

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 7, SUPLEMENTO 1 2008

ISSN: 1665-9201

Lineamientos actualizados en el abordaje de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en México

Participantes:

Alvarado-Cabrero I, Barreto Zúñiga R,
Benítez Arroyo H, Flores G. JP,
Medrano Guzmán R, Torres Vargas S,
Medina Franco H.

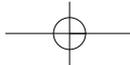
www.smeo.org.mx

• PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



SM_eO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



**MESA DIRECTIVA
2008-2009**

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS
Presidente

DR. ROGELIO MARTÍNEZ MACÍAS
Vicepresidente

DRA. ANA MYRYAM SILVA URIBE
Secretaria

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN
Tesorera

DR. ADOLFO FUENTES ALBURO
DRA. SANDRA SÁNCHEZ FÉLIX
DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ
Vocales

DR. DANIEL CAPDEVILLE GARCÍA
Coordinador de capítulos

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO
Consejeros

MARISELA MELCHOR MELCHOR
Asistente editorial



Editado por:
MASSON DOYMA MÉXICO
Av. Insurgentes Sur 1388
Piso 8, Col. Actipan
C.P. 03230, Del. Benito Juárez
México D.F.
Tels. 55 34 85 59, 55 24 10 69

Director General:
Alejandro González Peña

Director Editorial:
Julio Cabiedes H.

Directora Comercial:
Ma. del Carmen Solórzano

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA (GAMO)

Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología
Vol. 7, Suplemento 1, 2008

EDITOR EN JEFE

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez
Jefe de Oncología Clínica, Centro Médico "20 de Noviembre", ISSSTE, México, D.F.

COEDITOR

Dr. Francisco J. Ochoa Carrillo
Instituto Nacional de Cancerología

EDITORES ASOCIADOS

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL

Consejero de la Sociedad Mexicana de Oncología

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

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. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN

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. RAMIRO JESÚS SANDOVAL

Secretario de Servicios a la Comunidad UNAM.

DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE

Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA

Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

COMITÉ EDITORIAL

DR. SALVADOR ALVARADO AGUILAR

Psicooncología

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ

Sarcomas y partes blandas y óseas

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. 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

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Comité Científico

DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ

Colposcopia

DR. MARTHA AGUILAR MARTÍNEZ

Oncología pediátrica

DR. SINUHE BARROSO BRAVO

Tumores mamarios

DR. GILBERTO MORGAN VILLELA

Oncología médica

DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO

Linfomas

DR. ALFONSO TORRES LOBATÓN

Tumores ginecológicos

DR. SERGIO TORRES VARGAS

Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES

Cuidados Paliativos

DR. HUGO MANZANILLA GARCÍA

Tumores urológicos

DRA. AÍDA MOTA GARCÍA

Radioterapia

Dirigida a:

Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

Suscripción \$ 1,000.00
Registro Núm. 04-2003-090317145700102

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@prodigy.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.



LINEAMIENTOS ACTUALIZADOS (GIST)

Lineamientos actualizados en el abordaje de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en México

Participantes: Alvarado-Cabrero I¹, Barreto Zúñiga R², Benítez Arroyo H³, Flores G. JP⁴, Medrano Guzmán R⁵, Torres Vargas S⁶, Medina Franco H⁷.

¹Jefa de Patología Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS, DF; ²Médico Adscrito al Departamento de Endoscopia del Instituto Nacional Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, DF; ³Oncólogo Clínico, Maestro en Ciencias, Zapopan, Jalisco; ⁴Servicio de Anatomía, Patología y Citopatología del Hospital Universitario, Monterrey, NL; ⁵Jefe del Servicio de Oncología-Centro Médico Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México, Médico Adscrito al Servicio de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI IMSS, DF; ⁶Cirujano Oncólogo. Jefe del Departamento de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto del Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS, DF; ⁷Dirección de Cirugía del Instituto Nacional Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, DF.

Resumen

Objetivos

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), son neoplasias mesenquimatosas particulares que expresan mutaciones de la proteína c-KIT o del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), y se originan en las llamadas “células de Cajal”, las cuales son el marcapaso del tracto gastrointestinal. El objetivo de este documento es presentar a los especialistas mexicanos una percepción actualizada sobre el manejo de estas neoplasias, de acuerdo con la literatura.

Métodos

Un grupo de destacados especialistas mexicanos se reunió en la ciudad de Cuernavaca, Morelos, el 16 y 17 de noviembre del 2007, para desarrollar el presente documento, que ofrece los lineamientos o guías acordes con la situación nacional para el abordaje terapéutico de estos tumores, a la luz de los datos que se derivan de la literatura actualizada. La cirugía había sido el tratamiento de primera línea único, estimado como curativo hasta la fecha. En comparación con otras neoplasias, las bajas tasas de incidencia de GIST (~14.5 casos/millón) a nivel mundial llamaban poco la atención en cuanto al abordaje de estos tumores, hasta que las investigaciones en el desarrollo de fármacos con blanco molecular como mesilato de imatinib, mostraron eficacia para inhibir los receptores implicados (c-KIT/PDGFR) y actuar sobre este tipo de tumores. El abordaje de los tumores con terapias blanco abre a una nueva perspectiva y parece asumir un papel protagónico.

Correspondencia: Dr. Rafael Medrano Guzmán Centro Médico Nacional, Siglo XXI. Hospital Dalinde, Tuxpan núm. 29, consultorio 304, Col. Roma Sur, C.P. 06760, México, D.F. Correos electrónicos: rafael.medrano@terra.com.mx, rafael.medrano@att.net.mx

Conclusiones

Los especialistas participantes de esta reunión de consenso están convencidos de que, por medio de la misma y la publicación oportuna y clara de sus conceptos, contribuirán a que exista un mejor conocimiento y manejo de esta neoplasia en México.

Palabras clave: tumores del estroma gastrointestinal (GIST), mesilato de imatinib, cinasa de tirosina transmembranosa (c-KIT), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR).

Summary

Objectives

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are particular mesenchymal neoplasms which portray c-KIT protein or platelet derived growth factor receptor (PDGFR) mutations. GIST are produced at the so called “interstitial Cajal cells”. The aim of this paper is portraying to Mexican specialists an updated perception, according to the literature on the management of these neoplasms.

Methods

In order to update the clinicians knowledge on the therapeutic approach to GIST, a group of notorious Mexican specialists gathered in Cuernavaca, Morelos, on the 16th and 17th of November, 2007, in order to draw up this document where -according to the national situation- guidelines are offered for the therapeutic approach of these tumors, considering the data derived from current literature. Surgery has been considered its primary treatment, and the only one with cure potential to date. GIST low incidence rates (~14.5 cases/million) in comparison with other cancer rates in the world, kept a low profile in the management of this type

of tumors for many years, until the development of imatinib mesylate, a very important pioneer of the molecular targeted drugs, proved therapeutic activity on c-KIT and PDGFR receptors, and consequently on the tumor progression, which has opened a new perspective to treat these neoplasms.

Conclusions

The authors working at this meeting expect the concepts and criteria gathered in it to help improving the national knowledge and management of this neoplasm.

Key words: Gastrointestinal stromal tumors (GIST), imatinib mesylate, transmembrane tyrosine kinase (c-KIT), platelet derived growth factor (PDGFR).

I) Tumores estromales del tracto gastrointestinal (GIST); aspectos anatomopatológicos, inmunohistoquímicos y moleculares

En el pasado, las neoplasias de células fusiformes del tracto GI se diagnosticaban como leiomiomas o leiomiomas, debido a que su morfología es similar a la de tumores de músculo liso de otros sitios anatómicos. Con el advenimiento de la microscopía electrónica y de la inmunohistoquímica, se han realizado y publicado un gran número de trabajos orientados a analizar el tipo de células que constituyen estas neoplasias. Algunos autores sugirieron que se derivaban de células con capacidad de diferenciación a músculo liso, y otros, que tenían un origen neurológico.¹ La evidencia mostraría que estas neoplasias se derivan de las células intersticiales de Cajal;² actualmente se les denomina con el término tumor estromal del tracto gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés). Aunque un gran número de neoplasias mesenquimatosas puede originarse en el tracto GI, los GIST son, por mucho, los más frecuentes.

Los GIST presentan mutaciones activadas del protooncogén del receptor tirosinasa o cinasa de tirosina, c-KIT, o del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFR- α). Estos blancos moleculares son inhibidos por mesilato de imatinib, un fármaco utilizado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés), que al mostrar actividad ante estos blancos moleculares fue ensayado en GIST y ya ha sido aceptado por la FDA (2002) como tratamiento de GIST metastásico o irresecable, ya que su actividad terapéutica mejora las tasas de supervivencia libre de enfermedad.³

En cuanto a su topografía, los GIST ocurren con mayor frecuencia en el estómago (~66%), mientras que menos de una tercera parte se presenta en intestino delgado, particularmente en duodeno y <10% en esófago, colon y ano-recto. Debe tomarse en cuenta que tumores idénticos pueden presentarse en el omento y mesenterio.^{4,6} La disponibilidad de métodos auxiliares de diagnóstico, como la inmunohistoquímica, ha permitido conocer la amplia gama de aspectos morfológicos que pueden presentar estas neoplasias, así

Figura 1. Tumor estromal gástrico. Neoplasia mesenquimatosas intramural que llega hasta la submucosa.

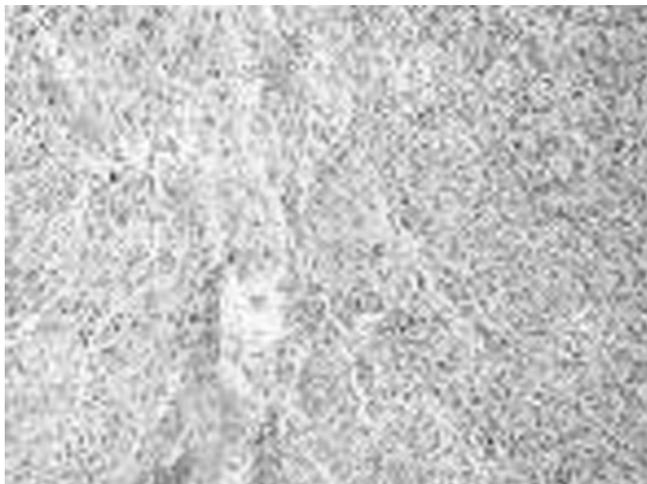


como también las diferentes entidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial. En esta revisión se resumen las principales características morfológicas, inmunofenotípicas y moleculares que caracterizan a los GIST, además de enfatizarse, especialmente, en el diagnóstico diferencial.

Patología: aspectos macroscópicos y microscópicos

Los GIST pueden situarse en cualquier porción de la pared del tracto GI, pero la mayoría se localiza en la submucosa o en la muscular propia (figura 1). Algunos son de predominio extramural; los de gran tamaño pueden infiltrar órganos vecinos. El tamaño de los tumores es variable, (<3 cm - >35 cm diámetro mayor). La mayoría se encuentran bien circunscritos y algunos son multinodulares. La mucosa suprayacente puede estar intacta o ulcerada. En los cortes seriados, carecen del aspecto fibroso blanquecino de los tumores de músculo liso. Muestran una superficie típicamente granular, y pueden exhibir áreas de hemorragia, necrosis o cambios quísticos. En una serie reportada por Alvarado-Cabrero y cols.,⁷ la mayoría de los GIST fueron >5 cm de diámetro, y algunos presentaron gran degeneración quística, que mostraba la porción viable del tumor en su porción periférica.⁸

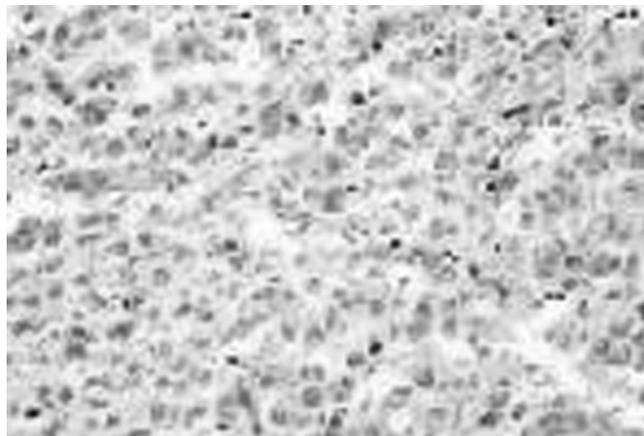
Aproximadamente, 70% de los GIST está constituido por células fusiformes (figura 2) y ~20% por células epitelioides (figura 3); el resto muestra morfología mixta (fusocelular y epitelioides).⁹ Ciertas características morfológicas predominan en determinados GIST, dependiendo de su localización. Así, los tumores estromales epitelioides se encuentran con mayor frecuencia en el estómago y están compuestos por células dispuestas en un patrón en nidos o mantos sólidos (figura 4). Las células muestran citoplasma eosinófilo condensado alrededor del núcleo, con una zona clara periférica. Los núcleos son redondos, con nucléolo poco aparente y, en ocasiones, pueden presentarse en forma focal algunas células gigantes multinucleadas.¹⁰

Figura 2. Tumor estromal con patrón de crecimiento fusocelular.

El intestino delgado es el segundo sitio más comúnmente afectado por GIST (~33% de los casos). Aunque ocurren en cualquier porción del mismo, la mayoría se presenta en el duodeno. A diferencia de los tumores gástricos, los tumores en esta ubicación tienden a presentar formación fusiforme, las variantes compuestas por células epitelioides son muy raras.¹⁰⁻¹¹

Características inmunohistoquímicas de los tumores estromales

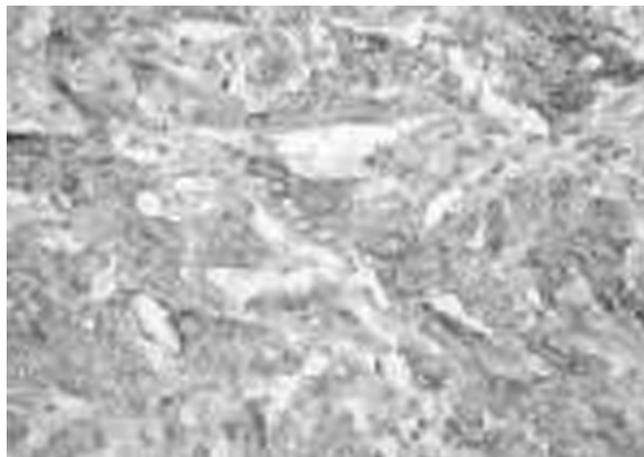
El análisis por inmunohistoquímica es obligatorio en toda neoplasia mesenquimatosa que se origina en la pared del tracto GI, o en aquellas con aspecto macro y microscópico sugestivo de GIST. Los marcadores básicos a valorar son CD117, CD34, actina de músculo liso y proteína S100. Los GIST son positivos para CD117 (95%), CD34 (70%) actina de músculo liso (40%), proteína S-100 (5%) y desmina (2%).¹²⁻¹⁴ Alrededor de 5% son negativos para CD117,^{12, 13} lo

Figura 3. Tumor estromal fusocelular. Detalle celular**Figura 4.** Tumor estromal con células epitelioides.

que puede deberse a: 1) fijación inadecuada del tejido; 2) error en el muestreo (biopsias pequeñas) en inmunotinción no difusa; 3) mutaciones clonales del tumor (si el paciente ya fue tratado con mesilato de imatinib), y 4) 2% de los GIST negativos a CD117 carecen de mutaciones del gen KIT. Recientemente, se descubrió un marcador en estos tumores (DOG-1, por las siglas en inglés para Described On GIST)¹⁵ que puede ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial entre GIST negativo a CD117 y otros tipos de sarcomas (figura 5).

Puntos básicos en el diagnóstico de GIST

- Los GIST epitelioides pueden confundirse con linfomas, melanomas o carcinomas, particularmente en biopsias endoscópicas.
- El examen inmunohistoquímico es indispensable para el diagnóstico diferencial.
- La expresión de CD117 confirmará el diagnóstico de GIST epiteliode.
- Sólo en raras ocasiones, un GIST epiteliode expresará CD34 en ausencia de la expresión del CD117.

Figura 5. Tumor estromal con expresión citoplásmica al CD117.

- Sólo algunos GIST epitelioides expresan focalmente citoqueratinas.
- En dichas circunstancias es fundamental analizar la expresión del CD117 y CD34, para evitar realizar un diagnóstico erróneo de carcinoma.
- La ausencia de inmunorreactividad intensa y difusa ante proteína S100 y para marcadores melanocíticos como Melan-A y el HMB-45 descarta la posibilidad de un melanoma. (El melanoma es la neoplasia que con mayor frecuencia da metástasis en el aparato gastrointestinal).
- Tumores con <5 cm de diámetro pueden producir metástasis.
- El tamaño del tumor por sí solo no predice la conducta biológica de GIST.
- Los estudios de GIST muestran que el aumento en el número de mitosis está asociado con < supervivencia.
- Un mismo tumor puede mostrar variabilidad intratumoral en el número de mitosis.
- Pacientes con tumores con ≥ 5 mitosis desarrollan metástasis con mayor frecuencia.
- Es importante el diagnóstico diferencial entre GIST y fibromatosis.
- Un marcador de utilidad en casos de fibromatosis es la beta-catenina.
- ~ 5% de GIST son negativos a CD117, lo cual complica el diagnóstico.
- 30% de GIST PDGFR+ son negativos a CD117.
- > 50% GIST-KIT+/exón 11 también son negativos a CD117, lo cual tiene consecuencias terapéuticas significativas.

Conducta biológica de GIST

Aunque los GIST de alto riesgo suelen ser de mayor tamaño que los de bajo riesgo, esto no se cumple en todos los casos, pues tumores con <5 cm de diámetro pueden producir metástasis. Es por ello que el tamaño del tumor por sí solo no predice en forma absoluta cuál será la conducta biológica de la neoplasia. Sin embargo, cuando un GIST muestra una conducta biológica agresiva, el tamaño tumoral es el factor que mejor la predice. En un estudio de 44 casos, las metástasis se presentaron en 20% de los tumores con < 6 cm de diámetro, y en 85% fueron mayores de 6 cm.¹² Roy y Summer,¹⁶ estudiaron la relación entre tamaño tumoral y potencial de metástasis en 211 casos de GIST: observaron que 15% de los sarcomas con <2.5 cm de diámetro, 29% de aquellos entre 2.5 y 5 cm, 65% con dimensiones entre 5 y 10 cm y todos los > 10 cm producen metástasis. Ningún otro factor se correlacionó en forma tan importante con el riesgo de metástasis o supervivencia.

Número de mitosis

Prácticamente todos los estudios de tumores estromales han mostrado que el aumento en el número de mitosis se asocia

con la disminución de la supervivencia de los pacientes. En un estudio de 127 GIST epitelioides, todas las neoplasias con más de 10 mitosis/50 campos a seco fuerte (CSF) llevaron a metástasis.¹⁷ Sin embargo, 13% de los tumores con cuenta mitótica entre 1 a 5/50 CSF, y 2% de los tumores sin mitosis en 50 CSF dieron metástasis. De cualquier modo, es difícil comparar resultados entre diversas series de casos, debido a que se recurre a diferentes métodos en el conteo de mitosis, incluyendo también el número de campos (10 vs. 50 CSF) y el tamaño de éstos.

Además, un mismo tumor puede mostrar variabilidad intratumoral en el número de mitosis. En general, el número de mitosis es mayor en las áreas hipercelulares. Nuevamente, al igual que con el tamaño tumoral, el número de mitosis por sí solo no es un factor que determine con certeza la conducta biológica del tumor.¹⁸ En el estudio de Trupiano y cols,¹⁹ los pacientes con tumores con número de mitosis de 5 o más/50 CSF, desarrollaron metástasis con mayor frecuencia o murieron a causa del tumor.

Celularidad

La celularidad es un importante parámetro histológico al evaluar la conducta biológica de GIST, pero no puede utilizarse como parámetro en la evaluación de todos los tipos tumorales. Por ejemplo, los tumores de células fusiformes del estómago, por definición son hipercelulares, y esta característica por sí sola no es útil para distinguir a los tumores de bajo riesgo de los de alto riesgo. Asimismo, la celularidad es una de las características morfológicas más importantes para distinguir tumores epitelioides de bajo riesgo de los que son agresivos. Es, igualmente, un parámetro difícil de evaluar y más subjetivo que los demás factores ya que, para diferenciar los niveles de celularidad (bajo vs. moderado vs. alto), se requiere de experiencia en la evaluación de estos tumores. Debe considerarse que la celularidad es variable en diferentes porciones del mismo tumor, y que resulta complicado determinar si un tumor hipercelular se asociará con un pronóstico adverso.

En la actualidad, contamos con dos métodos de evaluación de la conducta biológica de GIST. El primero de ellos fue propuesto por Fletcher y cols.,²⁰ que toma en cuenta el tamaño de la neoplasia y el número de mitosis de la misma para poder establecer el riesgo de recidiva o metástasis. Así, las neoplasias menores de 2 cm en diámetro mayor y con menos de 5 mitosis en 50 campos a seco fuerte se clasificaron como de muy bajo riesgo. Por el contrario, tumores > 5 cm y con más de 5 mitosis por 50 campos a seco fuerte poseen alto riesgo de recidiva y metástasis. El segundo método fue propuesto por Miettinen y cols.,²¹ tomando también en cuenta el tamaño del tumor y el número de mitosis, pero agregando un tercer rubro: la topografía del tumor. Sabemos que, en términos generales, los tumores gástricos tienen un mejor pronóstico que los ubicados en el intestino delgado (tabla 1).

Tabla 1. Método de evaluación de la conducta biológica de los GIST

Parámetros del tumor		Riesgo de progresión de la enfermedad* (%)			
Índice	Tamaño	Gástrico	Duodeno	Yeyuno/Íleon	Recto
Índice Mitótico ≤ 5 por 50CSF	≤ 2 cm	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)
	>2 ≤ 5 cm	Muy bajo (1.9%)	Bajo (4.3cm%)	Bajo (8.3%)	Bajo (8.5%)
	>5 ≤ 10 cm	Bajo (3.6%)	Moderado (24%)	(Datos insuficientes)	(Datos insuficientes)
	>10 cm	Moderado (10%)	Alto (52%)	Alto (34%)	Alto (57%)
Índice Mitótico ≤ 5 por 50CSF	≤ 2 cm	Ninguno**	Alto**	(Datos insuficientes)	Alto (54%)
	>2 ≤ 5 cm	Moderado (16%)	Alto** (73%)	Alto (50%)	Alto (52%)
	>5 ≤ 10 cm	Alto (55%)	Alto** (85%)	(Datos insuficientes)	(Datos insuficientes)
	>10 cm	Alto (90%)	Alto** (90%)	Alto (86%)	Alto (71%)

Modificado de Miettinen & Lasota, 2006. *Definido como metastásico o muerte relacionada con tumor. **Denota un pequeño número de casos

Diagnóstico diferencial

Los GIST de células fusiformes deben diferenciarse de otros tumores similares que involucran al tracto GI. Las fibromatosis intrabdominales son proliferaciones fusocelulares que, en general, se presentan en el mesenterio o en el retroperitoneo, pero en ocasiones se extienden a la pared intestinal y remedan a GIST. En el examen macroscópico, la fibromatosis intrabdominal tiene un aspecto firme, blanco-amarillo, homogéneo; por tanto, no tiene el aspecto macroscópico de GIST. En el examen microscópico, las células fusiformes son monótonas y dispuestas en fascículos con núcleos sin atipia y con escasas figuras mitóticas.

Algunos autores han demostrado inmunorreactividad a CD117 en un número significativo de casos de fibromatosis intrabdominal;²² sin embargo, otros autores no han observado dicha expresión. El diagnóstico diferencial entre GIST y fibromatosis es importante, ya que el primero tiene capacidad para generar metástasis, a pesar de su tendencia a las recurrencias locales. Un marcador de utilidad en casos de fibromatosis es la betacatenina.

Los tumores de músculo liso verdaderos del tracto gastrointestinal son menos frecuentes que los GIST. Los tumores de músculo liso benignos (leiomiomas) son más comunes en el esófago y en la porción ano-rectal. Los tumores de músculo liso malignos (leiomiomas) son raros, y sólo hay escasos reportes que separan esta entidad de GIST. Como su contraparte en los tejidos blandos, los leiomiomas están compuestos por células con citoplasma fibrilar y eosinófilo, dispuestas en fascículos.²³ En tales neoplasias, las células son negativas para CD117 y CD34, pero fuertemente positivas para la actina de músculo liso y la desmina. La ausencia de mutaciones c-KIT en los leiomiomas apoya el concepto de que son neoplasias diferentes a GIST.

Los tumores benignos y malignos de la vaina del nervio periférico ocurren rara vez en el tracto GI. Los schwannomas ocurren con mayor frecuencia en el estómago, pero en ocasiones se presentan en esófago o intestino. En general, se

originan en la submucosa o en la muscular propia y están cubiertos por una mucosa íntegra. Estos tumores están compuestos por una proliferación de células positivas para la proteína S100. Las células presentan núcleos en coma y en la periferia están rodeadas por un ribete de linfocitos, algunos dispuestos en forma de folículos con centros germinales. A diferencia de GIST, las células no expresan CD117. Sólo en raras ocasiones los sarcomas neurogénicos, pueden originarse en el tracto GI. Estas neoplasias son similares a su contraparte en los tejidos blandos y no expresan CD117.^{24,25}

Mutaciones oncogénicas de GIST: mutaciones de KIT y PDGFR_

En 1998, el Dr. Hirota y cols.,²⁶ publicaron por primera vez la existencia de mutaciones en el gen KIT en GIST. Este hallazgo marcó en forma definitiva el conocimiento de la biología de esta neoplasia. Posteriormente, numerosos estudios han mostrado que esa mutación se encuentra presente en 60-80% de GIST. Por mucho, la mutación que se presenta con mayor frecuencia en el gen KIT es la del exón 11, y con menor frecuencia, las mutaciones ocurren en exones 13, 17 y 8. En general, los tumores son heterocigotos para una mutación determinada, pero la pérdida del alelo KIT nativo restante (wild-type) ocurre en 15% de los tumores y se puede asociar con un curso agresivo (progresión). (Tabla 2.)²⁷

Los GIST que carecen de mutaciones en el gen KIT pueden presentar esta alteración en el receptor tirosinasa, la cual corresponde al PDGFR_. Las mutaciones pueden ocurrir en el exón 12 o 18. Aproximadamente, 5-8% de los GIST muestran mutaciones en el gen PDGFR_. Los GIST con mutaciones del PDGFR_ muestran características patológicas diferentes: predominan en el estómago, presentan morfología epitelioides y estroma mixoide, además de pleomorfismo nuclear y son ocasionalmente negativos para el CD117. Es importante señalar que tanto los GIST con mutaciones KIT como los GIST positivos a PDGFR_ son inmunopositivos para DOG-1, un marcador altamente selectivo para GIST, que no se encuentra en otras neoplasias

Tabla 2. Clasificación molecular de los tumores estromales del tracto gastrointestinal

KIT	
Exón 11	Sitio más común de mutación (66%)
Exón 9	2do. sitio más común de mutación (10%)
Exones 13 y 17	Raro (~2%)
PDGFRA	
Exones 12 y 14	Raro (1.6%)
Exón 18	Poco común (6.4%)
Tipo nativo (Wild-Type)	Etiología molecular poco clara (14%)
GIST Familiar	Mutaciones KIT o PDGFRA
Pediátrico	Mutaciones KIT y PDGFRA son raras
Tríada de Carney	Sin mutaciones KIT o PDGFRA
Relacionados con la NF-1	Sin mutaciones KIT o PDGFRA

Tomado de: Antonescu CR et al. *Clin Cancer Res* 2004;10:3282-3290.

mesenquimatosas. Además, no todos los GIST negativos a PDGFR₊ son epitelioides, algunos son fusocelulares, como la mayoría de los GIST KIT positivos. Un tercer tipo de GIST no muestra ninguna de esas dos alteraciones; se trata del GIST llamado GIST “nativo” o wild-type (12-15% de los GIST).²⁸

Clasificación molecular de GIST

El tipo y la distribución de los GIST positivos a KIT o PDGFR₊ varían con respecto a su localización anatómica. Las mutaciones KIT+/exón 9 se encuentran casi exclusivamente en GIST y se originan en intestino delgado y colon. La sustitución D842V del PDGFR₊ se detecta sólo en GIST originados en estómago, mesenterio y omento; los otros tipos de KIT+ o PDGFRA+ pueden encontrarse en cualquier sitio del tracto GI, desde el esófago hasta el recto.²⁹

Tumores estromales negativos a KIT

Alrededor de 5% de GIST son negativos a CD117, lo cual complica el diagnóstico. El 30% de GIST PDGFR₊ son negativos a CD117, y más de la mitad de los GIST-KIT+/exón 11 también, lo cual tiene consecuencias terapéuticas significativas.³⁰

Pronóstico y mutaciones

El impacto pronóstico de las mutaciones se ha valorado en estudios retrospectivos y varios grupos han notado que las mutaciones KIT/exón 11 representan un factor adverso en los GIST detectados clínicamente. Como grupo, los GIST-PDGFR₊ parecen ser menos agresivos que los GIST-KIT+; sin embargo, también los primeros pueden progresar y matar al paciente. Una vez que un GIST se torna metastático, el fenotipo tumoral no afecta la supervivencia general. Las mutaciones iniciales participan en el desarrollo de las neoplasias, pero las mutaciones que participan en la conducta biológica de los GIST se desconocen, por lo que los

factores que nos ayudan a predecir el riesgo de progresión o metástasis en estos tumores son: el número de mitosis, el tamaño tumoral y la topografía del mismo.²⁸⁻³⁰

¿Cuándo realizar un análisis mutacional?

En la actualidad, los exámenes mutacionales no se realizan en forma rutinaria. Tanto en Europa como en Estados Unidos, sólo 5% de los laboratorios de patología efectúan este tipo de análisis. Con todo, no se recomienda el empleo rutinario de este tipo de exámenes, sólo en aquellos casos en que se sospeche que el tumor tiene mutaciones en el exón 9, ya que se ha mostrado que estos GIST son más resistentes ante dosis convencionales de tratamiento con mesilato de imatinib (400 mg).

II) Papel de la endoscopia en el diagnóstico y vigilancia de los pacientes con GIST

Evaluación de lesiones submucosas

Identificar un tumor cubierto por mucosa normal es un hallazgo frecuente en endoscopia. Estas lesiones se denominan tumores de la submucosa, aunque sería más correcto llamarles lesiones sub-epiteliales (LSE), debido a que pueden encontrarse dentro de cualquier capa de la pared del tracto gastrointestinal. Con ultrasonido endoscópico (USE), las LSE pueden ser limitadas adecuadamente, mostrando la localización del tumor, tamaño y ecogenicidad.³¹

Cuando se trata de una lesión intramural, el USE puede mostrar el origen de la capa histológica en la pared del tracto GI. Determinar la profundidad y la ecotextura de la lesión facilita de manera significativa el diagnóstico diferencial y establece, en algunos casos, el diagnóstico (3a. capa hiperecoica en un lipoma). Sin embargo, el diagnóstico diferencial de una lesión hipoecoica en la 4a. capa (muscular propia) tiene un amplio contexto y podría incluir una lesión benigna, premaligna o maligna. Esto demuestra que el entendimiento de las capacidades y limitantes de la endoscopia y del USE resulta esencial dentro del manejo de pacientes con LSE.

Estudios clínicos recientes han valorado las posibilidades de la endoscopia y el USE en el diagnóstico de LSE. La evidencia alcanza un grado de recomendación A. En términos generales, la endoscopia puede determinar con certeza el tamaño de LSE, mientras que los hallazgos de tipo macroscópico (color, consistencia, movilidad, signo de la almohada, etc.) pueden ser suficientes para diagnosticar algunas LSE.

El USE es superior a la endoscopia en cuanto a su capacidad para determinar la localización de una LSE extramural o intramural, ya que aumenta la certeza diagnóstica. La imagen de USE puede incrementar la acuciosidad y la consistencia en el diagnóstico, y la determinación de la causa de LSE. En un estudio realizado en 2005, se revisaron 100 LSE con endoscopia, con 98% de sensibilidad y 64% de especificidad. El tamaño LSE con endoscopia se correlaciona bien con USE (r=0.88).³²

Endoscopia y GIST

Recientemente, se han alcanzado avances de los auxiliares para el diagnóstico de las LSE del tracto gastrointestinal, incluyendo los tumores estromales gastrointestinales o GIST. El propósito de esta breve sección es revisar los aspectos endoscópicos reportados, que interesan al estudio de GIST, proporcionar al lector guías para el uso racional de procedimientos diagnósticos, entre los que se incluyen endoscopia, USE, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (MR) y tomografía con emisión de positrones marcados con fluorhidroxiglucosa o FDG-PET.

Estos métodos diagnósticos son recomendados con base en la evidencia y son considerados como importantes auxiliares de diagnóstico, mientras que la endoscopia normal, la cápsula endoscópica, la enteroscopia de doble balón con radiología de doble contraste, por sí mismos, no proporcionan un nivel de evidencia suficiente para valorar GIST o LSE.³³ Los GIST pueden visualizarse mediante rastreo de tomografía tridimensional. En este sentido, característicamente, se observa una masa irregular y heterogénea, localizada en estómago o en intestino delgado. El USE parece ser un método idóneo para evaluar esta clase de lesiones.

La introducción de imatinib como terapia neoadyuvante en GIST modificó el papel de la biopsia tisular en el diagnóstico. Ante la sospecha de un tumor del estroma por estudios de imagen (y siempre que éste se estime como reseccable y se planea resección quirúrgica), la biopsia resultará innecesaria, considerando el riesgo hipotético de ruptura y consecuente diseminación intrabdominal. Por el contrario, en pacientes con enfermedad avanzada, con tumores localmente avanzados irresecables o metastáticos, es indispensable la confirmación histopatológica para brindar una terapéutica apropiada.

Asimismo, los pacientes con GIST que pueden recibir tratamiento con TKI como régimen neoadyuvante, requieren un diagnóstico de certeza para determinar entre GIST, adenocarcinoma y otras neoplasias menos comunes del tracto GI. Múltiples abordajes para la toma del tejido están disponibles en la actualidad. Un ejemplo es la toma de muestras de tejido por la vía percutánea, o bien, endoscópica, con o sin USE. La biopsia por aspiración con aguja fina permite únicamente la evaluación citológica, y en la mayoría de la experiencia de los patólogos no es suficiente para realizar el diagnóstico. Igualmente, la laparoscopia, otra modalidad invasiva, podría ser considerada para la obtención del diagnóstico histopatológico.

Futuro del diagnóstico de GIST: videocápsula, enteroscopia de doble balón

Hasta que se conforme un mayor banco de datos en la literatura sobre los estudios prospectivos, los datos presentados sólo demuestran un nivel de evidencia de tipo IIb. Y aunque estos datos sugieren que el estudio con videocápsu-

la y enteroscopia de doble balón podrían ser considerados para los pacientes con GIST en intestino delgado, faltan aún estudios (así como los resultados de algunos que se encuentran en proceso) para validar las modalidades de videocápsula y enteroscopia de doble balón.³⁴⁻³⁸

Problemas en el muestreo histológico por endoscopia en GIST; Uso de USG endoscópico en GIST y utilidad de BAAF

En las LSE, el USE resulta una importante modalidad de diagnóstico. Es el examen diagnóstico de elección para evaluar el tamaño, márgenes, capa de origen y ecotextura de la lesión, así como para efectuar el diagnóstico diferencial entre lesión intramural y extramural. Aunque estos hallazgos endosonográficos son útiles para categorizar una lesión, no pueden determinar de manera absoluta si se trata de una lesión benigna o maligna. Basado en el contexto clínico, un diagnóstico histológico puede ser necesario. Sin embargo, la correlación de USE y el diagnóstico histológico es de 77% en LSE.³⁹ Las LSE más comunes, detectadas en el tracto gastrointestinal son de GIST. Aunque GIST se localiza de manera típica en la muscular propia, establecer la capa de origen podría resultar difícil.

Las LSE se encuentran de manera incidental durante la endoscopia, y las biopsias estándar generalmente no son diagnósticas. En general, las lesiones que exceden los 3-4 cm con márgenes irregulares, se estiman como los hallazgos más sugestivos de tumores GIST que están asociados con mayor malignidad.⁴⁰ Existe menor consenso USE en cuanto a otras alteraciones tales como focos de ecogenicidad, espacios quísticos, ecotextura heterogénea, desarrollo exofítico, y mucosa ulcerada.⁴¹ La inmunohistoquímica podría analizarse mediante citología con biopsia por aspiración fina o biopsia de tipo tru-cut, aunque el análisis en biopsia por aspiración se realiza en un número muy limitado de laboratorios de patología del mundo. Las típicas inmunotinciones para diagnosticar GIST son c-KIT (CD117) y CD34.

Lesiones submucosas (LSE)

En general, las LSE son un reto para el diagnóstico: el diagnóstico diferencial de una masa gastrointestinal es muy amplio e incluye lipomas carcinoides, tumor de células granulares, linfoma, metástasis; así como GIST vs. compresión extrínseca de un órgano normal adyacente o proceso patológico en tórax o abdomen. El USE distingue entre las capas del tracto GI y es útil en el diagnóstico de LSE. Los GIST, al desarrollarse en las células intersticiales de Cajal y localizarse en el plexo mientérico, pueden aparecer como una capa hipoecoica localizada en la cuarta muscular propia. Más de 70% de los GIST se originan en estómago, de 20-30% en intestino delgado, y un poco más de 10% en esófago, colon y recto.^{39, 40} Aunque la sola imagen por USE no distingue de manera concluyente entre lesiones benignas o

malignas, los patrones de ecogenicidad son altamente sugestivos. Como se ha sugerido, los tumores mayores de 4 cm con bordes irregulares, focos de ecogenicidad, y espacios quísticos son sugestivos de malignidad. En consecuencia, la falta de estas alteraciones sugiere benignidad.

En lesiones submucosas, la biopsia por aspiración en tiempo real con aguja fina permite el diagnóstico citológico. La sensibilidad de la biopsia por aspiración en lesiones submucosas es baja (60%). En un estudio de cohorte prospectivo, *Nickl y cols.*,⁴¹ reportan que aproximadamente 75% de tumores hipoeoicos resecados fueron GIST. La sensibilidad de USE guiada denota mejoría sobre la sensibilidad inicial de 60%, debido a la identificación de marcadores específicos tales como CD117, en material citológico, mientras que el uso de agujas más grandes en circunstancias seleccionadas es también alentador.

Indicaciones de resección

Cuando se considera la resección de una LSE, debería llevarse a cabo un USE para determinar el grado de profundidad y la capa afectada. La resección de LSE, que se originan de la capa muscular propia o más profunda, conlleva un riesgo mayor de perforación. Cuando se evalúan lesiones menores de 1 cm, deben usarse minisondas de USE. Aunque el seguimiento del paciente asintomático de pequeñas LSE sin datos endosonográficos de malignidad podría considerarse, éste aún no ha sido validado. La decisión de efectuar vigilancia y la periodicidad habrán de ser individualizadas, considerando que se trata de tumores de lento crecimiento y que la tolerancia de los estudios del paciente es baja.⁴²

Actualmente, se conoce a los tumores submucosos como LSE 1-3. La mayoría de las ocasiones son pequeños, asintomáticos, con mucosa de aspecto normal, y generalmente se encuentran al realizarse una endoscopia o examen radiológico. Éstos incluyen lipomas, quistes remanentes pancreáticos, compresión extrínseca y lesiones neoplásicas. El diagnóstico diferencial entre este tipo de lesiones es importante debido a que los estudios han demostrado que una de cinco LSE podría ser neoplásica.³⁴

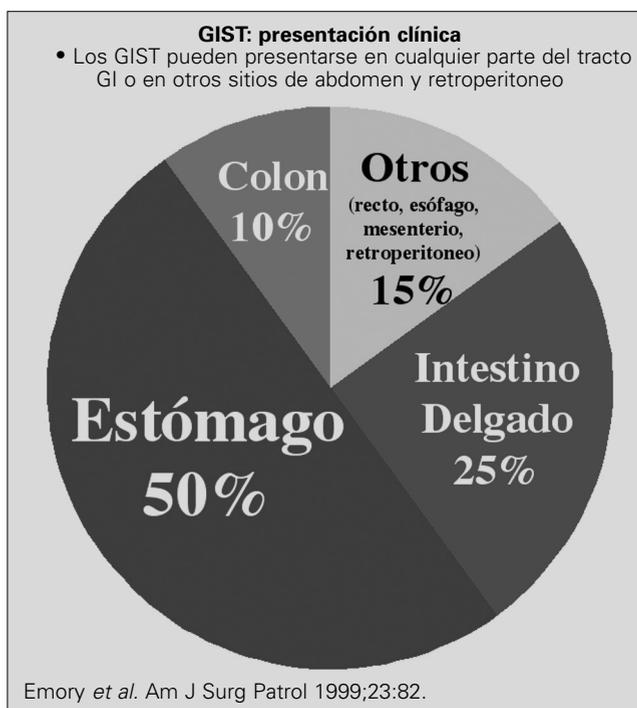
Este tópico se complica aún más entre las diferentes LSE en los GIST. En consecuencia, la histología es la prueba de oro a utilizar en el diagnóstico diferencial de los diferentes tipos de LSE. Desafortunadamente, las biopsias mucosas estándar rara vez son útiles. Entonces, la única forma de obtener el tejido para evaluación histológica es mediante técnicas invasivas como resección endoscópica, biopsia por aspiración o resección quirúrgica. El papel de técnicas menos invasivas (tales como la endoscopia o USE) es poco claro. Asimismo, aún están por determinarse datos prospectivos para evaluar el grado de acuciosidad de diagnóstico que alcanzan, lo cual podría ser de utilidad para definir la importancia en el abordaje y el manejo de LSE.⁴³

Presentación clínica
Clínica Mayo, Rochester, MN
• Serie de 89 GIST gástricos
• 73% sintomáticos al diagnóstico
• El sangrado de tubo digestivo (STDA) síntoma + frecuente
• Tamaño promedio 10 centímetros
• Diagnóstico endoscópico preparatorio de 60%
• Metástasis ganglionares 4.5%
Tomado de You YQ <i>et al.</i> Gastroenterology 2004;A813

III) Papel de la cirugía en GIST

El abordaje quirúrgico de GIST deriva del conocimiento de estos tumores, tal como se ha venido planteando en este documento. Los GIST son los sarcomas GI más frecuentes, y sólo recientemente se han reconocido como entidad patológica independiente, ya que anteriormente eran considerados leiomiosarcomas u otros tumores fusocelulares. En su presentación clínica, los GIST son frecuentemente asintomáticos, presentando síntomas sólo cuando el volumen, la ubicación o la compresión les hacen evidentes. Los síntomas cardinales están asociados con su tamaño y ubicación (dolor gastrointestinal, malestar y/o hemorragia, anemia, anorexia, pérdida de peso, fatiga), y puede presentarse eventualmente perforación y hemorragias, tanto en el tracto GI, como intraperitoneales, espontáneamente desde el tumor o secundaria al tratamiento.⁴⁴

En la serie de la Clínica Mayo de 89 pacientes con GIST



gástrico, la mayoría presentaba síntomas, fundamentalmente por hemorragia de tracto digestivo en su mayoría. Sólo 60% de esta cohorte tenía diagnóstico por endoscopia y una notablemente baja incidencia de metástasis ganglionares de 4.5%.⁴⁴

La presentación clínica de GIST también ha sido comentada en este documento, particularmente en el estómago, la sede más frecuente para el desarrollo de estas neoplasias.

La única modalidad terapéutica con potencial curativo para GIST es la resección quirúrgica completa. El cuestionamiento más importante que el clínico debe resolver al valorar un GIST es si éste puede o no researse. Idóneamente, ello debe definirse con el concurso de una tomografía computarizada de abdomen a pelvis, realizada con medio de contraste oral e IV y trifásica. En la evaluación inicial, deben descartarse la existencia de metástasis, y si sólo existe tumor primario también debe identificarse si es reseable o no. En caso de tumores reseables, la biopsia no cambia en manejo y tampoco se requiere previo al tratamiento quirúrgico.

Además, la biopsia percutánea debe contraindicarse por la posibilidad de ruptura tumoral, con hemorragia y diseminación del mismo. En caso de que el tumor no pueda researse de inicio y se vaya a tratar con terapia sistémica, la biopsia es fundamental. Para la biopsia del tumor primario, el método más recomendable es el ultrasonido endoscópico, realizado por patólogos y endoscopistas experimentados. Desafortunadamente, existe limitación en la disponibilidad de esta tecnología.

Los GIST, tienen una muy baja capacidad metastásica a ganglios linfáticos y la mayoría de las series reporta una incidencia de metástasis ganglionares menor a 5%, por lo cual la linfadenectomía resulta innecesaria. La calidad de la TC es muy importante para el cirujano, ya que definir el tamaño de los cortes y contar con la fase portovenosa arterial temprana y arterial tardía es indispensable para identificar metástasis con seguridad. La PET evalúa la extensión de la

enfermedad en la fase inicial, rastreando las metástasis; sin embargo, la principal utilidad de este estudio es que identifica respuesta al tratamiento en forma más temprana.

Principios quirúrgicos en GIST⁴⁴⁻⁴⁷

- Resección completa del tumor con pseudocapsula. La pseudocapsula es una característica compartida con todos los sarcomas. Se le llama así porque se trata en realidad de un tumor que crece no infiltrativamente, sino desplazando las estructuras, por lo cual parece estar encapsulado.

- Los GIST son estructuras frágiles con riesgo de ruptura. Si se fragmentan en la cirugía, darán origen no sólo a hemorragia, sino a la diseminación y a siembras tumorales.

- El abdomen debe ser explorado en forma completa en los dos sitios más importantes para metástasis: hígado y superficies peritoneales.

- Los pacientes con necesidad de resección multiorgánica deben ser referidos a un centro de experiencia, pues la morbilidad del abordaje resulta muy elevada.

- La capacidad del cirujano para resear tumores complicados es subjetiva, ya que depende de su experiencia.

- La linfadenectomía es innecesaria, y aunque se reportan porcentajes muy bajos en las series manejadas en diversos centros internacionales, algunos autores señalan que no existen metástasis ganglionares en GIST.

- El significado de los márgenes positivos no se encuentra bien definido, probablemente se incrementa la tasa de recidiva local. Dado que el patrón de recurrencia de estos tumores tiende a ser con metástasis a distancia, no se recomienda re-resección en estos casos.

- Cuando permanecen márgenes positivos en los estudios de adyuvancia con mesilato de imatinib, se clasifica a los pacientes como de alto riesgo.

Cirugía de invasión mínima

Naturalmente, al hablar de cirugía de invasión mínima en GIST, debe considerarse el tamaño y ubicación del tumor. En los últimos años, se han reportado resultados de más de 200 estudios laparoscópicos, los más de los cuales pertenecen a la experiencia obtenida en el lejano Oriente (Japón, Corea). Ahora bien, al analizar el potencial de este abordaje, debemos considerar la inmensa importancia de la curva de aprendizaje. Por esa razón, encontramos que en ciertos países los cirujanos practican un número muy elevado de gastrectomías laparoscópicas hasta que dominan la técnica, y valoran su capacidad en estudios retrospectivos. Hoy en día, ya se reportan las ventajas que el abordaje laparoscópico ofrece sobre el convencional.⁴⁸

En una serie de 21 pacientes, reportada por Catena y cols.,⁴⁹ se comenta que la cirugía laparoscópica es segura y eficaz para un tamaño promedio del tumor de 4.5 cm. Igualmente, reportan márgenes negativos y aceptable morbilidad, pero se carece de seguimiento a largo plazo.

GIST: evaluación del potencial maligno		
Riesgo	Tamaño	Índice mitótico
Alto	Cualquiera	>10/50 HPF
	>10 cm	Cualquiera
	> 5 cm	>5/50 HPF
Intermedio	5-10 cm	<5/50 HPF
	<5 cm	<6-10/50 HPF
Bajo	2-5 cm	<5/50 HPF
Muy bajo	<2 cm	<5/50 HPF
Los tumores de bajo riesgo pueden dar metástasis Ki-67 y p53 pueden ser mejores predictores de riesgo		

HPF = High Power Fields. Tomado de Fletcher *et al.* Hum Pathol 2002;33:459. Medina Franco H *et al.* Ann Surg Oncol 2003;10:190.

Cáncer gástrico: cirugía de invasión⁴⁸

La cirugía laparoscópica, *tras una curva de aprendizaje* (Meseta: 62 en tiempo y 50 en complicaciones*) ofrece varias ventajas:

- Una menor reacción inflamatoria
- Un retorno más rápido de la función gastrointestinal
- Una menor estancia hospitalaria
- NO compromiso en tiempo operatorio
- NO compromiso en curación

* Sesenta y dos cirugías con el mismo tiempo empleado que en las cirugías abiertas, y 50 cirugías con las mismas complicaciones que en cirugía abierta.
Tomado de: Lee SI *et al.* J Am Coll Surg 2006; 202: 874.

La eficacia a corto plazo también se ve apoyada por otras series, pero no existen datos de eficacia a largo plazo. Otra serie de 37 casos, de los cuales sólo 20 fueron GIST, analizada en la Universidad de Washington (entre 1997 y 200450) por Rivera y cols., nos habla de un escenario similar en cuanto a los resultados obtenidos, con menor trauma, menor estancia hospitalaria y menor riesgo de sangrado en promedio (84 mL); sólo se reporta un accidente en vena esplénica con pérdida de 1,500 mL.

La literatura nos demuestra que el abordaje laparoscópico es factible, pero que conlleva una curva de aprendizaje para poder ofrecer los beneficios señalados, mismos que son estadísticamente significativos, aunque queda por debatir si además lo son clínicamente. La estancia hospitalaria promedio de 4 días es atractiva, y existe consenso de que en lesiones menores de 4 cm la intervención laparoscópica es una opción viable.

Abordaje de MicroGIST

Se ha reportado una incidencia considerable de tumores estromales gastrointestinales milimétricos, a los que se define arbitrariamente como “MicroGIST”, porque son menores a un centímetro de diámetro mayor. En cuanto a su tratamiento, en el reporte de Kawanowa y cols.,⁵¹ se nos dice que una muestra de 100 tumores gástricos incluyó a 35 tumores de este tipo, 28 microleiomiomas y 12 mixtos. En otra serie de 62 casos de GIST milimétricos, seguida en la Universidad de Keio (Japón) por Otani y cols.,⁵² se reporta que sesenta casos fueron GIST, con tamaño promedio de 42 mm. Se practicó una cuña laparoscópica a 35% de los casos.

En este reporte se concluye que existe una correlación entre el tamaño y el número de mitosis ($p = 0.01$), en este caso observada después de 53 meses, con una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 96.1%. Cuando los tumores fueron <3 cm, 14% fue clasificado como de “riesgo intermedio” por las mitosis, pero cuando los tumores midieron <2 cm, ningún tumor tuvo el número de mitosis para que se le considerase de riesgo intermedio o alto. De hecho, este

**Algoritmo para MicroGIST
Tumores submucosos**

- <2 cm =observación
- 2 a 4 cm =resección laparoscópica
- >5 cm =resección abierta

Tomado de Otani V *et al* Sugery 206; 139:484-491. Iwashashi M *et al* Word J Surg 2006;30:28-35.

equipo de investigadores ha propuesto un algoritmo digno de discusión, en el que proponen el manejo de los MicroGIST de la siguiente manera.

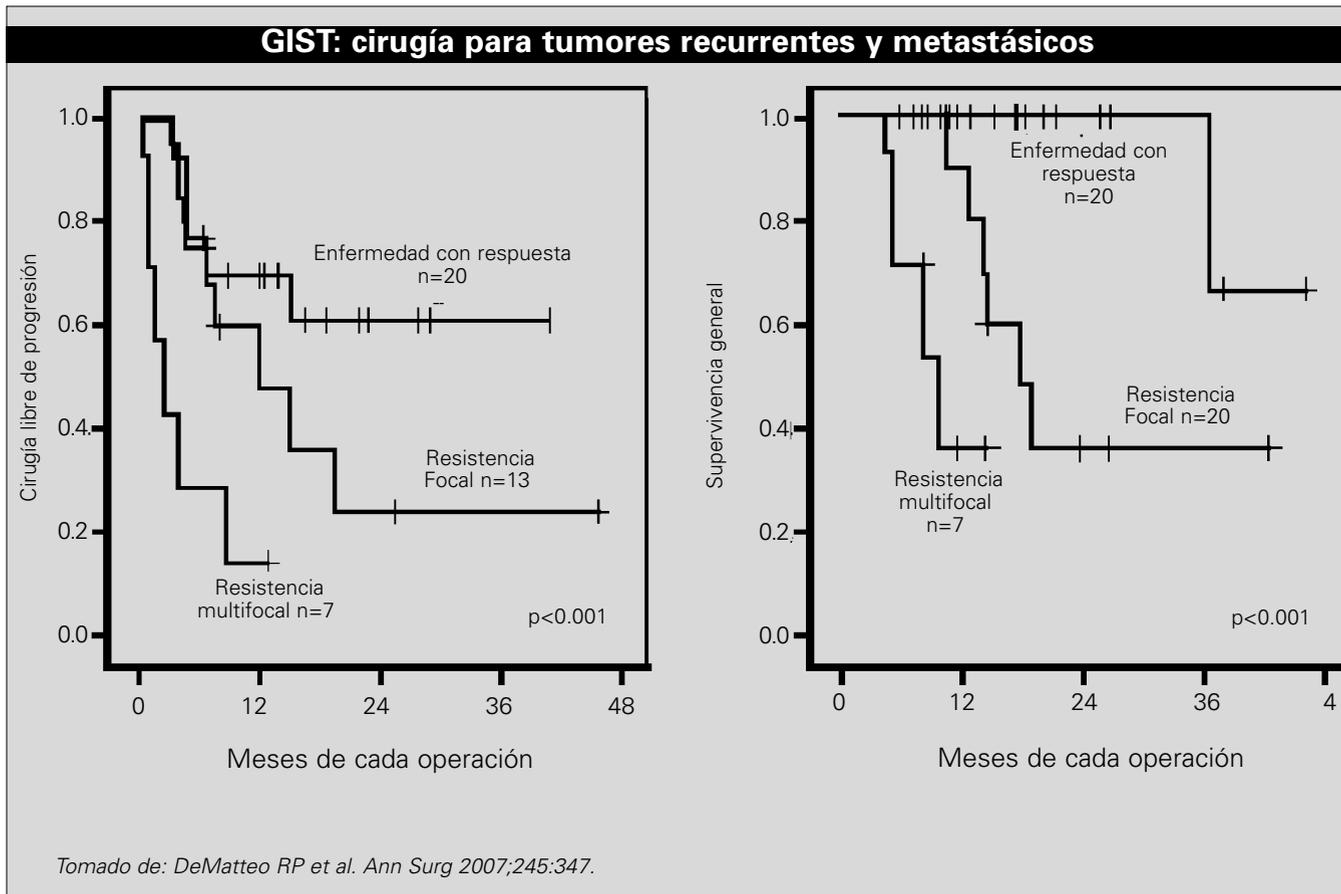
GIST metastásico y recurrente

Existe aún mayor controversia sobre cómo abordar al GIST metastásico o recurrente, que sobre el abordaje de los MicroGIST. La recurrencia, como se ha señalado, se detecta con los criterios de Choi, y ante la presencia del nódulo dentro del nódulo. En algunos casos, el GIST disminuye en tamaño y —más significativamente— de densidad, después de tratamiento con mesilato de imatinib, pero de cualquier manera, después de algunos meses, desarrolla uno o más nódulos intratumorales, y éstos son eventualmente viables para resección. La resección de una recurrencia sólo puede decidirse —como principio básico— si se estima que se puede reseccionar toda la enfermedad. Sólo se llevará a cabo como recurso paliativo ante la presentación de problemas tales como la hemorragia. El debulking o disminución de volumen tumoral por cirugía no afecta, en modo alguno, la tasa de supervivencia. La embolización de arteria hepática puede considerarse en casos de enfermedad metastásica hepática sintomática e irresecable.⁵³

Evidencia de la eficacia quirúrgica en GIST metastásico

El sustento más importante de la estimación del abordaje quirúrgico como único medio para curar GIST tiene que ver con la evidencia que se ha acumulado a través de los años. Considerando sólo la literatura posterior a 2006, encontramos reportes interesantes en ese sentido. En un trabajo de Gold y cols.,⁵⁴ se reporta la experiencia con 119 GIST avanzados, 50% con resección quirúrgica, mediana de supervivencia de 29 meses y 35% de supervivencia libre de enfermedad a 5 años. Se clasificaron pacientes con respuesta al tratamiento y con una zona focal de estabilización de la enfermedad para valorar el tiempo necesario y alcanzar la mediana para progresión secundaria.

Un grupo de 23 de estos pacientes resecados⁵⁵ seguido por Rout y cols., en el Instituto de Cancerología Dana Farber de Boston, durante > 30 meses, aún no alcanza la mediana a progresión secundaria. Por su parte, los grupos de pacientes vigilados por Rutkowski (24 pts.),⁵⁶ Gronchi (27 pts.),⁵⁷ y cols., tampoco la han alcanzado. El estudio de



Hohenberger y cols.,⁵⁸ con 44 pacientes tratados con mesilato de imatinib por 11 meses en promedio, sí alcanzó la mediana a progresión secundaria a los 27 meses.

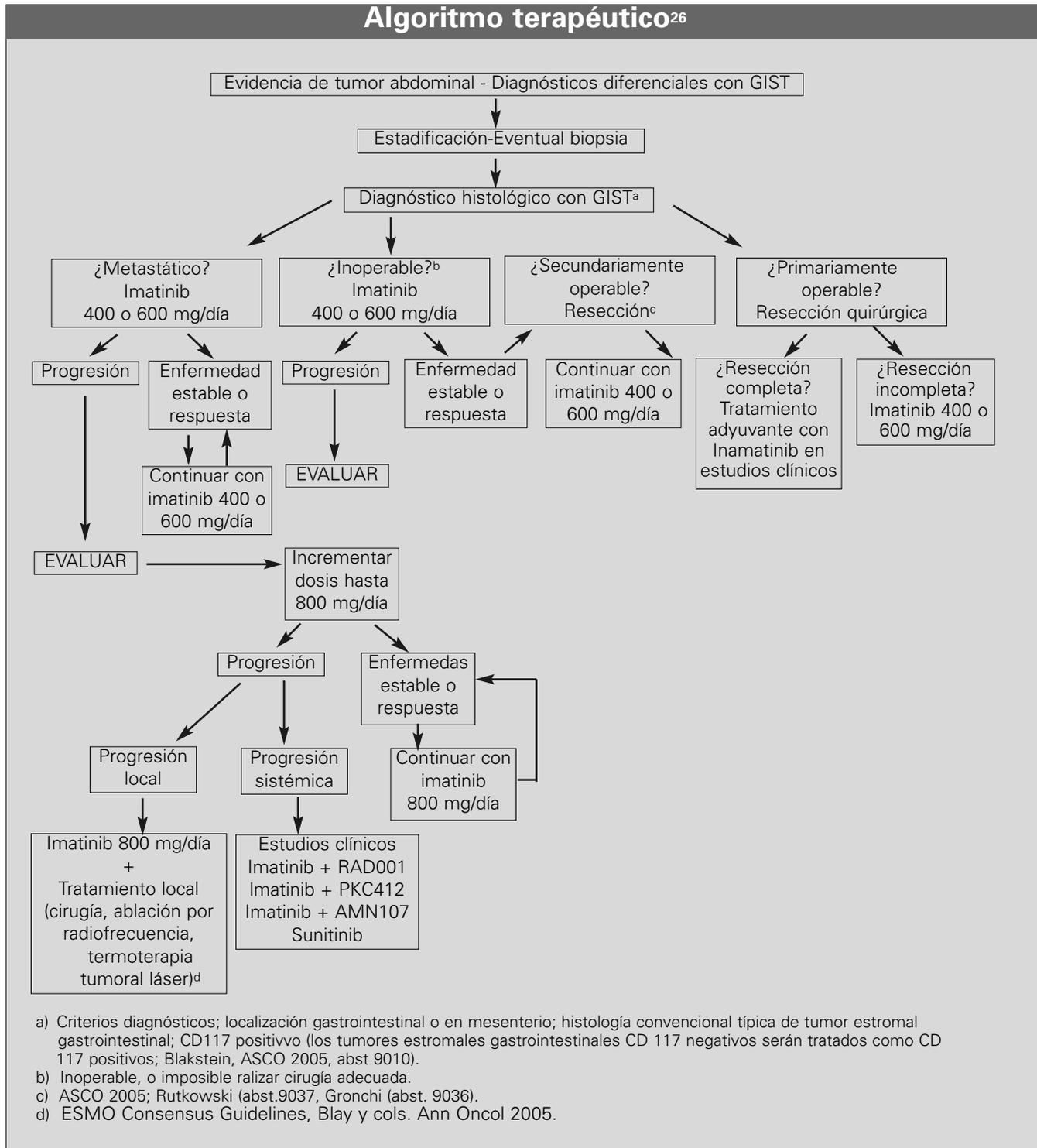
La mediana a la progresión secundaria debe compararse contra el tratamiento médico, porque ésta es la otra alternativa; es decir, no operar a estos pacientes y continuar con un tratamiento médico. De hecho, al observarse que se puede llegar hasta las 118 semanas, se ha propuesto que sí se puede prolongar el tratamiento en pacientes con respuesta. Y ante la pregunta de cuándo se debe intervenir quirúrgicamente a estos pacientes, los mismos datos sugieren que el tiempo idóneo para abordaje quirúrgico sería después de máxima respuesta, antes de aparición de resistencia secundaria y dentro del primer año de tratamiento.

Al valorarse pacientes con progresión limitada entre las mismas series mencionadas con anterioridad,⁵⁵⁻⁵⁸ encontramos que la mediana a la progresión secundaria se alcanza después de sólo 5 a 8 meses, y pareciera que el efecto de la cirugía no es tan significativo entre estos pacientes. Ante esta situación, se ha observado que la terapia con el inhibidor multiselectivo de receptores de tirosincinasas, conocido como sunitinib es de 6.3 meses,⁵⁹ lo cual es muy

similar a lo que se logra con cirugía en la enfermedad que progresa focalmente. Ello sugiere que ésta podría no estar indicada en este grupo de pacientes con progresión focalizada. Lógicamente, los pacientes con enfermedad avanzada y multifocal tienen aún menos indicación para cirugía.

El trabajo más reciente a este respecto y publicado por el grupo de DeMatteo del Memorial Hospital de Nueva York en el año 2007,⁶⁰ demuestra, al igual las series antes mencionadas, que la cirugía juega un papel relevante al aumentar el periodo libre de progresión en aquellos pacientes que se encuentran bajo respuesta al tratamiento médico, y que se encuentra contraindicada en aquellos pacientes con progresión generalizada de la enfermedad cuando se encuentran bajo tratamiento con inhibidores de tirosincinasas. El papel quirúrgico en pacientes con progresión focal no se encuentra bien definido.

La neoadyuvancia aplica entre estos pacientes metastásicos o irresecables de inicio que son tratados con el estándar de tratamiento sistémico (mesilato de imatinib), y para los cuales se puede considerar cirugía en cierto foco de la enfermedad que no está respondiendo. Este manejo tiene su sustento científico en el desarrollo de mutaciones secundarias



en estos tumores, mismas que se vuelven resistentes al tratamiento médico. En grupos de pacientes resecaados posteriormente a tratamiento médico, la respuesta patológica completa es excepcional.⁶¹

Los estudios de adyuvancia y neoadyuvancia realizados

con mesilato de imatinib (uno de fase III y dos de fase II) valoran este fármaco en dosis estándar de 400 mg/d contra placebo, así como en dosis de 600 mg/d (fase II; adyuvancia/neoadyuvancia) con los objetivos primarios de supervivencia general y supervivencia libre de progresión. Estos

protocolos (ACOSOG Z9001, ACOSOG Z9002 y RTOG S-0132) vigilan hasta la fecha a 532 pacientes, con una supervivencia libre de enfermedad de 97% vs. 83%.⁶⁰ En un comunicado del 12 de abril de 2007, el Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos, a través de su oficina de relación con los medios, advirtió sobre el uso de mesilato de imatinib en esta indicación específica y señaló que el estudio conocido como ACOSOG Z9001 había demostrado ser capaz de aumentar la supervivencia libre de enfermedad.⁶²

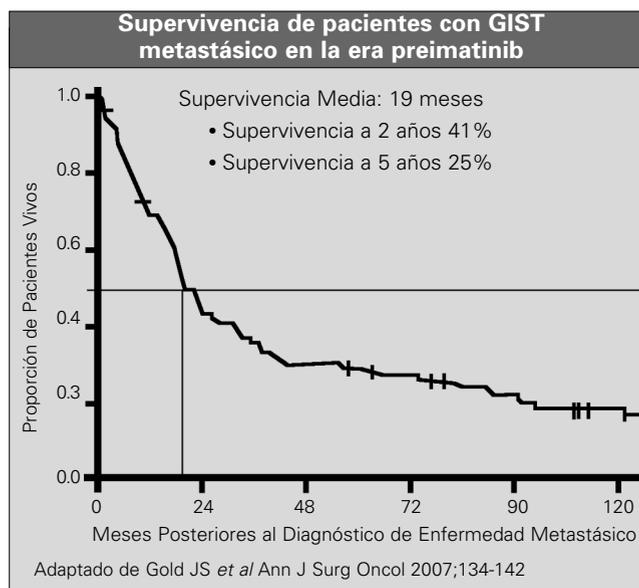
Conclusiones sobre el abordaje quirúrgico

En conclusión, se puede decir que la resección quirúrgica completa es el único tratamiento con potencial curativo en GIST. Mesilato de imatinib es eficaz como tratamiento sistémico (y ya existe evidencia de un estudio aleatorio de su papel en adyuvancia), pero solamente se ha registrado el efecto en la supervivencia libre de progresión y no en la supervivencia global; de tal forma que parece que la adyuvancia retrasa la aparición de metástasis, pero no las evita. El papel de la cirugía en tumores metastásicos está en investigación. En pacientes con enfermedad metastásica de inicio que son considerados como resecables, pero con cirugía de alto riesgo, se debe considerar manejo con mesilato de imatinib en forma neoadyuvante para disminuir la morbilidad de la cirugía. Esto depende, en buena medida, del centro de atención, sus recursos y posibilidades.

En el caso de pacientes con GIST irresecable, se recomienda administrar tratamiento sistémico; aunque debe tenerse en cuenta que no existe aún una definición definitiva sobre qué tumores son o no resecables, y en muchas ocasiones no se puede definir en términos del tamaño o la ubicación, inclusive de acuerdo con el riesgo. Se trata de un criterio que aún no está claramente definido para muchos clínicos. El manejo de la enfermedad metastásica e irresecable es sistémico y la cirugía en estas circunstancias sólo tiene un papel paliativo, como en casos de obstrucción del tracto gastrointestinal o hemorragia.

La cirugía de invasión mínima en México está apenas comenzando a realizarse, y son pocos los casos de MicroGIST reportados. Sin embargo, los clínicos deberán iniciar con la curva de aprendizaje correspondiente para que se convierta en algo rutinario en el abordaje quirúrgico de tumores de ≤ 2 cm. En México, se han tratado tumores pequeños que son diagnosticados como hallazgos endoscópicos, por lo que muchos clínicos no saben si definirlos como MicroGIST o como GIST incipiente, de ahí la inconsistencia en la definición. Una lesión subepitelial de cada cinco es maligna, por lo que es importante definir bien a MicroGIST.

Dado que el margen de resección no siempre puede definirse del todo en ciertos GIST, se sugiere, independientemente de tomar en cuenta un margen de resección de 2 cm, la apreciación macroscópica del margen que se deja. Si los



patrones de falla no son endoluminales, puede considerarse sólo un centímetro. Al solicitar un transoperatorio a patología, debe evitarse enviar tejido necrótico. En la resección de tumores de gran tamaño es casi imposible dejar márgenes negativos, y la vigilancia intraluminal no tiene en ese escenario mucho valor.

IV) Tratamiento médico de GIST

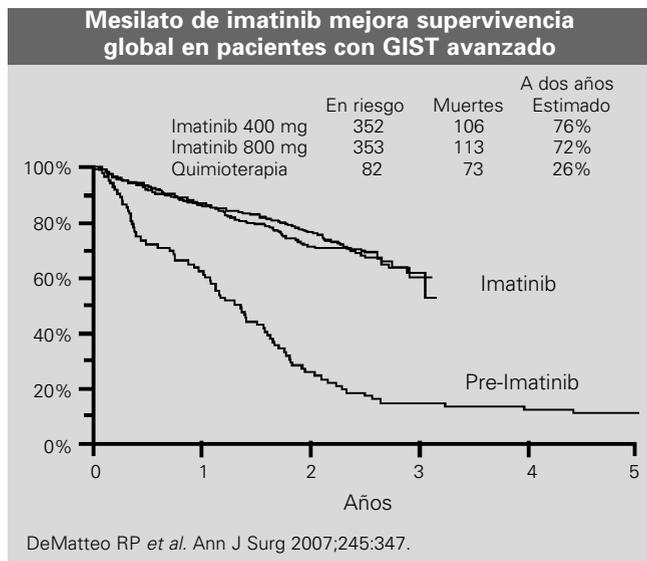
El tratamiento médico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), cambió de un modo definitivo cuando se comenzó a utilizar mesilato de imatinib en su manejo. Ahora se habla de una era preimatinib, y otra posterior al uso de ese inhibidor de tirosincinasas. En cuanto a los abordajes anteriores, existe muy poca información en la literatura. Además, no hay ningún reporte importante sobre un trabajo controlado y aleatorio, sólo se cuenta con trabajos retrospectivos. En esos reportes se habla del curso de la enfermedad ante la administración de quimioterapia convencional (básicamente con adriamicina) con una tasa de respuesta clínica muy pobre, tal como se puede ver en la siguiente gráfica.

Como se puede ver, a los 5 años de tratamiento sólo 20% de los pacientes estaba vivo y era candidato para otra resección.⁶³ Por ello, se consideraba que la cirugía podía ser el único abordaje con potencial curativo, ya que la quimioterapia y la radioterapia no mostraron incidencia favorable en el tratamiento de GIST. Este escenario cambiaría de manera radical con el uso de mesilato de imatinib, pues hoy en día la tasa de supervivencia media después de dos años de la administración de este fármaco es de más de 75%, y presenta una tendencia a triplicarse, en comparación con los controles históricos, tal como se señaló en el consenso de Ginebra, Suiza en 2007.

Inhibición de tirosincinasas con mesilato de imatinib

Para entender mejor el importante efecto terapéutico de mesilato de imatinib, es necesario saber qué son las cinasas de tirosina, tirosincinasas o tirosincinasas. En el organismo existen más de 400 clases de tirosincinasas, y son alrededor de 90 a las que se han definido funciones específicas. Las tirosincinasas son de dos tipos: 1) las tirosincinasas que poseen un dominio intracelular y una parte extracelular (las más comunes), y 2) las tirosincinasas con sólo un dominio intracelular y carecen de un receptor extracelular, como en el caso de la mayoría de tumores, donde se requiere de un receptor en la parte extracelular. El mesilato de imatinib actúa sobre el primer tipo de tirosincinasas. A nivel del receptor c-KIT se registra la activación de mesilato de imatinib; es decir, en la parte externa, pero su efecto se consolida en la parte interna a nivel de la fosforilación.⁶⁴

El receptor c-KIT cumple con un papel esencial en la hematopoyesis, fertilidad, motilidad y pigmentación dérmica. Su activación es crítica a nivel celular en funciones como proliferación, diferenciación, apoptosis y adhesión. Cuando se registran mutaciones en c-KIT, se pueden registrar patologías como GIST, disfunción melanocítica, mastocitis cutánea, leucemia mieloide y otras.⁶⁵ El receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas o PDGFR es otro receptor clave para la acción terapéutica de los inhibidores de tirosincinasas como mesilato de imatinib, sunitinib y everolimus. Estos agentes serán más tóxicos en la medida en que inhiban a más receptores (c-KIT, VEGFR, EGFR, etc.). Por ello, imatinib se utiliza en pacientes en los que se considera que aún existe buen pronóstico con la sola inhibición de c-KIT, mientras que en pacientes avanzados se ensayan agentes más complejos como sunitinib, tensesolimus o sorafenib, que al ser inhibidores multicinasas, se muestran mucho más tóxicos que mesilato de imatinib.⁶⁶



Mesilato de imatinib en GIST

Se ha cuestionado por qué en la indicación de mesilato de imatinib en GIST, se recurre de inicio a una dosis de 400 mg/día. En el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica, por ejemplo, la dosis de inicio es del doble (800 mg/día). En el estudio B2222 se comparó a los dos regímenes (400 vs. 800), y se observó que no se registra diferencia en las tasas de supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia general cuando se utilizan dosis de 400 o de 800 miligramos diarios en la población en general, aunque quizá en ciertos grupos de pacientes particulares sí pueda observarse algún cambio.

Entre los factores que pueden sustentar esa diferencia encontramos la edad (>65 años mejor pronóstico); localización en estómago o en otros órganos; la presencia de enfermedad hepática o pulmonar (peor pronóstico); la mutación 11 como más favorable que la mutación 9; los niveles normales de albúmina con mejor pronóstico que los niveles bajos; la cuenta de neutrófilos que nos indica que los pacientes con neutrofilia tienen, también, un peor pronóstico; y, por último, el hecho de que, en general, las mujeres tienen un mejor pronóstico que los hombres.

El mecanismo de acción de mesilato de imatinib es bien conocido, pero vale la pena señalar que, como se muestra en la siguiente gráfica, la dosis de 800 mg sí es importante entre pacientes con GIST avanzado. Es decir, que sí se recomienda elevar la dosis en pacientes avanzados.

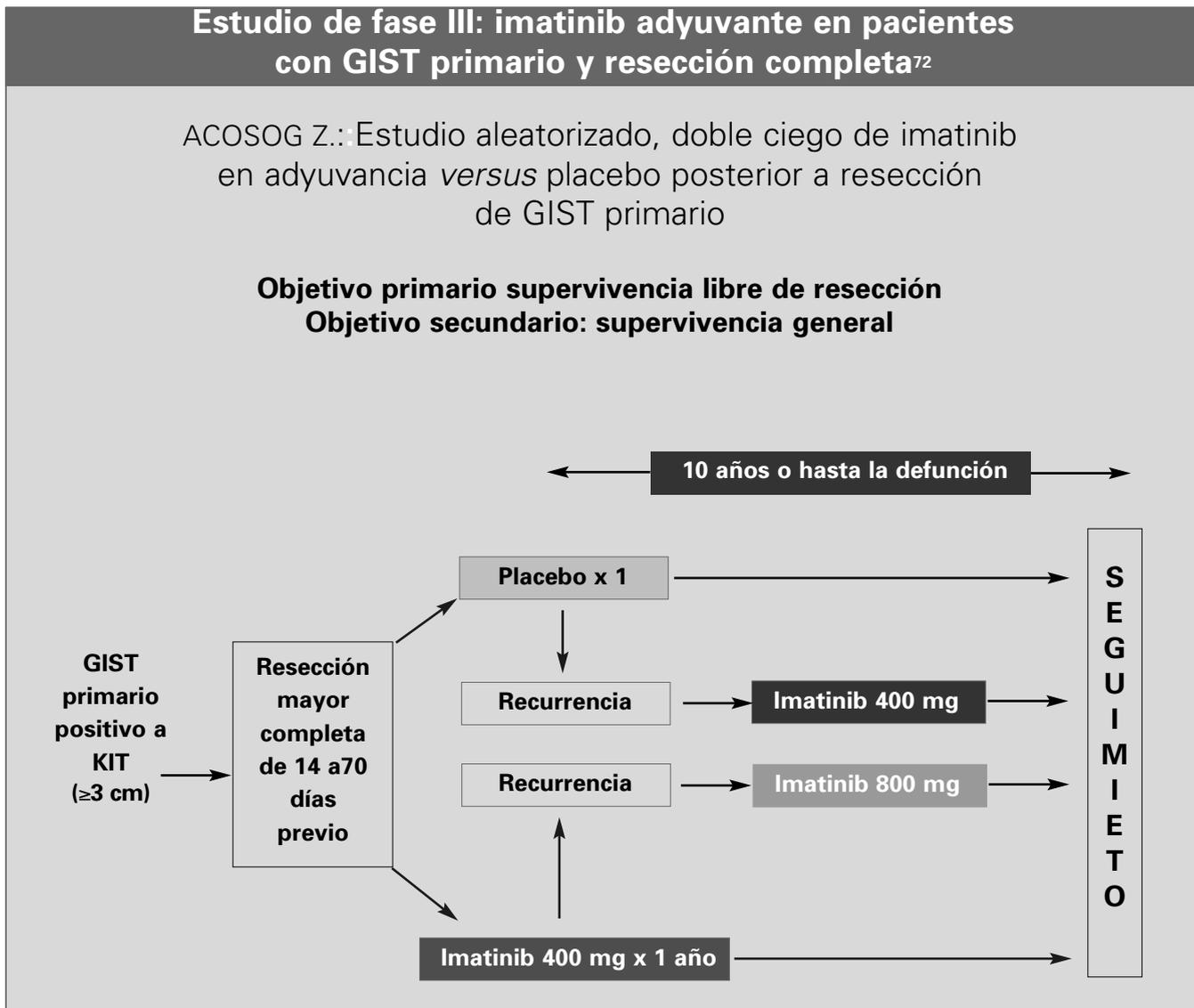
En el llamado Proyecto METAGIST, se llevó a cabo otra comparación entre las dos dosis en la que se apreció una diferencia en la supervivencia libre de enfermedad, pero no

Terapia adyuvante con imatinib en GIST: bases teóricas

- Tasas altas de recurrencia después de resección, particularmente en pacientes con GIST de alto riesgo^{69, 70}
- Imatinib es una terapia oral efectiva,⁷⁰ con bajo perfil de toxicidad, y puede ser efectivo como terapia adyuvante de cirugía⁶⁹ en:
 - Reducción de volumen tumoral
 - Tratamiento de enfermedad microscópica de poco volumen
- Los estudios que investigan el uso de mesilato de imatinib en el escenario de adyuvancia son:
 - Δ Fase II para pacientes de alto riesgo: Z9001
 - Δ Fase III para resección primaria de GIST: Z9001

→ Otros: EORTC 62024 y SSGXVIII

ACOSOG- American Collage of Surgeons Oncology Group.
EORTC= European Organization for Research and Treatmet of Cancer.



en la supervivencia general. En ese trabajo se analizaron tres grupos de pacientes en fase III y en el apartado de las tasas de supervivencia se pudo constatar que administrar mesilato de imatinib por tres años deriva en resultados sustancialmente mejores (87%) que si sólo se administra por un año (25%). También en este trabajo se demostró que la evolución de los pacientes femeninos fue mejor que la de los pacientes masculinos.⁶⁷

En cuanto al escalamiento de dosis, se ha podido apreciar que los pacientes con mutación 9 de inicio presentan un riesgo de recurrencia (hazard ratio) de hasta 2.46 veces mayor para progresión, en comparación con pacientes que no presentan la mutación 9. Por ello, sí se considera recomendable iniciar con 800 mg en los pacientes que presentan esa mutación. La recomendación aplica a pesar de que no exista una diferencia *p* significativa. Entre todos los pacientes

tratados en este proyecto (METAGIST), la mediana de progresión es de hasta 19 meses. Si la mutación 9 está presente, estos pacientes son proclives a progresar hacia los 6 meses, pero si se administran 800 mg de inicio, dicha progresión se registrará hasta los 11 meses. Se ha cuestionado qué perfil terapéutico tiene la dosis de 600 mg, y aunque no existen muchos reportes al respecto, sí se ha podido observar que los pacientes que reciben dosis de 600 mg tienen menos recurrencias que los tratados con 400 mg (22 vs. 56); también se han apreciado diferencias significativas en la tasa del periodo libre de progresión al usar >400 mg.⁶⁷

Resistencia al manejo con mesilato de imatinib; duración óptima de la terapia

Cuando ocurre resistencia primaria, secundaria o progresión focal o difusa frente al manejo con mesilato de imatinib, el

médico tratante debe saber qué hacer. El trabajo publicado por Blay y cols.,⁶⁸ del Grupo Francés de Sarcoma, señala que en pacientes con enfermedad avanzada tratados a 1 año que dejan de recibir el medicamento progresan en un 100% a los 6 meses, lo cual demuestra que no se debe suspender el tratamiento aunque los pacientes se encuentren en un estado de enfermedad estable. Esto debe ser así, a pesar de los criterios RECIST o cualquier otro criterio. Por tanto, siempre será mejor continuar el tratamiento que suspenderlo. De hecho, uno de los objetivos en enfermedad avanzada es, precisamente, alcanzar el estado de enfermedad estable.

Cuando se genera resistencia ante mesilato de imatinib siempre será mejor subir la dosis que cambiar de medicamento, al menos en primera instancia. En las resistencias parciales (lesión intratumoral) y persistencia de la enfermedad, se han registrado reacciones positivas con el aumento de dosis. Ahora bien, cuando existe resistencia de novo, con alteración de los cromosomas 17 y 18, el paciente no responderá a ninguna dosis de imatinib, pero sí es posible que responda a sunitinib, ya que éste bloquea más factores de crecimiento. Cuando hay sobre expresión puede registrarse amplificación genómica o alteraciones como la arriba mencionada en los cromosomas 17 y 18, pero esto sucede en un porcentaje mínimo de los casos (<5%). El tumor puede hacer un switching (variación), lo cual es aún más raro.

Adyuvancia

En 2006, se señaló que no existían resultados publicados en la literatura sobre experiencias en adyuvancia. Hoy en día algunos reportes están por publicarse (Cáncer), por lo que muy pronto conoceremos el alcance terapéutico dentro de esta modalidad. Los pacientes que son candidatos para adyuvancia son aquellos de alto riesgo. Será muy importante conocer los resultados de los estudios llamados Z9000 y Z9001, y aunque en ninguno de éstos se puede demostrar beneficio en supervivencia, se debe considerar que los estudios de adyuvancia toman más tiempo para demostrar estas diferencias. Veamos a continuación el sustento racional para el uso de mesilato de imatinib en adyuvancia.

El estudio de adyuvancia de fase III, ACOSOG Z9000,⁷¹ se realiza con tumores primarios de alto riesgo (>10 cm, fragmentados o multifocales y con positividad a KIT), tratados con 400 mg/día por un periodo de 1 año. Lo que se observó fue una mejoría en el periodo libre de enfermedad, un porcentaje muy aceptable (~85%) de pacientes que cumplió con el periodo de tratamiento. En otras palabras, el beneficio de la adyuvancia se refleja claramente en la tasa de supervivencia libre de enfermedad, aunque aún no se haya establecido un beneficio en la tasa de supervivencia general. En el estudio Z9001, integrado por grupos de colaboración de Italia, Francia y España, se observó prácticamente lo mismo. No existe mucha diferencia en cuanto a dar al paciente una dosis de inicio de 400 u 800 mg/día. En

adyuvancia, tampoco existe una diferencia importante entre las dosis, y sólo se hace evidente en la tasa de supervivencia libre de progresión.⁷²

Podemos ver que los pacientes con una resección completa reciben el tratamiento estándar, y si es que se presenta recurrencia, se escala a 800 mg. De no existir recurrencia, los pacientes pasaban a seguimiento a 1 año, y de haberla, se les dividía para valorar los efectos de ambas dosis, lo cual demostró que, efectivamente, es mejor dar 800 mg cuando el paciente ha recaído.⁷²

El estudio Z9001 fue detenido por una recomendación del Comité de Monitorización de Información Externa de la ACOSOG, basándose en los resultados preliminares en 644 pacientes evaluables. El tiempo medio de seguimiento fue de 1.2 años entre pacientes libres de recurrencia. La supervivencia libre de progresión a 1 año fue de 97% en el grupo tratado con imatinib, contra un 83% en el grupo placebo (p <0.001). La supervivencia general no cambió con el tratamiento, pero debe considerarse que el estudio fue corto, así como que no tiene el poder para evaluar efectos del tratamiento a largo plazo. Mesilato de imatinib fue generalmente bien tolerado. En la actualidad, se siguen otros dos estudios que evalúan los efectos de la terapia en la supervivencia general (EORTC 62024 y SSGXVIII).⁷³

Toxicidad de mesilato de imatinib

La administración de mesilato de imatinib ha sido asociada con edema, diarrea, náusea y vómito. En cuanto a la toxicidad hematológica, el edema se puede reducir en el tiempo (2 a 3 días) sin necesidad de rebajar la dosis. La náusea y el

Criterios de Choi⁷⁵

Respuesta	Definición
Respuesta completa	Remisión de todas las lesiones No aparición de lesiones
Respuesta parcial	nuevas Una disminución en el tamaño del tumor del 10% o mayor, o bien, una disminución en la densidad del tumor (HU) de 15% o mayor en TC. Ausencia de lesiones nuevas y de progresión evidente en lesiones mesurables
Enfermedad estable	No reúne criterios para respuesta completa, respuesta parcial o progresión. Sin deterioro sintomático relacionado con progresión tumoral
Progresión de la enfermedad	Incremento en tamaño tumoral de 10% o mayor, y no cumpla criterios para respuesta parcial por densidad del tumor en CT. Nuevas lesiones, nódulos intratumorales o aumento en el tamaño de los existentes

vómito pueden rebajar de modo significativo tomando el tratamiento inmediatamente después de comer. La astenia y el dolor abdominal, tampoco suelen requerir la suspensión del tratamiento. Estos efectos son lógicos si pensamos en que se está administrando un inhibidor de tirosincinasas, y todos éstos comparten dicho perfil de efectos adversos, sólo debe considerarse que mesilato de imatinib —inhibidor de una molécula— debe ser menos tóxico que el resto, pues aquéllos causan mayor inhibición.

En cuanto a las citopenias y trombocitopenias de grados I y II, no se recomienda modificar las dosis (si éstas son de grado III), sino disminuir la dosis en 100 mg (a 300 mg). Si esas condiciones persisten, se deberá suspender el tratamiento hasta que las cifras se normalicen. Si existe edema, se puede controlar con un diurético ligero. Ante calambres musculares, se administran suplementos de calcio o de magnesio. La hipofosfatemia está asociada con pérdida de electrolitos, por lo que se puede administrar cloruro de quinina o usar medias calientes. Para la diarrea sólo es necesario realizar ajustes en la dieta. Ante anemia o fatiga crónica, debe vigilarse la posibilidad de hipotiroidismo. La deficiencia de hierro no se trata, a menos que sean <10 gramos, y se les puede dar eritropoyetina. La transaminasemia de grado II lleva a ajuste de dosis, y si es grado III a suspender tratamiento temporalmente. Por todo esto, se estima que mesilato de imatinib es un fármaco con un buen perfil de seguridad, sobre todo al compararse contra el resto de los agentes de su clase que son inhibidores de cinasas múltiples.⁷⁴

Sunitinib es una molécula pequeña inhibidora de multi-cinasas de administración oral. Este fármaco tiene efectos antiangiogénicos e inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular, lo cual es muy efectivo contra la vascularización en diversos tumores. Sin embargo, hasta la fecha no existen trabajos que comparen a mesilato de imatinib contra sunitinib en tratamiento primario en GIST. Se está desarrollando un trabajo en el que se les evalúa en pacientes avanzados con progresión, designados aleatoriamente para recibir sunitinib vs. 800 mg de mesilato de imatinib. Los resultados de ese trabajo serán muy interesantes. Sunitinib se administra a razón de 50 mg/día por 2 o 4 semanas seguidas de 2 semanas de descanso, con el fin de valorar los efectos del fármaco, pues éste demuestra ser muy tóxico.

Otras moléculas que se están valorando en esta indicación son everolimus [RAD 001], inhibidor de mTOR; AMG706, inhibidor de VEGFR, c-KIT, PDGFR y RET; BMS-354825, inhibidor de Src, c-KIT, PDGFR, Bcr-abl; AMN 107, inhibidor de Bcr-abl y PDGFR, y por último, dasatinib y nilotinib, recientemente presentados en Nueva York, los cuales son fármacos que se empiezan a estudiar, principalmente a nivel de toxicidad, así como para saber si tienen algún papel entre pacientes muy avanzados; inclusive han progresado a sunitinib.

En conclusión, no debemos olvidar que dentro del tratamiento médico de GIST, tanto la caracterización patológica como la genética tienen implicaciones pronósticas. Asimismo, debe garantizarse la dosis alta (800 mg) de mesilato de imatinib para pacientes con mutaciones en el exón 9. Por otro lado, aunque el papel de la resección quirúrgica es cada vez más importante, hoy por hoy, el mesilato de imatinib es el tratamiento médico de primera línea, mientras que sunitinib es contemplado como el de elección en segunda línea para pacientes con resistencia importante frente a manejo con imatinib. Los criterios de Choi,⁷⁵ mismos que cierran este documento, deben predominar sobre los criterios RECIST usados anteriormente.

Bibliografía

- Schalderberg JD, Appelman HD. Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinhausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum Pathol* 1984;15:229-232.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-519.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y. Gain-of function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virch Arch* 2001;438:1-12.
- Miettinen M, Moniham JM, Sarlomo-Rikala M et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors/GISTs in the omentum and mesentery-clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;22:1109-1118.
- Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH et al. Extragastric (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with an emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000;13:577-585.
- Alvarado-Cabrero I, Vázquez Gonzalo, Sierra-Santiesteban I, Hernandez-Hernandez DM, Zavala-Pompa A. A clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centers in Mexico. *Annals of Diagnostic Pathology* 2007;11:39-45.
- Alvarado-Cabrero I, Ramírez-Guadarrama L, Sierra-Santiesteban FI. Gastric stromal tumor with myxoid degeneration. Report of a case and a review of the literature. *Rev Gastroenterol Mex* 2000;65(1):22-25.
- Fletcher CDM, Besman JJ, Corles CL. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
- Appelman HD, Helwig EB. Cellular leiomyomas of the stomach in 49 patients. *Arch Pathol Lab Med* 1977;101:373-377.
- Appelman HD, Helwig EB. Sarcomas of the stomach. *Am J Clin Pathol* 1977;67:2-10.
- Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11:728-734.
- Van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV. CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol* 1994;25:766-771.
- Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ et al. CD34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem* 1994;2:89-93.
- West RB, Corless CL, Chen X. The novel marker DOG-1 is expressed ubiquitously in GIST irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004;165:107-113.
- Roy M, Sommers SC. Metastatic potential of gastric leiomyosarcoma. *Pathol Res Pract* 1989;185:874-877.
- Appelman HD, Helwig EB. Gastric epithelioid leiomyomas and leiomyosarcomas (leiomyoblastomas). *Cancer* 1976;38:708-728.
- Baak JPA. Editorial: Mitosis counting in tumors. *Hum Pathol* 1990;21:683-685.
- Trupiano JK, Goldblum JR, Stewart RE et al. Gastric stromal tumors: correlation of features with aggressive clinical behavior. *Mod Pathol* 2000;13:516A.
- Fletcher CDM, Besman JJ, Corles CL. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83.
- Yantiss RK, Spiro LJ, Compton CC et al. Gastrointestinal stromal tumor versus intra-abdominal fibromatosis of the bowel wall: a clinically important differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:947-957.
- Ranchod M, Kempson RL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneum. *Cancer* 1977; 39:255-262.

Lineamientos actualizados en el abordaje de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en México

24. Sigal A, Carello S, Caterina P et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study of 10 cases. *Pathology* 1994;26:239-247.
25. Lewin MR, Dilworth HP, Abu Alfa AK, Epstein JI, Montgomery E. Mucosal benign epithelioid nerve sheath tumors. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1310-1315.
26. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580.
27. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3813-3825.
28. Kang HJ, Nam SW, Kim H. Correlation of KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha mutations with gene activation and expression profiles in gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 2005;24:1066-1074.
29. Antonescu CR, Viale A, Sarran L. Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site. *Clin Cancer Res* 2004;10:3282-3290.
30. Debiec-Rychter M, Wasag B, Stul M. Gastrointestinal stromal tumors negative for KIT (CD117 antigen) *Jour of Pathol* 2004;202(4):430-38.
31. Caletti G, Zani L, Bolondi L, Brocchi E, Rollo V, Barbara L. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of gastric submucosal tumor. *Gastrointest Endosc* 1989;35:413-8.
32. Hwang J, Saunders M, Ryljak JR, Shaw S, Nietsch H, Kimmey M. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endosc* 2005;62:202-8.
33. Ponsaing LG, Kiss K, Loft A, Jensen LI, Hansen MB. Diagnostic procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2007;13(24):3301-10.
34. Gutierrez JC, Pita de O, Perez EA, Rocha-Lima C. Optimizing Diagnosis, Staging, and Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Am Coll Surg* 2007;205(3).
35. Barreto-Zuñiga R, Tellez-Avila FI, Chavez-Tapia NC, Ramirez-Luna MA, Sanchez-Cortes E, Valdovinos-Andraca F, Zepeda-Gomez S. Diagnostic yield, therapeutic impact, and complications of double-balloon enteroscopy in patients with small-bowel pathology. *Surg Endosc* 2007 Oct 18; [Epub ahead of print]
36. Cobrin GM, Pittman RH, Lewis BS. Increased diagnostic yield of small tumors with capsule endoscopy. *Cancer* 2006;107(1):22-7.
37. Li XB, GE ZZ, Dai J, Gao YJ, Liu WZ, Hu YB. The role of capsule endoscopy combined with double balloon enteroscopy in diagnosis of small bowel diseases. *Clin Med J* 2007;120(1):30-5.
38. Zepeda-Gomez S, Nuncio JF, Maldonado H, Arista-Nasr J, Sanchez E, Schmulson M, Uscanga L. Gastrointestinal stromal tumors: clinical and pathological analysis of 24 cases. *Rev Invest Clin* 200;56(4):443-8.
39. Levy M, Maurits J, Wiersema, EUS-guided Trucut biopsy. *Gastrointest Endosc* 2006;62(3):417.
40. ASGE. Role of USE. *Gastrointest Endosc* 2007;66(3).
41. Tamerisa R, Irisawa A, Bhutani S. Endoscopic Ultrasound in the diagnosis staging, and management of gastrointestinal and adjacent malignancies. *Med Clin N Am* 2005;89:139-158.
42. ASGE. Role of USE. *Gastrointest Endosc* 2007;66(3).
43. Ponsaing LG, Hansen MB. Therapeutic procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2007;13(24):3316-22.
44. Hassan I, You YN, Shyyan R et al. Surgically manager gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3425.
45. Emory TS, Sobin LH, Lukes L et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82.
46. Fletcher, JJ Berman, C Corless, F Gorstein et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459.
47. 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.
48. Lee SI, Choi YS, Park Do J, Kim HH, Yang HK, Kim MC et al. Laparoscopic management of gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2006;202:874.
49. Catena F, DiBattista M, Fusaroli P et al. Laparoscopic treatment of gastric GIST: report of 21 cases and literature review. *J Gastrointest Surg* 2007.
50. Rivera RE, Eagon JC, Soper NJ, Klingensmith ME, Brunt LM et al. Laparoscopic treatment of gastric tumors. *Surg Endosc* 2005;19:1622-1626.
51. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai Sh, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K et al. High Incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Human Pathology*, 2006.
52. Otani Y, Furukawa T, Yoshida M et al. Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery* 2006;139:484-92.
53. Iwahashi M, Takifuji K, Ojiva T et al. Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg* 2006;30:28-35.
54. Gold JS, DeMatteo RP. Neoadjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: racing against resistance. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1247-8.
55. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2325-2331.
56. Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* 2006;93:304-311.
57. Gronchi A, Fiore M, Miselli F et al. Surgery of residual disease following molecular targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007;245:341-6.
58. Hohenberger P, Wardelmann E. Surgical considerations for gastrointestinal stromal tumors. *Chirurg* 2006;77:33-40.
59. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *The Lancet* 2006;368:1329-38.
60. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007;245:347-52.
61. Bümming P, Anderson J, Meis-Kindblom JM et al. Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients. *Br J Cancer* 2003;89:460-4.
62. <http://www.nih.gov/news> 12 abril 07.
63. Gold JS et al. *Ann Surg Oncol* 2007;14:134-142.
64. Taylor ML et al. Kit signal transduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:517-535.
65. Beghini A et al. *Cancer* 2001;92:657-662.
66. Downward J. *Nat Rev Cancer* 2003;3:11-12.
67. M Rios. ASCO 2007. (Update Barcelona 2007)
68. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007 Mar 20;25(9):1107-13.
69. Eisenberg BL et al. *Ann Surg Oncol* 2004;11:465-475.
70. Eisenberg BL et al. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:869-874.
71. DeMatteo R et al. *J Clin Oncol* 2005;23(16S):818s. Abstract 9009.
72. ClinicalTrialsGov.At:<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00041197?order=1>. Accessed August 29, 2007
73. DeMatteo R et al. Presented at: 43rd Annual Meeting of ASCO, June 1-5, 2007; Chicago Illinois. Abstract 10079.
74. M Clavio, C Venturino, I Pierrri, A Garrone, M. *Ann Hematol* 2004;8:696-703.
75. Choi et al. *Am J Roentgenology* 2004;183:1619-1628.