

11209

44



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS
DIRECCION REGIONAL SIGLO XXI
DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA EN TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

P R E S E N T A :

DR. EFREN FLORES ALVAREZ



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1999

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Handwritten signature

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G." "SIGLO XXI"
★ ABR. 19 1999 ★

DR. NIELS WACHER RODARTE
MEDICO NO FAMILIAR INTERESADO EN ENSEÑANZA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Handwritten signature

DR. ROBERTO BLANCO BENAVIDES
MEDICO NO FAMILIAR CIRUJANO GENERAL
JEFE DEL SERVICIO Y TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACION EN CIRUGIA GENERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Handwritten signature

DR. ROBERTO SUAREZ MORENO
MEDICO NO FAMILIAR CIRUJANO GENERAL
ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
(ASESOR CLINICO DE TESIS)

Handwritten signature

DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
MEDICO NO FAMILIAR ANESTESIOLOGO
SUBJEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
(ASESOR METODOLOGICO DE TESIS)

FACULTAD DE MEDICINA
★ JUN. 11 2007 ★
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
AMG

INDICE

	Pag.
RESUMEN	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	3
OBJETIVOS	20
MATERIAL, PACIENTES Y METODOS	21
RESULTADOS	26
DISCUSION	30
CONCLUSIONES	35
CUADROS Y GRAFICAS	36
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	45

RESUMEN

DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA EN TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL.

INTRODUCCION. El término tumores el estroma gastrointestinal ha sido recientemente introducido para incluir un grupo bien definido de lesiones que surgen de la pared muscular del tracto digestivo, considerados previamente como tumores de músculo liso (leiomiomas, leiomioblastomas y leiomiomasarcomas). Con el surgimiento de modernas técnicas de inmunohistoquímica, microscopía electrónica y citometría de flujo ha sido evidente que la histogénesis y líneas de diferenciación es más compleja de lo que inicialmente se pensó.

DISEÑO, estudio retrospectivo y descriptivo.

MATERIAL Y METODOS. Se revisaron los expedientes clínicos y de Anatomía Patológica de todos los pacientes admitidos al servicio de Cirugía Gastrointestinal del HE CMN Siglo XXI, con neoplasias primarias de tubo digestivo, e enero de 1988 y diciembre de 1997.

De un total de 339 pacientes con neoplasias primarias del tracto digestivo, 26 (7.6%) correspondieron a esófago, 163 (48%) a estomago, 12 (3.5%) a intestino delgado y 138 (40.7%) a colon-recto. Se presentaron 20 casos de tumores del estroma gastrointestinal diagnosticados histológicamente: 1 de esófago, 12 de estomago, 15 de intestino delgado y 2 de colon-recto. La edad promedio de los pacientes fue de 57.8 años (rango 30-88), de los cuales 10 fueron del sexo femenino y 10 del sexo masculino (relación 1:1). Los datos clínicos más importantes fueron: melena y dolor abdominal en 11 pacientes (58%), palidez de tegumentos en 10 (53%), masa abdominal en 9 (47%), anorexia en 7 (37%), pérdida de peso en 6 (32%) y hematemesis en 4 (21%). Se realizó tomografía abdominal en 17 pacientes evidenciándose el tumor en todos los casos, sin ser diagnóstica. El tamaño tumoral promedio fue de 11.7 cms (rango 4-30). Por microscopía de luz se diagnosticó: leiomioma 7 casos, leiomioblastoma 1 caso, leiomiomasarcoma 10 casos y tumor estromal 2 casos. Se realizó inmunohistoquímica a 11 piezas quirúrgicas reportándose: 7 tumores con diferenciación hacia músculo liso, 2 a elementos neurales y 2 con diferenciación mixta. Los tumores con un tamaño de más de 10 cms y aquellos con diferenciación hacia músculo liso tuvieron un mayor riesgo de mortalidad. La edad, sexo, ganglios positivos, extensión a órganos adyacentes, necrosis tumoral, grado histológico y extensión del procedimiento quirúrgico resectivo no influyeron en la mortalidad a largo plazo. La estancia hospitalaria promedio fue de 17.6 días. Se presentaron complicaciones postoperatorias en 5 pacientes. La mortalidad hospitalaria fue de 10%. La media de seguimiento fue de 47.8 meses con una supervivencia de 42%.

PALABRAS CLAVE

Tumores del estroma gastrointestinal, leiomioma, leiomioblastoma, leiomiomasarcoma, inmunohistoquímica.

TEN YEARS OF EXPERIENCE IN GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

The term gastrointestinal stromal tumors has been recently introduced to include a ill-defined group of lesions that arising from the muscular wall of the gastrointestinal tract. For many years, they were all regarded as being basically of smooth nature and designated as leiomyomas, leiomyoblastomas and leiomyosarcomas. With the advent of modern techniques of immunohistochemistry, electron microscopy and flow cytometry, it has been evident that the histogenesis and lines of differentiation of these tumors are more complex than previously recognized.

We carried out a retrospective and descriptive study, between January 1988 and December 1997, in which all clinical and pathology archives were revised of patients' admitted to the service of Gastrointestinal Surgery of CMN Siglo XXI with diagnosis of primary neoplasms of alimentary tract.

Of a total of 339 patients with primary neoplasms of the alimentary tract, 26 (7.6%) corresponded to esophagus, 163 (48%) to stomach, 12 (3.5%) to small intestine and 138 (40.7%) to colon-rectum. 20 cases of gastrointestinal stromal tumors diagnosed histologically were presented: 1 of esophagus, 12 of stomach, 5 of small intestine and 2 of colon-rectum. The age average of patients was 60.7 ± 16.5 years (range 30-88), of which 10 were female and 10 male (relationship 1:1). The most important clinical data were: melena and abdominal pain in 11 patients (58%), skin paleness 10 (53%), abdominal mass 9 (47%), anorexia 7 (37%), weight loss 6 (32%) and hematemesis 4 (21%). It was carried out abdominal tomography in 17 patients being evidenced the tumor in all the cases, without being it diagnoses. The average of size tumors was 10.94 ± 6.79 cms (range 4-30). At the hematoxylin-eosin level the tumors were diagnosed as: leiomyoma (n=7), leiomyoblastoma (n=1), leiomyosarcoma (n=12). The pathologist was carried out immunohistochemical study to 11 surgical specimens being reported: 7 tumors with differentiation towards smooth muscle cells, 2 toward neural elements and 2 showing dual differentiation. The tumors with a size of more than 10 cms and those with differentiation towards smooth muscle cells had a major risk of mortality. The age, sex, positive nodes, invasion of adjacent organs, necrosis, histopathological grading and extent of surgical resection didn't influence in the long term mortality. The days of hospitalization average was of 17.6 ± 16.71 (range 6-62). Postoperative complications were presented in 5 patients. The hospitalary mortality was 10%. The mean of follow-up was 35.31 ± 36.62 months (range 2-108), with survival rate of 42%.

KEY WORDS

Gastrointestinal stromal tumors, leiomyoma, leiomyoblastoma, leiomyosarcoma, immunohistochemistry.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Los tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) constituyen la principal categoría de neoplasias no epiteliales del estómago e intestino delgado. Se originan de células localizadas en las paredes del órgano y presentan una marcada variabilidad en sus patrones de diferenciación lo que ha dado como resultado en un grado considerable de confusión en la interpretación. Con el surgimiento de modernas técnicas de inmunohistoquímica ha sido evidente que la histogénesis y líneas de diferenciación de estos tumores es más compleja que lo que inicialmente se pensó. En la mayoría de los casos presentan características parciales o incompletas de diferenciación muscular por inmunohistoquímica o microscopía electrónica, mientras en otros casos muestran evidencia de diferenciación neural o neural / y muscular (mixta). Un subgrupo, recientemente reconocido, de estos tumores presenta características de diferenciación neuronal mientérica.¹

Las neoplasias de células fusiformes del estómago, intestino delgado, colon y recto han sido tradicionalmente denominados como leiomiomas o leiomiosarcomas, debido a su apariencia morfológica semejante a tumores del músculo liso en otros sitios anatómicos. Los tumores que están predominante o completamente compuestos por células epitelioideas han sido denominados leiomioblastomas, leiomiomas epitelioideos o leiomioblastomas epitelioideos.²

La línea de diferenciación ha sido controversial, ésta puede ser hacia músculo liso, neural o ser indiferenciados. El término Tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) fué propuesto para incluir a todos estos tumores y poder entender sus características fenotípicas y su comportamiento. El advenimiento de la inmunohistoquímica, citometría de flujo, análisis de imagen y marcadores de

proliferación ha generado numerosos estudios a fin de determinar su diferenciación celular y predecir su comportamiento clínico.³

Con base a las características fenotípicas, pueden ser divididos en cuatro categorías principales: en la primera categoría el tumor presenta diferenciación hacia célula muscular lisa; en la segunda categoría el tumor presenta diferenciación hacia elementos neurales; la tercera incluye tumores con diferenciación dual, hacia músculo liso y elementos neurales y la cuarta categoría está integrada por aquellos tumores sin diferenciación hacia un tipo celular específico, aún después de análisis por inmunohistoquímica y microscopía electrónica. Algunos autores emplean el término "tumores del estroma gastrointestinal" exclusivamente para este último grupo de células neoplásicas.⁴

Los tumores que presentan diferenciación hacia células musculares lisas, se evidencian inmunohistoquímicamente por la expresión de actina y de desmina; y ultraestructuralmente por la presencia de vesículas pinocíticas y microfilamentos citoplásmicos con densidades focales. Estos tumores constituyen la principal categoría. Teóricamente pueden originarse de las células musculares de la muscular propia, muscularis mucosae o vasos sanguíneos. Los tumores que presentan diferenciación hacia elementos neurales, son determinados principalmente por la presencia de características similares a las neuronas, como procesos citoplásmicos largos semejantes a axones, con uniones celulares primitivas, presencia de microtúbulos y gránulos neurosecretorios de cápsula densa. Estas características han sido descritas en forma similar para células neurales del plexo mientérico y tumores consecuentemente designados como tumores de nervios autonómicos, tumores del plexo mientérico o plexosarcomas. Por inmunohistoquímica no ha podido demostrarse la presencia de

marcadores neuroendócrinos tales como neurofilamentos, cromogranina y sinaptofisina. Son positivos para marcadores menos confiables como la proteína S-100 y la enolasa específica de neuronas.⁴

Ueyama reporta una frecuencia de reacciones positivas para marcadores de músculo liso en estudios de inmunohistoquímica tales como actina y desmina entre 0 y 53% en tumores gástricos y de 0 a 44% en tumores intestinales. La vimentina puede dar positividad en células musculares lisas y endoteliales. La actina muscular específica (HHF 35) ha sido recientemente empleada como marcador de prácticamente todas las células musculares y derivadas de músculo, dando resultados positivos en la mayoría de los tumores del estroma gastrointestinal.⁶

Hurlimann comenta que los resultados de estudios de inmunohistoquímica deben ser interpretados críticamente a la luz de las limitaciones técnicas. Los tumores son heterogéneos y es necesario material representativo para poder establecer la positividad o negatividad de un marcador. También debe tenerse en cuenta que algunos tumores expresan mayor cantidad de marcadores que otros con similar comportamiento. Sin embargo, es posible efectuar una clasificación inmunohistológica de los tumores del estroma gastrointestinal.⁷

Estudios recientes han demostrado una estrecha relación entre infección por *Helicobacter pylori* y enfermedades gástricas tales como úlcera, gastritis, cáncer y linfoma. Se han reportado algunos casos de tumores del estroma gastrointestinal asociados a infección por *Helicobacter pylori* teñido con CD34. En general, se considera que los tumores estromales y las enfermedades linfoproliferativas son las entidades neoplásicas menos comúnmente relacionadas a este tipo de infección.⁸

Los tumores del estroma gastrointestinal ocurren con una frecuencia tal, que la mayoría de los cirujanos generales y patólogos llegan a enfrentarlos. Desde el punto de vista clínico, el comportamiento es difícil de predecir. Para el patólogo distinguir entre benigno y maligno es problemático. Cuando al momento del diagnóstico, el tumor se ha diseminado del órgano de origen indica que el tumor es maligno y el pronóstico pobre. El problema surge en predecir el comportamiento futuro en la mayoría de los tumores localizados al momento de la cirugía. Muchos parámetros tanto clínicos como histológicos han demostrado ser de utilidad. Estos incluyen tamaño del tumor, número de mitosis, tamaño celular, celularidad, pleomorfismo nuclear, necrosis tumoral, atipia celular, pleomorfismo celular e hiper cromatismo nuclear. Una gran variedad de escalas de graduación han sido ideadas para valorar dichos parámetros. El número de mitosis es aceptado como uno de los indicadores más confiables y es generalmente empleado. Los tumores con un alto número de mitosis se espera que tengan un comportamiento maligno. Es más difícil predecir el comportamiento en tumores que presentan un número menor de mitosis.⁹

La presencia de ulceración de la mucosa del órgano que reviste el tumor es un predictor de comportamiento maligno, sin embargo la ulceración no es un factor independiente de la diseminación del tumor del órgano primario. Un tamaño tumoral grande (más de 60 mm de diámetro) correlaciona con el comportamiento maligno en el grupo total y en el de tumores localmente confinados. Sin embargo, el tamaño tumoral continua siendo uno de los parámetros clínicos y macroscópicos descritos para predecir el comportamiento en el grupo de tumores localizados en el órgano de origen.¹⁰

La mayoría de los tumores benignos de músculo liso del estómago tienen un patrón de DNA diploide,

estudiados por citometría de flujo, sin embargo una significativa minoría de tumores histológicamente benignos tienen patrones de DNA tetraploides, poliploides o aneuploides, similares a los observados en tumores malignos. También se ha observado que algunos tumores malignos de alto grado, histológicamente típicos y con un comportamiento clínico maligno tienen un patrón de DNA diploide. Así, se considera que el patrón de ploidía del DNA nuclear no puede ser empleado con fines pronósticos.¹¹

Los LEIOMIOMAS son los tumores mesenquimatosos benignos, más comunes del tracto digestivo, son comúnmente encontrados dentro del músculo liso de la pared en autopsia o a la palpación durante la laparotomía. Generalmente son menores de 2 cm de diámetro, bien circunscritos, firmes, redondeados y la mucosa que los recubre se encuentra intacta. La mayoría son endoluminales. Suelen originarse a nivel del antro, píloro o estómago distal. Debido a que la mayoría de los leiomiomas son asintomáticos, aparecen incidentalmente durante pruebas diagnósticas, cirugías o autopsia. Son de poca importancia clínica hasta que son mayores de 4 cm de diámetro, a este punto pueden comprometer la irrigación o el epitelio que los cubre conduciendo a ulceración y digestión proteolítica de la cápsula llegando a sufrir en ocasiones necrosis central con hemorragia del tubo digestivo. Los leiomiomas de intestino delgado son dos veces más comunes que los sarcomas malignos, sin embargo cuando son sintomáticos ésta relación se vuelve inversa.¹²

Los leiomiomas del tracto digestivo típicos presentan características similares a los leiomiomas de otros órganos, y pueden ser comparables con leiomiomas genitales solitarios en el sentido de que los tumores están formados de células musculares lisas normales. Histológicamente los tumores benignos

no exhiben figuras mitóticas, muestran celularidad escasa y un citoplasma profundamente eosinofílico a la tinción con hematoxilina y eosina. En estudios de inmunohistoquímica, presentan una positividad uniforme tanto para desmina como para actina muscular. La microscopía electrónica muestra células musculares lisas bien diferenciadas con haces abundantes de microfilamentos con densidades focales, una lámina basal prominente, en ocasiones con vesículas pinocíticas a nivel de la membrana celular.¹³

A la endoscopia o estudios radiológicos contrastados pueden evidenciarse como una protrusión lisa bien circunscrita. Las lesiones sintomáticas grandes deben ser resecaadas para descartar malignidad. La hemorragia gastrointestinal originada en el tumor es mandatoria de manejo quirúrgico.¹⁴

Los leiomiomas son generalmente resecaados por enucleación o resección en cuña con márgenes pequeños y se realiza una búsqueda de lesiones concomitantes. Marshall y Meissner recomiendan la excisión local sólo si la lesión es pequeña y fácilmente enucleada y gastrectomía parcial para la mayoría de las lesiones.¹⁵

Los LEIOMIOSARCOMAS GASTROINTESTINALES son tumores malignos infrecuentes derivados del músculo liso que pueden ocurrir en cualquier sitio del tracto digestivo. Debido a que el tracto gastrointestinal tiene más músculo liso que cualquier otra parte del organismo no es sorprendente que la mayoría de los tumores malignos sean Leiomiosarcomas.¹⁶

Los sarcomas de tejidos blandos representan entre 1 y 2% de los tumores sólidos en adultos, se diagnostican aproximadamente 6000 nuevos casos cada año en Estados Unidos de América. Los leiomiosarcomas constituyen 2-9 % de todos los sarcomas de tejidos blandos. La incidencia anual de

leiomiomas se ha calculado que es de 1.36 por millón en blancos y de 1.98 por millón en negros. Aunque los leiomiomas pueden surgir teóricamente en cualquier sitio del organismo, la mitad son de origen ginecológico, 13-15 % surgen en retroperitoneo y 20 % ocurren en el tracto gastrointestinal. Los leiomiomas de las extremidades son muy raros. Aunque se han observado algunas diferencias entre los diversos sitios anatómicos de origen, en general presentan un comportamiento similar.¹⁷ De acuerdo a la localización se encuentran: 5 % en esófago, 50% en estómago, 35% en intestino delgado y 10% en colon-recto.¹⁸

Conlon encuentra una frecuencia de 0.1-3 % de tumores mesenquimatosos entre las neoplasias malignas primarias del tracto digestivo, siendo el estómago el sitio más frecuentemente afectado (45-50%), seguido por el intestino delgado (30-35%), colon y recto (12-15%) y finalmente esófago (5%). El leiomioma es el tipo histológico predominante.¹⁹

Los leiomiomas asientan en la capa muscular y pueden permanecer confinados a la pared gástrica, extenderse a través de la submucosa e infiltrar o incluso erosionar la mucosa: ésta última condición se presenta en 31 a 51 % de las series. Pueden expresar un crecimiento subseroso y producir grandes masas exogástricas que se ulceran y se necrosan, perforándose hacia la cavidad abdominal. La mayoría de las neoplasias son exogástricas o pedunculadas, con un tamaño variable de 4 hasta 40 cm de diámetro, 20% son mayores de 10 cm. Estos tumores rara vez comprometen a los ganglios linfáticos excepto por extensión directa, y ha sido reportada entre 3 y 38%. La expansión extraluminal es la forma más común de crecimiento por lo que los pacientes suelen permanecer asintomáticos en fase temprana. Se hacen clínicamente evidentes por hemorragia, obstrucción,

abdomen agudo por perforación y ocasionalmente por la presencia de una masa abdominal o pélvica.²¹

La edad de aparición es variable con un promedio de edad de 55 años, hasta en 86% de los casos se presentan en mayores de 41 años, no se ha observado un predominio de acuerdo al sexo. La duración de los síntomas previos al diagnóstico es generalmente prolongado. Los síntomas y signos son habitualmente inespecíficos y dependen en general del sitio anatómico y extensión del tumor. La saciedad temprana y dispepsia ocurren en tumores primarios del tracto digestivo superior, mientras tenesmo y alteración de los hábitos intestinales ocurren predominantemente en tumores colorrectales.²¹

Farrugia en la Mayo Clinic, en una serie de 87 pacientes, encuentra que el síntoma inicial más común fue el dolor abdominal, ocurriendo en 51% de los pacientes. Otros síntomas o signos frecuentes fueron melena (36%), pérdida de peso (16%), hematemésis (14%), masa abdominal (14%), fatiga (11%) y náusea y vómito (8%). La duración media de los síntomas previos al diagnóstico de leiomioma fue de 3.5 meses.²²

En la revisión efectuada por ReMine, señala que el síntoma más significativo es el sangrado, ocurriendo en más de la mitad de los casos. La pérdida sanguínea puede ser masiva con hematemésis y melena, lo cual ocurre en pocos casos, o puede ser crónica, recurrente y escasa en cantidad. Los pacientes presentan por consiguiente grados significativos de anemia. En forma similar sintomatología ácido-péptica ocurren en la mayoría de los pacientes, el dolor puede ser cólico, intermitente o persistente. Este dolor se localiza principalmente en epigastrio y no suele ser diagnóstico. Ocasionalmente, se encuentra una gran masa al momento de la exploración física.²³

A pesar de la naturaleza inespecífica de los síntomas y signos físicos, éstos pueden conducir a la realización de procedimientos radiológicos y endoscópicos proporcionando información preoperatoria valiosa. La tomografía computarizada de abdomen puede definir la extensión, tamaño y relaciones anatómicas del tumor. En la serie de Conlon del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, la tomografía demostró la masa tumoral en 32 de 33 pacientes. La imagen tridimensional proporcionada por la resonancia magnética nuclear aunque ha llegado a ser el método de estadificación de elección en sarcomas de las extremidades, debido a las dificultades técnicas ha tenido poca aplicación en sarcomas intrabdominales.¹⁹

Los tumores del músculo liso del esófago y estómago pueden ser evidenciados con cierta facilidad por endoscopia y estudio radiológico de contraste, mientras que aquellos de intestino delgado son difíciles de diagnosticar. La tomografía computarizada es muy útil para evaluar las características primarias y patrones secundarios de difusión de los tumores, aunque la apariencia tomográfica de los leiomiomas no es específica. Los hallazgos cuando se presentan sugieren considerar el diagnóstico.²⁴

El estudio radiológico de doble contraste muestra defectos de llenado en tumores gástricos hasta en 80% de los casos, en 15% se manifiesta el signo radiológico denominado "ojo de buey" caracterizado por ulceración central sobre un defecto de llenado. La endoscopia digestiva es útil para valorar la localización y alojamiento intramural de los tumores. Las biopsias y citología endoscópicas tienen una sensibilidad y especificidad muy bajas. Se observan lesiones submucosas con mucosa intacta, protrusión lisa conocida como "signo de Schindler", o con ulceraciones pequeñas que sangran.²⁰

El ultrasonido endoscópico es el método diagnóstico más eficaz para determinar el tamaño, localización y origen de los tumores submucosos. De la localización del tumor en una estructura de cinco capas observada en la imagen del ultrasonido endoscópico es posible en ocasiones predecir su naturaleza histológica.²⁵

Los leiomiomas malignos se distinguen de su contraparte benigna, los leiomiomas, principalmente por el número de mitosis, pero también factores como atipia nuclear, celularidad, presencia de necrosis y tamaño de la lesión tienen relevancia. Kempson y Ranshod examinaron algunos detalles de los tumores sarcomatosos intentando predecir su comportamiento clínico, encontraron que 60% de las lesiones con un diámetro mayor de 10 cm fueron malignas. Otros autores han encontrado que el tamaño tumoral inicial es una variable independiente para potencial metastásico y supervivencia, sin embargo el tamaño es inconsistente para ser tomado como criterio clínico de malignidad.²¹

En la revisión hecha por Litch encuentra atipia celular marcada solo en 15% de tumores malignos, casi siempre asociada a un número alto de mitosis, mientras que 74% de las lesiones benignas no tienen atipia. Además encuentra que todos los tumores con 5 o más mitosis en 10 campos a seco fuerte fueron malignos, pero 30% de las lesiones malignas tuvieron de 0 a 4 mitosis. Identifica necrosis en solo 5% de tumores benignos.¹⁵

Se han diseñado diferentes sistemas de estadificación del tumor para predecir la supervivencia en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal. Carson y cols. en una serie de 32 pacientes hacen una

comparación de 4 sistemas de estadificación: grado del tumor, extensión del tumor, TNM y el sistema de Shiu. De éstos solo el grado del tumor tuvo valor pronóstico significativo. El sistema TNM y el método de Shiu mostraron significancia solo en tumores en estadio I.²⁶

Para determinar el comportamiento clínico y malignidad, Evans evaluó histológicamente los leiomiomas incluyendo actividad mitótica, celularidad, pleomorfismo nuclear, forma celular y necrosis tumoral, encontrando que la actividad mitótica fué el único parámetro histológico con significado pronóstico y recomienda la división en tumores de alto y bajo grado en base al número de figuras mitóticas encontradas en diez campos de alto poder: bajo grado, de cero a nueve mitosis y; de alto grado, diez o más mitosis. La sobrevida media en pacientes con leiomiomas de alto grado es de 25 meses y de 98 meses para aquellos con leiomiomas de bajo grado.¹⁴

Clive y cols. en un estudio de 53 casos de leiomiomas gástricos tratados en la clínica Mayo en un período de 25 años encontró que los tres factores pronósticos más importantes después de la resección curativa fueron: extensión local del tumor, tamaño tumoral y grado histopatológico. La adición de linfadenectomía y ampliación de márgenes libres de tumor por gastrectomía radical no mejoran la sobrevida en relación a la resección local conservadora.²⁷

Bedikan ha definido tres factores pronósticos para leiomiomas del estómago que afectan adversamente el intervalo libre de enfermedad y la sobrevida después de cirugía curativa: (1) tumor de 8 cm o más de diámetro, (2) extensión a la serosa, y (3) bajo grado de diferenciación.²⁸

La sobrevida en general a 3 años es de 35% para todos los pacientes con leiomiomas gástricos, y de 58% para aquellos sometidos a resección curativa.²⁹

Shiu y cols. en un estudio retrospectivo de 41 pacientes tratados en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center reporta una sobrevida a 5 y 10 años de 56% y 43% respectivamente sin diferencia entre leiomiomas y leiomioblastomas malignos. La sobrevida a 5 años fué de 100% en pacientes con tumores menores de 5 cm, de 67% en caso de tamaño tumoral de más de 5 cm y de 0% cuando el tumor involucró órganos adyacentes.³⁰

La resección completa es la extirpación de todo el tumor al momento de la cirugía, resecciones incompletas implican que permanece tumor residual después de la cirugía, implantes peritoneales o metástasis hepática. Una resección de 1 a 2 cm del margen del tumor es una resección en cuña, y una resección de un segmento del estómago, intestino, colon o recto es una resección segmentaria. La extensión de la enfermedad es determinada al momento de la cirugía. Lesiones localizadas son aquellas que están confinadas al órgano primario de origen; lesiones avanzadas son tumores que involucran órganos adyacentes o metástasis al hígado o a la cavidad peritoneal. Las lesiones benignas pueden ser tratadas quirúrgicamente con resecciones conservadoras. Los tumores de más de 10 cm requieren resección amplia o segmentectomía debido a que la posibilidad de que se trate de una neoplasia maligna es muy alta. Para tumores de menos de 10 cm la resección en cuña es adecuada. Una lesión sugestiva de malignidad siempre debe tratarse con resección amplia, con márgenes microscópicamente negativos o cirugía radical tal como gastrectomía o resección abdominoperineal.³¹

Los tumores de un gran tamaño particularmente aquellos adyacentes al cardias o al píloro generalmente no pueden ser manejados por gastrectomía en cuña, la cual puede condicionar a un menor margen o a obstruir el paso del alimento. Para estos tumores la gastrectomía parcial resecaando el segmento involucrado puede ser necesario. La gastrectomía total sólo debe emplearse en casos de tumor masivo que involucre casi la totalidad del estómago. El mantener un reservorio gástrico razonable y evitar una gastrectomía total o casi total puede asegurar una rápida recuperación postoperatoria y minimiza las consecuencias gastrointestinales, nutricionales y metabólicas de la resección gástrica extensa. Los tumores que invaden organos adyacentes deben ser manejados con resección en "bloque" de las estructuras involucradas (gastrectomía extendida).³²

Eng-hen considera que el tipo de cirugía es el determinante más importante en la sobrevida del paciente con leiomiomas gastrointestinales. La cirugía sigue siendo la modalidad terapéutica primaria y la extirpación de toda la lesión sin ruptura o derrame del tumor en la cavidad debe ser el objetivo del tratamiento. En pacientes con enfermedad localmente avanzada debe efectuarse resección de implantes peritoneales u organos adyacentes involucrados por el tumor primario. A pesar de la cirugía curativa muchos de los pacientes desarrollan enfermedad recurrente por lo que se requiere de la investigación de modalidades adyuvantes que puedan tener impacto en la sobrevida.³³

De acuerdo a los resultados obtenidos en una serie de 99 pacientes con tumores de musculo liso tratados con resección en cuña, Katai sugiere que ésta debe intentarse en todos los casos, por tres razones: primero, los estudios han demostrado que las metástasis ganglionares son raras y que el sitio más frecuente de recurrencia es la cavidad peritoneal y el hígado. Segundo, estudios previos han

demostrado un pronóstico muy pobre en pacientes con afección ganglionar. Tercero, la mortalidad operatoria en una gastrectomía total es de 1-5%, la cual es más alta que la frecuencia de metástasis ganglionar.³⁴

La recurrencia local en el peritoneo o retroperitoneo es el patrón predominante de fracaso después de la resección quirúrgica completa en leiomiomas gastrointestinales. Los pacientes con tumores de alto grado, resecciones incompletas, ruptura del tumor durante la cirugía son factores de alto riesgo para la recurrencia y están asociados con un pobre resultado clínico. El intervalo de recurrencia es de 18 meses a 2 años. El 50% de los pacientes presenta metástasis hepáticas como sitio primario de recurrencia. El patrón es diferente al observado en otros sarcomas de tejidos blandos en los cuales las metástasis pulmonares son predominantes, lo cual indica que el sitio de origen resulta en diferentes comportamientos biológicos a pesar de características histológicas similares.¹⁷

La respuesta de los sarcomas viscerales a la quimioterapia ha sido reportada entre 12 y 43%. La serie prospectiva aleatorizada de Akwari y cols., compara la doxorubicina y dacarbacina con una frecuencia de respuesta de solo 7%. En forma similar la ifosfamida ha tenido pobres resultados en pacientes con leiomiomas. Los resultados de la quimioterapia basada en doxorubicina no han tenido impacto en la supervivencia en la mayoría de las series publicadas.³⁵

La experiencia con sarcomas de las extremidades ha sugerido que la radioterapia puede tener un beneficio potencial en el control local de la enfermedad, sin embargo debido a la toxicidad relacionada a la dosis se ha limitado su uso en la cavidad abdominal. La radioterapia intraoperatoria y

braquiterapia han sido empleadas para reducir la toxicidad visceral y neural mientras se proporciona una dosis de radiación suficiente al lecho tumoral, pero su utilidad real en el tratamiento de sarcomas malignos del tracto gastrointestinal no ha sido probada.³⁵

Los LEIOMIOBLASTOMAS fueron descritos inicialmente por Martin en 1960 como tumores de la pared gástrica caracterizados por células redondeadas o poligonales que frecuentemente presentan una zona clara o vacuola perinuclear. Stout en 1962 publicó una serie de 69 casos, los denominó "leiomioblastomas bizarros" y estableció su origen a partir de músculo liso. Los leiomioblastomas se presentan predominantemente en la pared del estómago, pero pueden originarse en cualquier sitio del tracto gastrointestinal, útero y otros sitios.³⁶ Un número significativo de pacientes se encuentran asintomáticos cuando el tumor es descubierto durante un examen físico de rutina, sin embargo la mayoría son sintomáticos. Los pacientes se presentan con sangrado gastrointestinal superior, otros refieren dolor epigástrico sugestivo de enfermedad acidopéptica. El promedio de edad de los pacientes es entre 55-58 años, siendo 86% mayores de 45 años. El paciente más joven reportado en la literatura tenía 7 años y el más viejo 91 años. El sexo masculino predomina con una relación que varía de 1.3/1.0 a 2.4/1.0 en diferentes series. Una gran variedad de técnicas radiológicas, endoscópicas e histológicas han sido empleadas en el diagnóstico. Los hallazgos en la serie gastroduodenal son similares a cualquier tumor intramural: hay un defecto de llenado, liso y bien definido. El examen endoscópico del estómago puede ser de utilidad, generalmente se ve una protrusión submucosa con mucosa lisa, dato conocido como *signo de Schindler*. La peristalsis normal y la ausencia de rigidez de la pared permiten diferenciar los tumores del estroma gastrointestinal de los adenocarcinomas, que son las neoplasias más comunes. Sin embargo, la

umbilicación con ulceración central, es más característica de los leiomioblastomas.^{37,38}

La mayoría de los tumores son intramurales y tienden a crecer hacia el lumen. Los menos frecuentes son los exogástricos o pediculados; son múltiples en 2.3 a 7% de los casos. Se ulceran 30 a 50% de los casos en el lumen gástrico. Su tamaño varía de 0.4 a 35 cm, siendo 20% mayores de 10.0 cm. El 90% ocurren en el antro o cuerpo del estómago. La enfermedad metastásica es reportada en 15% de los pacientes y típicamente involucra hígado, epiplón y superficie peritoneal. Las metástasis a ganglios linfáticos y a distancia son infrecuentes.³⁹

En 1982, Shiu y cols. crearon un sistema de estadificación histopatológico para estos tumores, basado en hiper celularidad, anormalidades nucleares y número de mitosis, definiendo grupos de alto y bajo grado tanto para leiomiomas verdaderos como para leiomiomas epitelioides; reporta una sobrevida a 5 años de 81% para tumores de bajo grado y 32% para tumores de alto grado. Cuando se combina la estadificación anterior con el tamaño del tumor en presencia de invasión tumoral, se obtienen categorías muy útiles para el pronóstico. Los pacientes en estadio 0, con ausencia de factores desfavorables tienen una sobrevida a 5 años de 100%; en estadio I, con un factor de riesgo tienen una sobrevida de 77%, en tanto los de estadio II con presencia de dos factores adversos tienen una sobrevida de solo 19% a 5 años.³⁰

La resección quirúrgica sigue siendo la principal forma de tratamiento para leiomiomas epitelioides. No es recomendable la simple enucleación debido a que este tipo de lesiones son infiltrativas y realmente no poseen una cápsula verdadera, tienden a recurrir cuando se tratan con enucleación. Estudios retrospectivos indican que no hay correlación entre la extensión de la resección quirúrgica y la sobrevida. La resección más conservadora por medio de la cual el tumor es completamente

removido parece dar resultados satisfactorios. Así, la resección curativa requiere únicamente márgenes libres de tumor. La radioterapia y la quimioterapia, no han demostrado beneficio real.³⁷

Los TUMORES DE NERVIOS AUTONOMOS GASTROINTESTINALES, tumores del plexo mientérico, plexosarcomas, plexomas o GANs son neoplasia de células fusiformes que surgen en el tracto gastrointestinal con características ultraestructurales del sistema nervioso autónomo entérico. Pueden originarse a nivel del plexo de Meissner o de Auerbach. Por inmunohistoquímica, marcadores neurales o neuroendócrinos tales como neurofilamentos, cromogranina y sinaptofisina generalmente se encuentran ausentes y los únicos marcadores consistentemente positivos han sido la proteína S-100 y la enolasa específica de neuronas. Se considera en general que tienen un comportamiento maligno.⁴⁰

Los tumores neurogénicos del tracto gastrointestinal son extremadamente raros. Originalmente fueron clasificados en dos grupos, en base a características histológicas encontradas en microscopía de luz.

Tumores originados en la vaina de nervios periféricos (schwanomas o neurofibromas) y aquellos originados en el sistema simpático o cromafin (neuroblastomas, ganglioneuromas o paragangliomas).

Un tercer grupo ha sido reportado, originado a partir de nervios autonómicos entéricos.

Walker y Dvorak, describen tres casos de tumores de células fusiformes que surgen del tracto gastrointestinal, con características ultraestructurales del sistema nervioso autonómico. Estas características incluyen la presencia de gránulos de cápsula densa secretados por el aparato de Golgi, distribuidas en forma difusa en la citoplasma de la célula tumoral, en la superficie interna de la membrana celular y dentro de estructuras semejantes a axones. No encuentran datos diagnósticos de células musculares, células de Schwann o fibroblastos. Sugieren su origen a partir del plexo nervioso autónomo y los denominan "*tumores de nervios autonómicos gastrointestinales*".⁴¹

Lauwers afirma que los tumores del plexo mientérico no pueden ser diferenciados de otros GIST por microscopía de luz y su reconocimiento requiere microscopía electrónica. Las características ultraestructurales incluyen: (1) procesos citoplásmicos similares a axones que contienen filamentos intermedios, microtúbulos y gránulos de cápsula densa; (2) estructuras parecidas a sinapsis con gránulos de cápsula densa y vaciamiento de vesículas; y (3) ausencia de diferenciación miogénica.⁴²

Los TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL INDIFERENCIADOS son neoplasias originadas en la pared del tracto digestivo que no tienen diferenciación hacia un tipo celular específico aún con estudios exhaustivos de inmunohistoquímica y microscopía electrónica. Algunos autores emplean el término GIST en un sentido más restringido a este grupo particular.⁴³

La gran mayoría parecen estar compuestos por proliferación de células estromales relativamente indiferenciadas con capacidad limitada o imperfecta de diferenciación miogénica. Suster describe nueve casos que presentan variantes morfológicas diferentes de tumores del estroma gastrointestinal miogénicos, caracterizados por un inusual fondo estromal mixoide prominente, con algunos detalles de neoplasia neural pero sin datos inmunohistoquímicos o ultraestructurales de diferenciación neuronal autónoma ni periférica. En general, suelen tener un comportamiento maligno.⁵

Los objetivos de nuestra investigación fueron: conocer la frecuencia de *TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL* en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI. Describir los datos clínicos, abordaje diagnóstico y quirúrgico de los pacientes; y clasificar los tumores en base a microscopía de luz e inmunohistoquímica.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

DISEÑO METODOLOGICO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor del estroma gastrointestinal manejados en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del CMN siglo XXI de enero de 1988 a diciembre de 1997.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES SEGÚN LA METODOLOGIA

VARIABLE INDEPENDIENTE

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

Grupo bien definido de lesiones neoplásicas que surgen de la pared muscular del tracto gastrointestinal con una marcada variabilidad en su patrón de diferenciación y comportamiento tumoral.

VARIABLES DEPENDIENTES

Frecuencia de los Tumores del estroma gastrointestinal

Características clínicas de los pacientes

Abordaje diagnóstico y terapéutico

Clasificación inmunohistoquímica

El tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal es esencialmente quirúrgico y consiste en la resección del tumor, el cual puede variar desde una resección en cuña hasta una resección radical con órganos adyacentes involucrados.

SELECCION DE LA MUESTRA

Se usó un muestreo por conveniencia

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudiaron 20 pacientes con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal, los cuales representan en general entre el 1 y 5% de las neoplasias primarias de tubo digestivo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes adultos de cualquier sexo y edad

Con reporte histopatológico de leiomioma, leiomiosarcoma, leiomioblastoma, plexosarcoma, tumor mixto y tumor indiferenciado del tracto gastrointestinal

Atendidos por el servicio de Cirugía Gastrointestinal del Hospital de Especialidades del CMN siglo XXI

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes en los cuales el diagnóstico no se confirmó en el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con información incompleta en el expediente

PROCEDIMIENTOS

Después de contar con la aprobación del Comité local de investigación del hospital, se revisó el archivo del Servicio de Cirugía Gastrointestinal del Hospital de Especialidades del CMN siglo XXI para identificar a los pacientes con diagnóstico presuncional o definitivo de tumor del estroma gastrointestinal. Se recolectaron los datos relacionados al cuadro clínico, estudios diagnósticos, tratamiento quirúrgico, evolución postoperatoria y reporte histopatológico de los pacientes seleccionados. Del archivo de Anatomía Patológica se obtuvo el material histológico de las piezas quirúrgicas de los pacientes, se realizó revisión de las laminillas y nuevos cortes histológicos para estudios de inmunohistoquímica. Se efectuó nuevo análisis en base a resultados obtenidos de microscopía de luz e inmunohistoquímica.

ANALISIS ESTADISTICO

En las variables cualitativas nominales u ordinales se calculó la frecuencia absoluta y porcentaje. En las variables cuantitativas se estimó promedio y desviación estándar o bien mediana con percentiles según fuera el tipo de distribución que siguieran los datos. Para establecer las diferencias se utilizó prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se consideró que había significancia estadística cuando el valor de p fue menor a 0.05.

Además se realizó una comparación entre los grupos a través de la prueba t de student. Para medir la fuerza de asociación de algunas variables con la mortalidad se estimó el riesgo relativo, con su respectivo intervalo de confianza al 95 %.

CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo a lo que norman la Ley general de salud y la Declaración de Helsinki, se solicitó autorización del Comité local de Investigación del hospital, en vista de se revisaron los expediente clínicos no fue necesario solicitar carta de consentimiento informado.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

RECURSOS HUMANOS

Los autores del estudio, médicos del servicio de Cirugía Gastrointestinal y Patología, así como personal técnico del archivo clínico del Hospital.

RECURSOS MATERIALES

Marcadores de inmunohistoquímica para el procesamiento de material histológico en el departamento de Anatomía patológica.

RESULTADOS

De un total de 339 pacientes con neoplasias primarias del tracto digestivo, 26 (7.6%) correspondieron a esófago, 163 (48%) a estómago, 12 (3.5%) a intestino delgado y 138 (40.7%) a colon y recto. Se presentaron 20 casos de Tumores del Estroma Gastrointestinal, diagnosticados histológicamente, representando 5.87% del total de neoplasias del tracto digestivo. De estos 1 se localizó en esófago, 12 en estómago, 15 en intestino delgado y 2 en colon y recto. Los Tumores del Estroma de Intestino delgado ocuparon la proporción más alta en relación al órgano con 44.66% y los de colon y recto, la más baja con 1.44%.

La edad promedio de los pacientes fue de 60.7 ± 16.5 años (rango 30-88), de los cuales 10 fueron del sexo femenino y 10 del sexo masculino (relación 1:1). Los datos clínicos más importantes al ingreso fueron: melena y dolor abdominal en 11 pacientes (58%), palidez de tegumentos en 10 (53%), masa abdominal en 9 (47%), anorexia en 7 (37%), pérdida de peso en 6 (32%) y hematemésis en 4 (21%). Se realizó tomografía computarizada de abdomen a 17 de los 20 pacientes (85%), demostrándose tumor en todos; sin embargo, en 5 casos el tumor no correspondió al órgano sospechado por tomografía. De los 12 pacientes con tumores gástricos, se les practicó serie esófago-gástrica a 10, los hallazgos fueron: imagen de defecto de llenado en 3, defecto de llenado con ulceración central (signo del "ojo de buey") en 2, rigidez de la pared en 3 y fue normal en dos casos. Se realizó endoscopia a nueve pacientes logrando identificar una lesión sugestiva de neoplasia de la pared gástrica en seis casos: en 4 se encontró una lesión submucosa, lisa y protruyente (signo de Schindler); y en dos una lesión submucosa con ulceración. En los 6 pacientes

sometidos a endoscopia se tomaron biopsias, solo en dos casos se logro establecer el diagnostico histologico.

El tamaño tumoral promedio fue de 10.94 ± 6.79 cm (rango de 4-30); siendo de 5.0, 12.29, 9.86 y 10.5 cms en tumores de esofago, estomago, intestino delgado y, colon-recto respectivamente. En los tumores benignos el tamaño promedio de los tumores fue de 6.32 ± 2.08 cm y de 13.42 ± 7.20 cm en los tumores malignos. Los pacientes con tumores mayores de 10 cm tuvieron un mayor riesgo relativo de mortalidad en comparación con aquellos con tumores menores de 10 cms (RR= 3.21 [IC 95% 0.87-11.9]), con prueba exacta de Fisher alcanzó significancia estadística ($p=0.04$).

Se encontró el tumor confinado al órgano de origen en 80% de los casos. En cuatro casos el tumor involucraba estructuras adyacentes. No se observó diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad al comparar los tumores con involucración o no a organos vecinos ($p=0.4$). Se identificaron metástasis ganglionares en cinco casos (25%) y líquido de ascitis en 2 (19%). La presencia de metástasis ganglionares tampoco tuvo impacto en la mortalidad ($p=0.62$).

Se realizó estudio de inmunohistoquímica con marcadores para actina, desmina, proteína S-100 y enolasa específica de neuronas a 11 piezas quirúrgicas, las cuales inicialmente se habían reportando como leiomiomas ($n=8$), tumores del estroma gastrointestinal ($n=2$) y leiomioma ($n=1$). Se encontraron 7 tumores con diferenciación hacia músculo liso, dos a elementos neurales y dos con diferenciación mixta. Se observó que los tumores con diferenciación hacia músculo liso presentaron un riesgo relativo de mortalidad significativamente mayor que el resto de los tumores (RR=4.0 [IC 95% 0.73-21.84], $p=0.04$).

Se identificó necrosis solo en dos tumores de origen muscular y en uno de origen neural. La mortalidad no fue afectada significativamente en pacientes con necrosis tumoral ($p=0.5$). El número de mitosis encontradas fluctuó entre 1 y 3 por 50 campos a seco fuerte. El 82% de los tumores fueron catalogados como de bajo grado (9/11). El grado histológico no afectó la mortalidad al comparar los grupos de alto y bajo grado ($p=0.66$).

De acuerdo a las características macro y microscópicas 5 tumores fueron reportados como malignos y 6 probablemente malignos.

Todos los pacientes fueron operados en forma semielectiva. Se realizó procedimiento resectivo de acuerdo al criterio del cirujano tratante, tomando en cuenta sitio, tamaño, estructuras adyacentes involucradas y condiciones del paciente, excepto en un caso, el cual se consideró tumor irreseccable y únicamente se tomó biopsia. Se efectuó enucleación en dos pacientes, resección en cuña en 2 casos, resección segmentaria en 7 casos, resección amplia en 5 casos y resección extendida en tres casos. La extensión del procedimiento quirúrgico resectivo (limitado vs radical) no influyó en la mortalidad a largo plazo ($p=0.6$).

La morbilidad postoperatoria fue de 25% (5 pacientes). Las complicaciones fueron: atelectasias pulmonares en tres pacientes, dehiscencia de anastomosis y sepsis abdominal en dos pacientes, neumonía y enfermedad vascular cerebral en 1 paciente.

La estancia hospitalaria fue de 17.6 ± 16.71 días (rango 6-62). Ningún paciente murió en los

primeros 30 días postoperatorios, sin embargo 2 pacientes fallecieron al 48vo y 56vo día posterior a la cirugía. Fueron perdidos en el seguimiento 4 pacientes.

La sobrevida global a 1 año fué de 62.5%; 50% en caso de tumores malignos y 100% en caso de tumores benignos). El riesgo relativo de mortalidad fue mayor en pacientes con tumores malignos (RR=3.6), sin embargo no alcanzó significancia estadística ($p=0.12$).

Al concluir el estudio (diciembre 1997), 9 pacientes se encontraban vivos (sobrevida de 42%), con un tiempo de seguimiento de 35.31 ± 36.62 meses (rango 2-108).

DISCUSION

Los Tumores del estroma gastrointestinal son neoplasias mesenquimatosas originadas en células localizadas en la pared de los organos que constituyen el tracto digestivo. Tradicionalmente han sido denominados como leiomiomas o leiomiosarcomas cuando son predominante o completamente compuestos de células fusiformes y como leiomioblastomas, leiomiomas epitelioides o leiomiosarcomas epitelioides cuando están constituidos de células epitelioides. La línea de diferenciación ha sido controversial, puede ser hacia músculo liso, elementos neurales, mixta o indiferenciada. El término tumores del estroma gastrointestinal fue propuesto para incluir a todos estos tumores y poder entender sus características fenotípicas y comportamiento clínico. El advenimiento de inmunohistoquímica, citometría de flujo, análisis de imagen y marcadores de proliferación y microscopía electrónica ha generado numerosos estudios a fin de determinar su origen celular. La mayoría de los casos presentan características parciales o incompletas de diferenciación muscular, mientras en otros casos muestran evidencia de diferenciación neural, neuronal o muscular combinados y algunos ausencia de diferenciación hacia un tipo celular específico.

La edad de aparición de los sarcomas gastrointestinales es variable con un promedio de edad de 55 años y no se ha observado un predominio de acuerdo al sexo. En nuestro estudio la edad promedio de los pacientes fue de 57.8 años, de los cuales 10 fueron del sexo femenino y 10 del sexo masculino.

Conlon encuentra una frecuencia de 0.1 a 3 % de tumores mesenquimatosos entre las neoplasias malignas primarias del tubo digestivo, siendo el estómago el sitio más frecuentemente afectado (45-50%), seguido por el intestino delgado (30-35 %), colon y recto (12-15 %) y esófago (5 %).

En nuestra serie encontramos que los tumores del estroma gastrointestinal representaron 5.87 % del total de neoplasias primarias del tracto digestivo, 60 % correspondieron a estómago, 25 % a intestino delgado, 10 % a colon y recto y 5 % a esófago. Nuestros resultados son equiparables a los reportados en la literatura mundial.

Los síntomas y signos son habitualmente inespecíficos y dependen en general del sitio anatómico y extensión del tumor. Farrugia en la Clínica Mayo, en una serie de 87 pacientes con Leiomiomas encuentra que el síntoma inicial más común fue el dolor abdominal en 51 % de los pacientes. Otros signos y síntomas frecuentes fueron: melena (36 %), pérdida de peso (16 %), hematemésis (14 %), masa abdominal (14 %), fatiga (11 %) y náusea y vómito (8 %). Por su parte ReMine señala que el síntoma más significativo es el sangrado en más de la mitad de los casos. La duración media de los síntomas previos al diagnóstico es de 3 a 5 meses. Los datos clínicos más importantes en nuestro estudio fueron: melena y dolor abdominal en 58 %, palidez de tegumentos en 53 %, masa abdominal en 47 %, anorexia en 37 %, pérdida de peso en 32 % y hematemésis en 21 %.

A pesar de la naturaleza inespecífica de signos y síntomas, éstos pueden conducir a la realización de procedimientos radiológicos y endoscópicos proporcionando información valiosa. La tomografía computada puede definir la extensión, tamaño y relaciones anatómicas del tumor. Los tumores del músculo liso del esófago y estómago pueden ser evidenciados por endoscopia y estudio radiológico de contraste, mientras que aquellos de intestino delgado son difíciles de diagnosticar. Las biopsias y citologías endoscópicas tienen una sensibilidad y especificidad muy bajas. El ultrasonido endoscópico es el método de diagnóstico más eficaz para determinar el tamaño, localización y origen de los tumores

submucosos. En nuestro estudio se logró el diagnóstico preoperatorio en menos de la tercera parte de los casos. La tomografía demostró la tumoración en los 17 casos en que fue realizada demostrando una masa heterogénea con áreas sólidas y quísticas combinadas, sin embargo en cinco casos el tumor no correspondió al órgano sospechado y fue reportado inicialmente como tumor dependiente de páncreas (3 casos), bazo (1 caso) y ovario (1 caso). Por endoscopia se identificó una lesión sugestiva de tumor del estroma gástrico en seis de nueve pacientes sometidos al procedimiento. El diagnóstico histológico se logró establecer preoperatoriamente en dos casos.

Los tumores del estroma gastrointestinal ocurren con una frecuencia tal que la mayoría de cirujanos generales, gastroenterólogos y patólogos llegan a enfrentarlos. Desde el punto de vista clínico el comportamiento es difícil de predecir. Para el patólogo distinguir entre maligno y benigno es problemático. La invasión de órganos adyacentes por el tumor primario indica que es maligno y el pronóstico pobre. El problema surge en predecir el comportamiento futuro en la mayoría de los tumores localizados al órgano de origen al momento de la cirugía. Muchos parámetros tanto clínicos como histológicos han demostrado ser de utilidad, estos incluyen tamaño del tumor, número de mitosis, tamaño celular, celularidad, pleomorfismo celular, atipia celular, pleomorfismo nuclear, hipercromatismo nuclear y necrosis tumoral. Se han creado gran variedad de escalas de graduación para valorar esos parámetros. En nuestro estudio el factor que tuvo mayor influencia en la mortalidad fue: el tamaño tumoral (riesgo relativo de 3.21, $p=0.04$). Ni el grado histológico ($p=0.66$), ni la presencia de necrosis tumoral ($p=0.5$) tuvieron impacto en la mortalidad.

Los tumores que presentan diferenciación hacia células musculares lisas constituyen la principal categoría de tumores del estroma gastrointestinal, se evidencian inmunohistoquímicamente por la expresión de actina y desmina. Los tumores con diferenciación hacia elementos neurales presentan positividad para marcadores neurales como son la proteína S-100 y la enolasa específica de neuronas. Los tumores mixtos se caracterizan por presentar positividad para marcadores musculares y neurales y los tumores indiferenciados por ser negativos para ambos marcadores. En la serie presentada, de los 11 especímenes quirúrgicos sometidos a estudio inmunohistoquímico: 7 presentaron diferenciación hacia músculo liso, 2 a elementos neurales y 2 con diferenciación mixta. Los pacientes con tumores que presentaron diferenciación hacia músculo liso tuvieron un riesgo de mortalidad mayor, en relación al resto de los pacientes.

La extensión de la enfermedad es determinada al momento de la cirugía. Las lesiones localizadas son aquellas que están confinadas al órgano primario de origen; las lesiones avanzadas son tumores que involucran órganos adyacentes o metástasis al hígado o a la cavidad peritoneal. Las lesiones benignas pueden ser tratadas quirúrgicamente con resecciones conservadoras. Marshall y Meissner recomiendan excisión local sólo si la lesión es pequeña y fácilmente enucleada ya que tumores de más de 10 cm requieren resección amplia o segmentectomía debido a la alta probabilidad de tratarse de una neoplasia maligna. Para tumores de menos de 10 cm la resección en cuña es adecuada teniendo en cuenta siempre que una lesión sugestiva de malignidad debe tratarse mediante resección amplia, con márgenes microscópicamente negativos. De los 20 casos incluidos en el presente estudio se encontró que 16 tumores estaban confinados al órgano de origen, lo cual representa 80% del total. Sólo cuatro tumores habían diseminado a estructuras vecinas, epiplón en los 4 casos, lóbulo hepático izquierdo en 2 casos y

colon transversal en un caso. El procedimiento quirúrgico consistió en enucleación en 2 pacientes, resección en cuña en 2, resección segmentaria en 8, resección amplia en 5 y resección extendida en 3. Una mayor extensión del procedimiento resectivo quirúrgico influyó negativamente en la morbilidad postoperatoria y no mejoró la supervivencia a largo plazo. Los pacientes tratados con procedimientos conservadores (enucleación, resección en cuña y resección segmentaria) presentaron 8.3 % de morbilidad y aquellos sometidos a procedimientos más radicales (resección amplia y resección extendida) tuvieron una morbilidad de 50 %.

CONCLUSIONES

Los tumores del estroma gastrointestinal representan 5 % del total de tumores primarios del tracto digestivo.

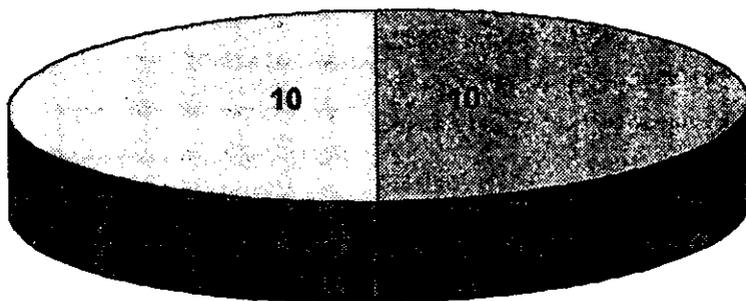
Se presentan con mayor frecuencia en adultos entre la quinta y sexta década de la vida.

Se manifiestan por sangrado de tubo digestivo, dolor o masa abdominal cuando el tumor ha alcanzado un tamaño cercano a 10 cm.

Los factores de mal pronóstico fueron: tamaño del tumor de más de 10 cm y diferenciación hacia músculo liso.

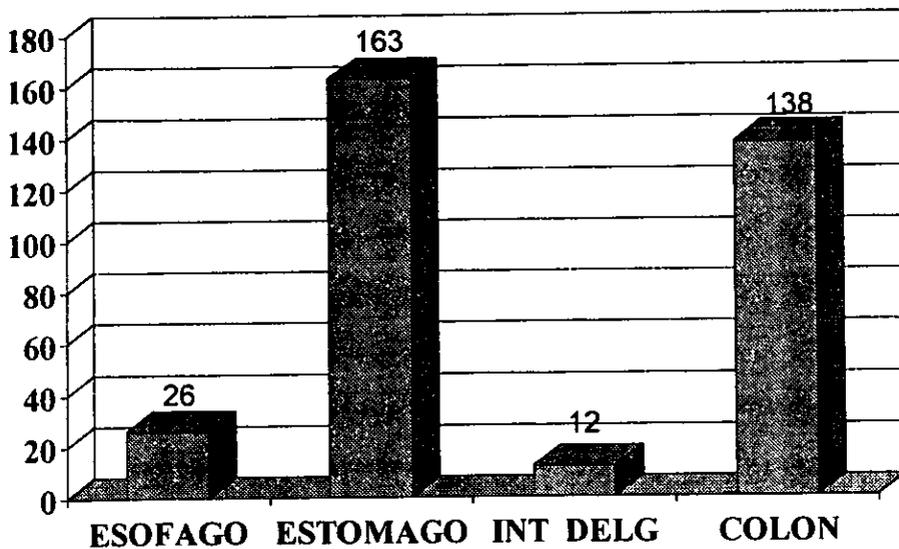
La resección radical incrementa la morbilidad postoperatoria y no mejora la sobrevida.

PACIENTES CON TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (1988-1997)

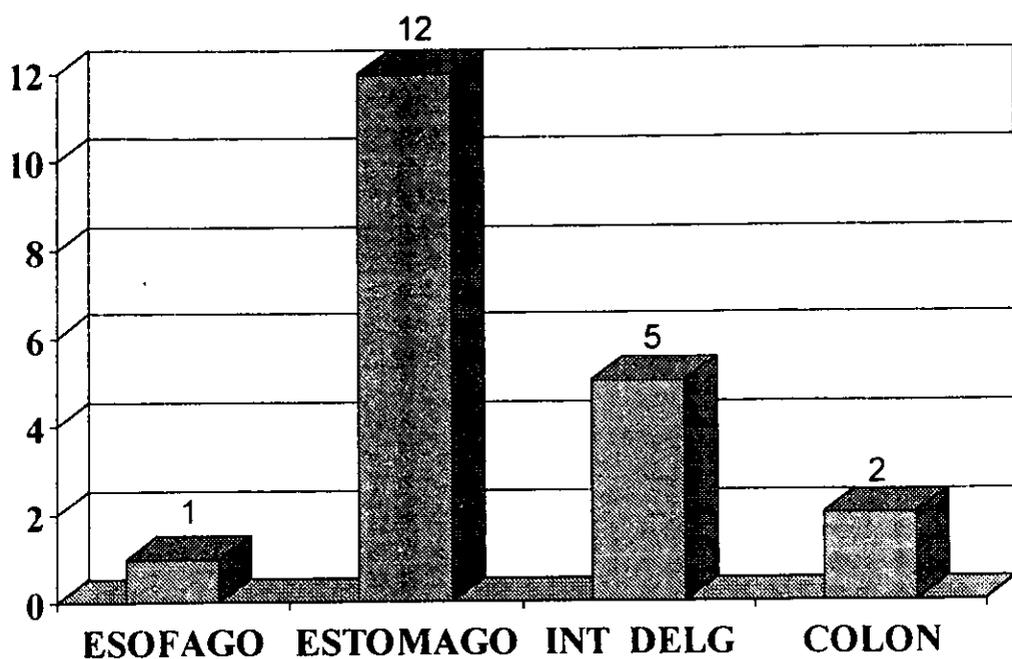


■ MASCULINO □ FEMENINO

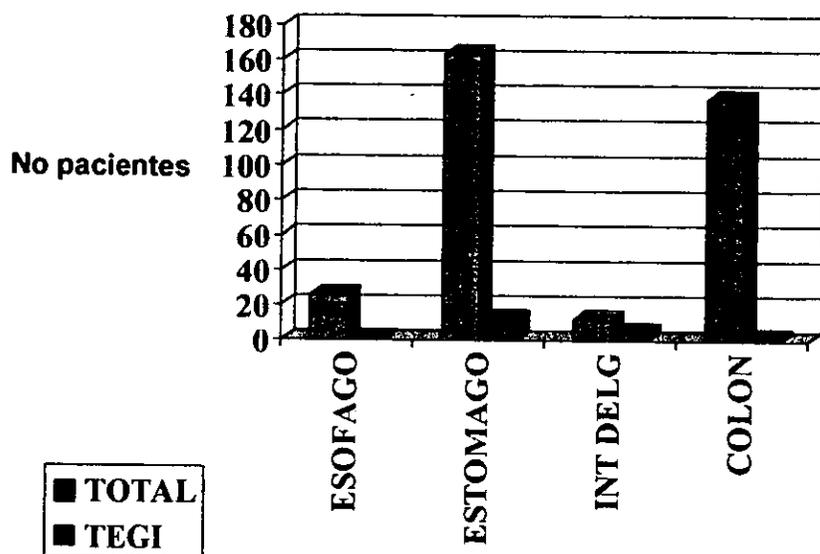
TOTAL DE PACIENTES CON NEOPLASIAS DEL TRACTO DIGESTIVO (1988-1997)



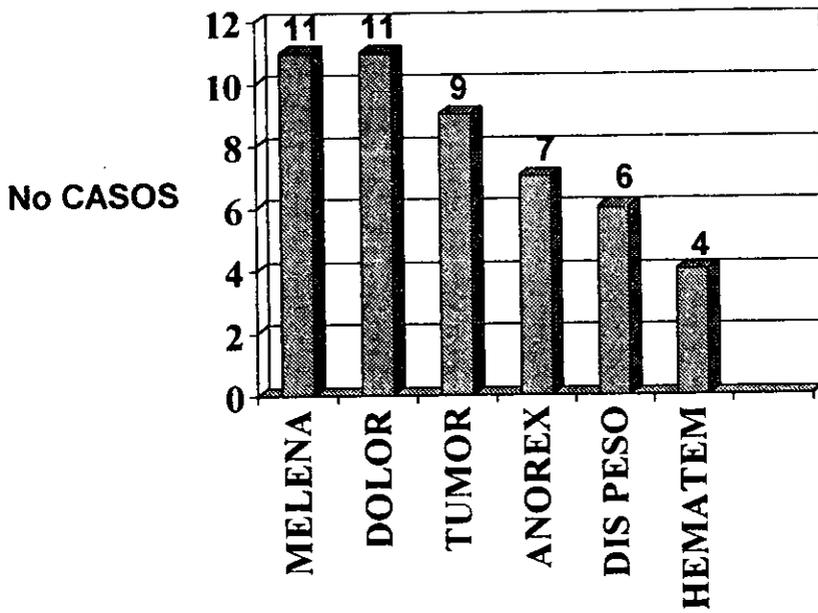
PACIENTES CON TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (1988-1997)



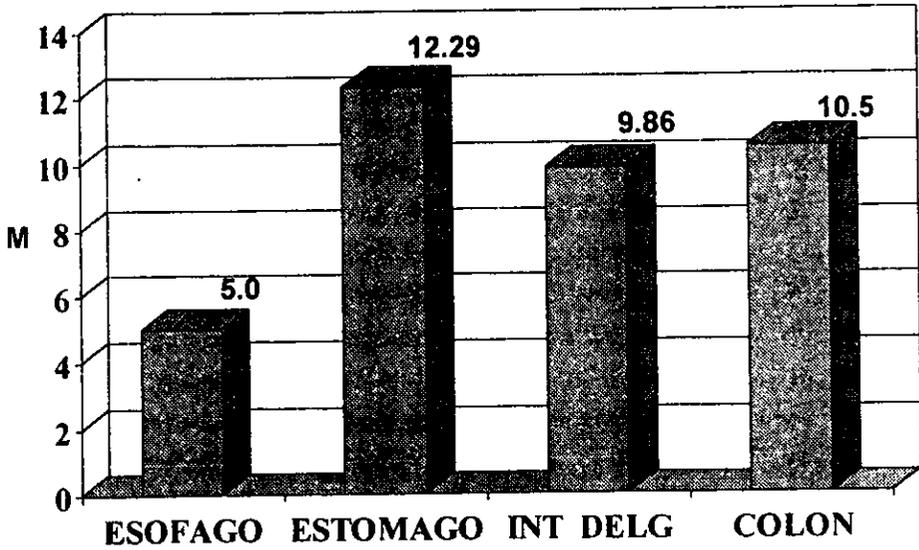
TOTAL DE PACIENTES CON NEOPLASIAS DEL TRACTO DIGESTIVO (1988-1997)



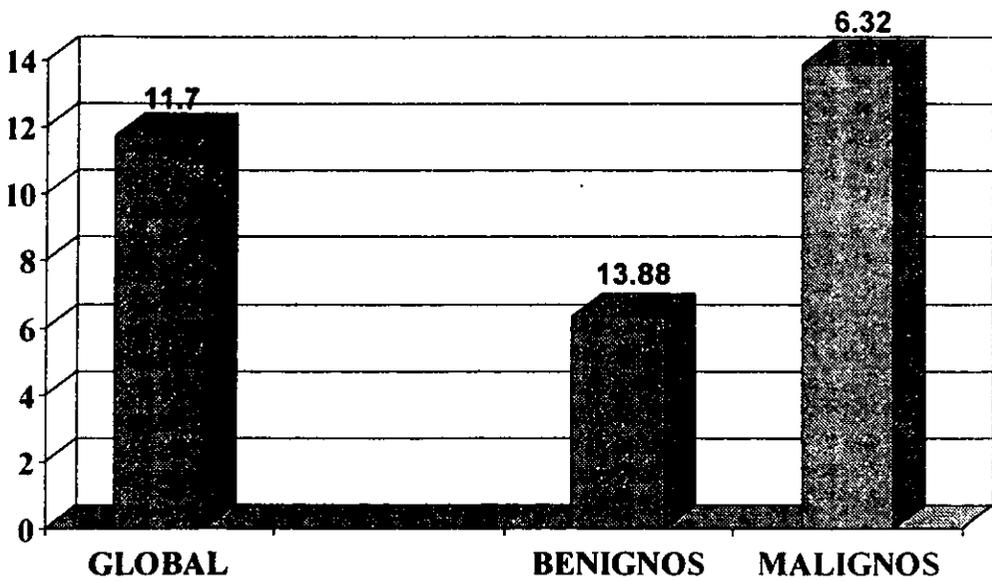
CUADRO CLINICO



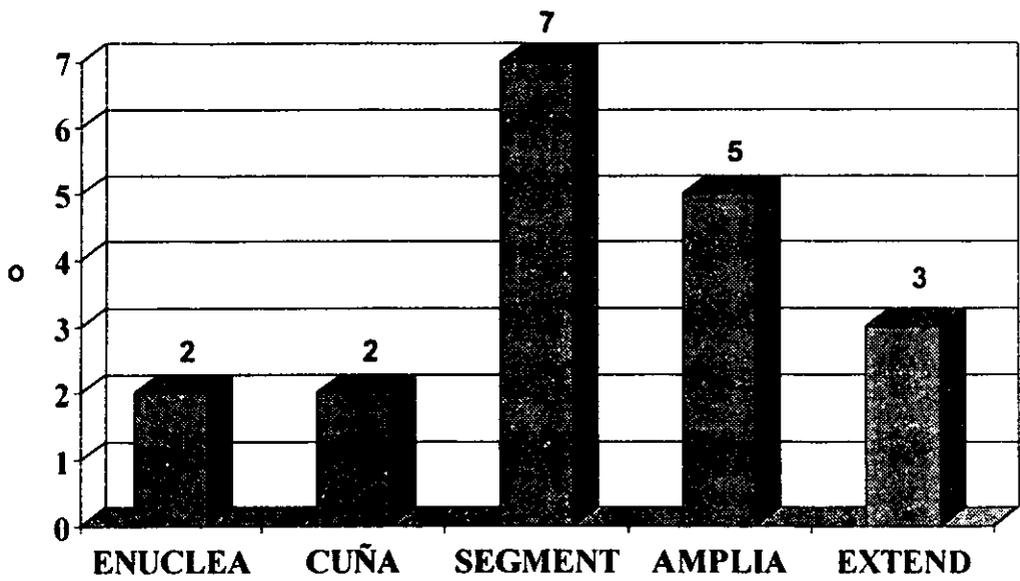
TAMAÑO TUMORAL



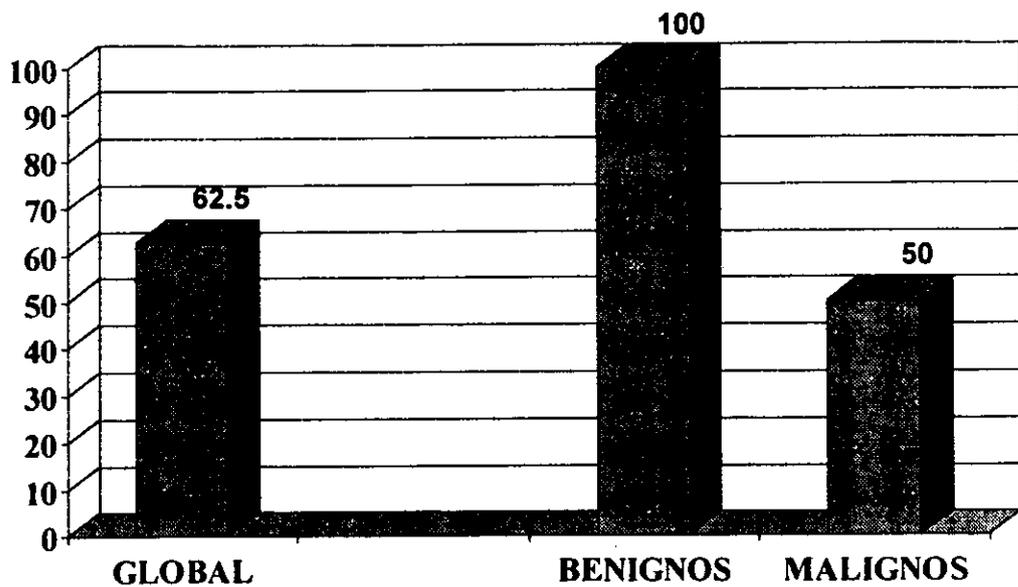
TAMAÑO TUMORAL



TRATAMIENTO QUIRURGICO



PORCENTAJE DE SOBREVIDA A UN AÑO



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Rosai J.** Ackerman's Surgical Pathology. Eighth ed., Mosby 1996
2. **Franquemont DW.** Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 41-7.
3. **Weiss RA, Mackay B.** Malignant smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: an ultrastructural study of 20 cases. *Ultrastruct Pathol* 1981; 2:231-40.
4. **Saul SH, Rast ML, Brooks JJ.** The immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors. Evidence supporting an origin from smooth muscle. *Am J Surg Pathol* 1987;11:464-73.
5. **Suster S, Sorace D, Moran CA.** Gastrointestinal stromal tumors with prominent myxoid matrix. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of nine cases of a distinctive morphologic variant of mesenchymal stromal tumor. *Am J Surg Pathol* 1995;19:59-70.
6. **Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Dainaru Y, Enjoji M.** A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 1992;69:947-55.
7. **Hurtlimann J, Gardiol D.** Gastrointestinal stromal tumors: an immunohistochemical study of 165 cases. *Histopathology* 1991;19:311-20.

8. **Tokunaga Y, Hata K, Nishitai R, Kaganoi J, Ohsumi K, Tanka T.** Gastric stromal tumor stained with CD34 and infected with *Helicobacter pylori*. *Surgery* 1998;124(1):106-8.
9. **Cooper PN, Quirke P, Hardy GJ, Dixon MF.** A flow cytometric, clinical, and histological study of stromal neoplasms of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1992;16(2):163-70.
10. **Chou FF, Eng HL, Sheen SM.** Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: Analysis of prognostic factors. *Surgery* 1996;119(2):171-7.
11. **Tsushima K, Rainwater LM, Goellner JR, Heerden JA, Lieber MM.** Leiomyosarcomas and benign smooth muscle tumors of the stomach: nuclear DNA patterns studied by flow cytometry. *Mayo Clin Proc* 1987;62:275-80.
12. **Welch JP.** Smooth muscle tumor of the stomach. *Am J Surg* 1975;130:279-85.
13. **He LJ, Wang S, Chen CC.** Smooth muscle tumours of the digestive tract: report of 160 cases. *Br J Surg* 1988;75(2):184-6.
14. **Evans HL.** Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. *Cancer* 1985;56:2242-50.
15. **Licht JD, Weissmann LB, Antman K.** Gastrointestinal sarcomas. *Sem Oncol* 1988;15(2):181-8.

16. **McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence W, Kay S, Horsley JS, Parker GA.** Gastrointestinal sarcomas. Analysis of prognostic factors. *Ann Surg* 1987;206(6):706-10.
17. **Hill MA, Mera R, Levine EA.** Leiomyosarcoma: A 45-year review at charity hospital, New Orleans. *Am Surg* 1998;64:53-61
18. **Appelman HD, Helwig EB.** Sarcomas of the stomach. *Am J Clin Pathol* 1977;67:2-10.
19. **Conlon KC, Casper ES, Brennan MF.** Primary gastrointestinal sarcomas: Analysis of prognostic variables. *Ann Surg Oncol* 1995;2(1):26-31.
20. **Sobrino CSR, García GVA, Perez TE, Abdo FJM, Bernal SF, Aristi UG.** Leiomiosarcomas y leiomioblastomas gástricos. *Rev Gastroenterol Mex* 1995;60(1):12-6.
21. **LRanchod M, Kempson R.** Smooth muscle tumours of the gastrointestinal tract. *Cancer* 1977;39:255-62.
22. **Ferrugia G, Kim CH, Grant CS, Zinsmeister AR.** Leiomyosarcoma of the stomach: Determinants of long-term survival. *Mayo Clin Proc* 1992;67:533-6.
23. **ReMine WH.** Gastric sarcomas. *Am J Surg* 1970;120:320-2.

24. **McLeod AJ, Zornoza J, Shirkhoda A.** Leiomyosarcoma: computed tomographic findings. *Radiology* 1984;152:133-6.
25. **Yasuda K, Nakajima M, Yoshida S, Kiyota K, Kawai K.** The diagnosis of submucosal tumors of the stomach by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1989;35:10-5.
26. **Carson W, Karakousis C, Douglass H, Rao U, Palmer ML.** Results of aggressive treatment of gastric sarcoma. *Ann Surg Oncol* 1994;1(3):244-51.
27. **Amin MB, Ma CK, Linden MD, Kubus JJ, Zarbo RJ.** Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. Correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am J Clin Pathol* 1993;100:428-32.
28. **Bedikan A, Khankhanian N, Valdivieso N, Heigrun L, Benjamin R, Yap R, Nelson R, Bodey R.** Sarcoma of the stomach: clinicopathologic study of 43 cases. *J Surg Oncol* 1980;13:121-7.
29. **Lahey FH.** Diagnosis and surgical management of leiomyomata and leiomyosarcomata of the stomach. *Ann Surg* 1980;112:671.
30. **ISHiu MH, Farr GH, Papachristou DN, Hajdu S.** Myosarcomas of the stomach: Natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 1982;49:177-87.

31. **Estes NC, Cherian G, Haller CC, Jewell WR, Hermreck AS, Thomas JH, Hardin CA.** Advanced gastric leiomyosarcoma. *Am Surg* 1989;55:353-5.
32. **Grant CS, Kim CH, Farrugia G, Zinsmeister AR, Goellner JR.** Gastric leiomyosarcoma. Prognostic factors and surgical management. *Arch Surg* 1991;126:985-90.
33. **Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM.** Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. *Ann Surg* 1992;215(1):68-77.
34. **Katai H, Sasako M, Sano T, Maruyama K.** Wedge resection of the stomach for gastric leiomyosarcoma. *Br J Surg* 1997;84:560-1.
35. **Brennan MF, Casper ES, Harrison LB.** The role of multimodality therapy in soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 1991;214:328-38.
36. **Cornog JL.** Gastric leiomyoblastoma. A clinical and ultrastructural study. *Cancer* 1974;34:711-9.
37. **Graham SM, Ballantyne GH, Modlin IM.** Gastric epithelioid leiomyosarcoma: A curable gastric neoplasm. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:82-5.

ES...TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

38. **Stout AP.** Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer* 1962;15:400-9.
39. **Abramson DJ.** Leiomyoblastomas of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 1973;136:118-25.
40. **Miettinen M.** Gastrointestinal stromal tumors. An immunohistochemical study of cellular differentiation. *Am J Clin Pathol* 1988;89:601-10.
41. **Walker P, Dvorak AM.** Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:309-16.
42. **Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, Brennan MF, Wooddruff JM.** Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:887-97.
43. **Mazur MT, Clark HB.** Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-19.