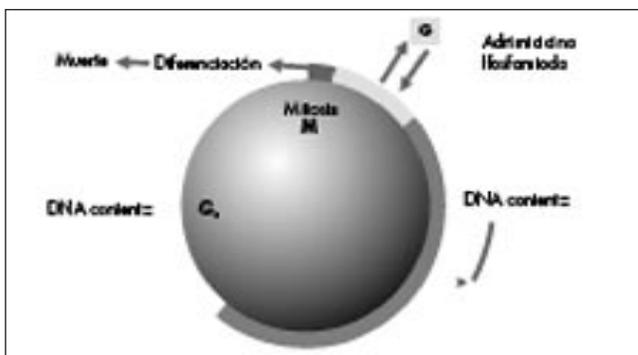


Figura 1. Representación esquemática del ciclo celular y los sitios potenciales en donde pueden actuar los agentes quimioterapéuticos

Terapia blanco con imatinib

Conforme el avance del conocimiento de la biología celular, actualmente se han identificado los sitios celulares de mayor

problema para el desarrollo del cáncer, que es el sitio a donde se dirigen las terapias blanco molecular y se han desarrollado tratamientos específicos inhibidores de tirosin-kinasa, como el imatinib que han demostrado su utilidad en las leucemias, linfoma y cáncer de mama (figura 2).

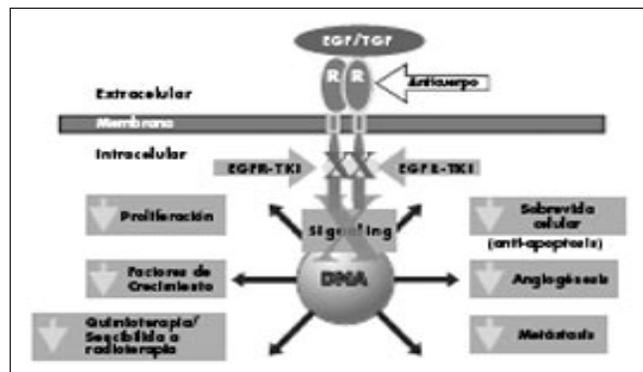


Figura 2. Mecanismo de acción de los inhibidores EGFR

El mesilato de imatinib es un inhibidor de tirosin-kinasa que requiere de un receptor que ha sido ampliamente usado por los hematólogos en el tratamiento de las leucemias. Es un medicamento bien tolerado y ha dado buenos resultados en el control de esta enfermedad. La indicación aprobada por la FDA hasta este momento es en la enfermedad metastásica y en los tumores irresecables (figura 3).

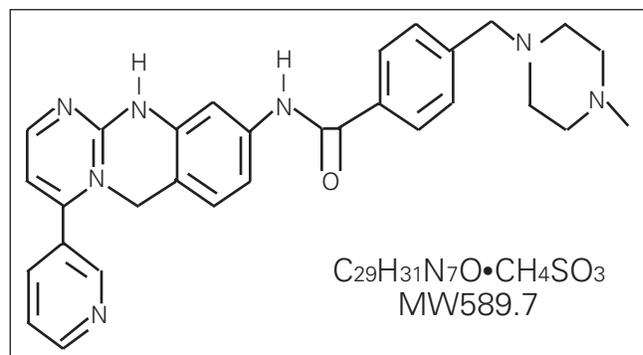


Figura 3. Estructura química y fórmula del mesilato de imatinib

Experiencia clínica

Con base en los espectaculares resultados obtenidos en los estudios preclínicos, estudios de laboratorio, estudios clínicos fases I y II y al azar, empleando dosis de imatinib de 400

a 600 mg por día, vía oral, se han encontrado respuestas objetivas hasta en un 54% con un tiempo medio de seguimiento de más de seis meses, documentando beneficio clínico.

En un estudio en el cual se administraron 800 mg por día, fraccionados en dos tomas por vía oral, los resultados fueron similares a los obtenidos con las dosis menores administradas y comentadas anteriormente (tabla 1).

Tabla 1. Eficacia del mesilato de imatinib, según dosis. Estudio EORTC 62005

	400 mg/d (n=461)	800 mg/d (n=462)
RC	26 (5.6%)	18 (3.9%)
RP	206 (44.7%)	218 (47.2%)
ES	151 (32.7%)	154 (33.3%)
PE	45 (9.8%)	32 (6.9%)

RC= Respuesta completa;
RP= Respuesta parcial;
ES= Enfermedad estable;
PE= Progresión de la enfermedad.

Análisis preliminar

Si bien en el análisis preliminar se encontró un beneficio modesto en la supervivencia libre de enfermedad con el mesilato de imatinib en dosis de 800 mg/d, ambos brazos del estudio (400 y 800 mg por día), tuvieron índices de respuesta similares. Un porcentaje ligeramente superior de respuestas completas se observó en el brazo en que se administraron 400 mg (5.6 vs 3.9% en el brazo con 800 mg), si bien un gran número de respuestas parciales ocurrieron en el brazo con 800 mg (44.7 vs 47.2%). Dos tercios de los pacientes (67%) que se cruzaron al brazo con alta dosis, después de la progresión de la enfermedad, permanecieron en el estudio, no evidenciando progresión posterior. Sin embargo, la evaluación aún continúa.

Se realizaron los estudios necesarios para llegar a determinar la dosis máxima tolerable, que fueron los estudios fase I y donde se encontró que la dosis recomendada es de 400 mg diarios, con niveles de evidencia y con posibilidades de duplicar la dosis hasta la progresión.

Con este tratamiento se obtuvo un fuerte beneficio en cuanto al número de respuestas completas, este estudio se realizó con pacientes que presentaban una enfermedad estable y con una tasa de respuesta global del 83%, que en una escala de respuesta de 0 a 100, es una respuesta muy importante para las condiciones actuales. (Verweij *et al.* *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:814. Abstract 3272)

En caso de respuesta positiva por parte del paciente, es necesario escalar las dosis a 800 mg/d, (nivel de evidencia IB), con un beneficio clínico de respuestas parciales (tabla 2).

Toxicidad

El mesilato de imatinib es un medicamento bien tolerado, con leves a moderados efectos colaterales, en términos generales.

Tabla 2. Índices de respuesta con el tratamiento

Beneficio:	RC	5.6%	RG 83%
	RP	44.7%	
	EE	32.7%	

Un pequeño porcentaje de los pacientes ha experimentado toxicidad severa, grado III o IV y efectos colaterales como hemorragia tumoral, en pacientes con enfermedad voluminosa y que presentan una rápida destrucción con la terapia administrada. Los efectos colaterales más comunes son anemia, edema (particularmente periorbital), fatiga, náusea y/o vómito, neutropenia y erupción cutánea (tabla 3).

Tabla 3. Porcentaje de toxicidad moderada a leve con la administración del mesilato de imatinib.

Edema peri-orbitario	84%
Anemia	92%
Erupción cutánea	69%
Fatiga	76%
Nausea	57%
Neutropenia	47%
Diarrea	47%
Hemorragia tumoral	5%

En caso de toxicidad grado 3 o 4 se debe disminuir la dosis, pero nunca suspender el tratamiento, debido a que si este se suspende, puede acelerar el crecimiento tumoral e incluso crear resistencia al medicamento.

Resistencia y respuesta al tratamiento

Es necesario realizar una determinación molecular y definir el tipo de exón que se encuentra presente. Aquellos pacientes con exón 11 son los receptores adecuados del tratamiento y aquellos que muestren alteraciones de este exón, son lo que presentaran resistencia o no van a tener una respuesta adecuada al tratamiento.

Factores pronóstico

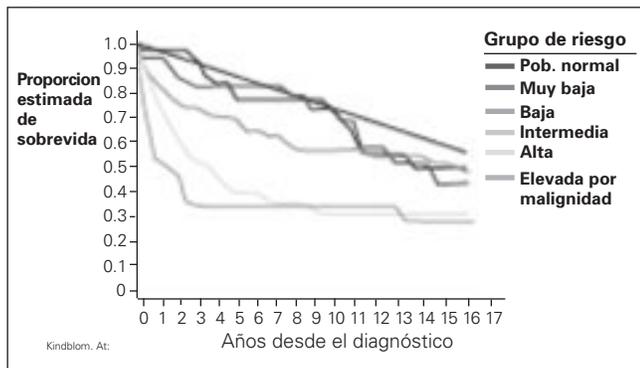
El tratamiento va a estar dado por las características tumorales y los factores pronóstico, que tendrán un impacto directo sobre la supervivencia de los pacientes (figura 4).

Terapia neoadyuvante

Debido a que el mesilato de imatinib es un medicamento aprobado para el tratamiento de los tumores GIST no reseables o con enfermedad metastásica, se puede emplear en dosis de 400 vs 800 mg por día, vía oral, pudiéndose apreciar en algunos estudios respuestas consistentes, sin embargo, no se ha podido establecer en ningún estudio la superioridad de los resultados en términos de supervivencia cuando se emplea a

altas dosis. Es necesario continuar con el seguimiento de estos ensayos clínicos.

Figura 4. Supervivencia global por grupo de riesgo en años de seguimiento



Terapia adyuvante

El mesilato de imatinib representa el primer agente molecular blanco con elevados niveles de eficacia en los tumores del estroma gastrointestinal a pesar de existir enfermedad voluminosa o haber existido una pobre respuesta a la quimioterapia. El rol de este medicamento en la enfermedad irreseccable continúa siendo extensamente investigado.

Su aplicación potencial como droga adyuvante está por definirse, y se están realizando diferentes estudios clínicos para documentar su utilidad prolongando la supervivencia o mejorando el periodo libre de enfermedad.

Entre los estudios de adyuvancia se está realizando uno en el que se emplean 400 mg por día, por dos años, comparándolo con otro grupo de pacientes con observación. Otros estudios al azar se están realizando con duración de tratamiento de 12 meses y otros de 36.

A la fecha, no se recomienda la terapia adyuvante si no es bajo protocolo de investigación. Se hablaba de enfermedad microscópica en ese momento, o cuales son los pacientes que tienen la capacidad de recurrir: aquellos pacientes con ruptura del tumor, aquellos pacientes donde se detectaron nódulos peritoneales multifocales e irreseccables o aquellos que tienen un margen microscópico. Sin embargo se desco-

noce el beneficio. Los estudios están abiertos y es necesario que se concluyan. Por el momento, está justificado el tratamiento de estos pacientes con imatinib bajo protocolo de estudio (tabla 4).

Contraindicaciones específicas

No es recomendable el empleo del imatinib en pacientes que consumen paracetamol y que se encuentran bajo tratamiento con wuarfarina, debido a que prolonga el tiempo de protrombina.

Otras opciones terapéuticas

Se han ensayado y funcionan en asociación con el imatinib, otros bloqueadores de la tirosin-kinasa, que actualmente se encuentran en proceso de investigación (SU11248, RAD001, PKC412, mesilato de imatinib en combinación con IFN- α , daunorubicina y mitoxantrona y etoposide) pero aún faltan estudios clínicos.

Conclusiones:

Los tumores del estroma gastrointestinal son poco comunes, representan un 0.2%, considerándose una incidencia subestimada.

Los GIST tienen un potencial maligno importante y el clínico debe apoyarse en la histopatología y en la inmunohistoquímica para determinar si son positivos al receptor KIT (CD117) y si son candidatos para recibir el tratamiento con imatinib.

El imatinib es un tratamiento de fácil administración, bien tolerado, con escasa toxicidad y efectivo en este grupo de tumores, especialmente en aquellos pacientes que presentan enfermedad irreseccable y/o enfermedad metastásica no resecable.

Se recomienda en tumores no resecables y/o metastásicos, la dosis de 400 hasta 800 mg por día.

A la fecha, se están corriendo estudios con indicación adyuvante y neoadyuvante que permitirán definir con mayor precisión sus indicaciones y el tiempo de administración.

Bibliografía

1. DiLeo, Palma; Demetri, George D. *Identification and clinical management.*

Tabla 4. Estudios clínicos que emplean el mesilato de imatinib a diferentes dosis como terapia adyuvante o neoadyuvante

Estudio	N	Fase	Régimen	Indicación	Objetivo primario	Status*
ACOSOG Z9001	308	III	Mesilato de Imatinib 400 mg/d vs placebo	Adyuvante	SG	Reclutamiento
ACOSOG Z9001	89	II	Mesilato de Imatinib 400 mg/d	Adyuvante	SG	Estudio terminado
RTOG S-0132	63	II	Mesilato de Imatinib 600 mg/d	Noeadyuvante	PLE	Reclutamiento

*As of January 30, 2004.

SG = Supervivencia Global; PLE = periodo libre de enfermedad