



Gastrocirugía
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Especialidades

Facultad de Medicina



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

**INDICACIÓN QUIRÚRGICA EN TUMORES
DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL
METASTÁSICOS EN EL SERVICIO DE
GASTROCIRUGÍA, HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES,
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TESIS QUE PRESENTA

DR. ISAÍ AYALA GARCÍA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN

CIRUGÍA GENERAL

ASESOR: DR. TEODORO ROMERO HÉRNANDEZ

MEXICO ,D.F. JULIO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

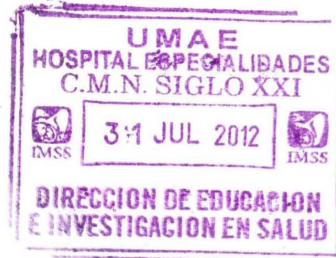


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



DOCTORA
DIANA G. MÉNEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
ROBERTO BLANCO BENAVIDES
JEFE DEL SERVICIO GASTROCIRUGÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
TEODORO ROMERO HERNANDEZ
CIRUJANO GENERAL
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROCIRUGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA 02/07/2012

DR. TEODORO ROMERO HERNÁNDEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**INDICACION QUIRURGICA EN TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL
METASTASICOS EN EL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA, HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2012-3601-114

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

*"No se trata de lo que hayas hecho, sino de lo que estés haciendo,
Es hacia donde te diriges y no donde hayas estado".*

Ne - Yo

No significa que tanto esfuerzo le haya dedicado al siguiente trabajo, sino el valor y la satisfacción de haber recorrido este camino. En años de residente de cirugía, donde he pasado los mejores y los peores momentos en mi vida, donde fui llevado al límite junto con algunos de mis compañeros. Pero es aquí y ahora donde está el fin de una etapa y el inicio de un nuevo punto de partida.

Gracias siempre y en todo momento a Dios en quien tengo plena fe e inspiró en mí la vocación para esta carrera y para quien soy instrumento para el bien de mis pacientes.

A TODOS mis maestros en el Servicio de Gastrocirugía en CMN y en el Hospital Gabriel Mancera, por su sabia dirección en mi carrera y por quienes sin ellos, no hubiera crecido en este tiempo y de quien he conocido lo bueno, lo malo y lo complejo. Agradezco especialmente al Dr. Teodoro Romero por haber dedicado su tiempo y atención a orientarme en la elaboración de este trabajo

A mis padres Silvano y Angelina, por enseñarme que en esta vida todo se puede lograr. A Felipe Romero, quien con sus palabras de aliento me apoyó y dedicó compañía en estos 4 años. Para mis hermanos Vania, Zuriel, Jimena y Didier gracias por la paciencia a pesar de la distancia. A mis familiares y a cada una de las personas en quien en su momento confiaré, el gran lugar que ocupan en mi vida.

Y a mis pacientes, por su confianza. Gracias a ellos soy y seguiré siendo CIRUJANO.

ÍNDICE

HOJA DE PRESENTACIÓN	7
RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN	10
JUSTIFICACIÓN	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
HIPÓTESIS	24
OBJETIVOS GENERALES	24
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
MATERIALES Y MÉTODOS	25
DISEÑO DE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN	25
UBICACIÓN EN EL ESPACIO TEMPORAL	25
DEFINICIÓN DE VARIABLES	26
POBLACIÓN	27
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	27
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN	27
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	28
PROCEDIMIENTO	28

ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
ASPECTOS ÉTICOS	29
PLAN DE ADMINISTRACIÓN Y RECURSOS PARA EL ESTUDIO	29
RESULTADOS	30
REPORTE DE CASOS	30
CASO 1	30
CASO 2	31
CASO 3	34
ANÁLISIS DE RESULTADOS	37
DISCUSIÓN	41
CONCLUSIONES	43
ANEXOS	45
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	45
BIBLIOGRAFÍA	46

1. Datos del alumno

Apellido paterno: Ayala

Apellido materno: García

Nombre: Isaí

Teléfono: 26031006

Universidad: UNAM

Facultad o escuela: Facultad de Medicina

Carrera: Médico Cirujano especialista en Cirugía General

No. De cuenta: 099019075

2. Datos del asesor

Apellido paterno: Romero

Apellido materno: Hernández

Nombre: Teodoro

3. Datos de la tesis

Indicación quirúrgica en tumores del estroma gastrointestinal metastásicos en el servicio de Gastrocirugía, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

No. de páginas: 49

Año: 2012

RESUMEN

Introducción: Los tumores del estroma gastrointestinal (de las siglas en inglés GIST) comprenden un grupo de neoplasias que en la actualidad continúan siendo estudiadas tanto en su historia natural como en su tasa de prevalencia. La evolución de la enfermedad y su progresión maligna depende de parámetros aún no estandarizados como los propuestos por Fletcher, Miettinen y Gold. El consenso inicial acerca de su tratamiento contempla a la cirugía como la mejor opción terapéutica e individualizando cada caso, con tratamiento de neoadyuvancia o adyuvancia. En los pacientes con actividad metastásica la adicional con imatinib prequirúrgico promueve la citorreducción y facilita el tratamiento quirúrgico en un segundo tiempo. Sin embargo frente al naciente conocimiento de este tipo de tumores en ocasiones se diagnostican de manera tardía, con actividad local y a distancia (metástasis) requiriendo cirugía de urgencia. La indicación en estos casos es por el estado clínico del paciente que pone en riesgo su salud y su vida. El propósito de esta tesis es documentar la indicación quirúrgica en los pacientes con GIST metastásicos.

Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal en donde se identificaron los casos de pacientes con tumores del estroma gastrointestinal metastásicos en el periodo comprendido del 1º de marzo de 2011 al 29 de febrero 2012 en el Servicio de Gastrocirugía, Hospital de Especialidades, Centro México Nacional Siglo XXI. Se incluyeron a los pacientes intervenidos quirúrgicamente en la unidad, excluyendo a aquellos con tumor

metastásicos que no fueron operados o cuyo expediente en archivo no fue identificado.

Resultados: Tres pacientes con diagnóstico de GIST metastásicos requirieron tratamiento quirúrgico. Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento neoadyuvante. Los pacientes contaron con estudio de extensión que documentaban metástasis locales (infiltrando a páncreas en los 3 casos) o a distancia (hígado en uno de los paciente). Las indicaciones para la cirugía en los tres pacientes fueron sangrado de tubo digestivo (2) y oclusión intestinal (1). Los tres documentaron actividad e involucro a órganos adyacentes. Dos de ellos sobrevivieron al procedimiento, mientras que uno falleció lamentablemente durante la cirugía.

Conclusiones: La indicación quirúrgica en los pacientes con tumores metastásicos de cirugía es un estado de urgencia, como el sangrado y la obstrucción del tubo digestivo. La cirugía de citorreducción sin neoadyuvancia debe considerarse en los pacientes con diagnóstico de GIST, pues mejoran los síntomas clínicos iniciales y pueden, en ciertos casos, disminuir el estado de gravedad clínica al momento del diagnóstico. Deben complementarse estudios controlados prospectivos de la evolución de los pacientes con cirugía de citorreducción por urgencia en pacientes con GIST metastásicos.

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal o tumores GIST son un subgrupo de sarcomas de tejidos blandos que se originan de las células intersticiales de Cajal de la pared del intestino¹, responsables de la motilidad intestinal¹³ y que se caracterizan por expresar el receptor de la tirosin cinasa CD117 o KIT mediante marcador inmunohistoquímico. El protooncogene c-kit codifica este receptor.

RESEÑA HISTÓRICA.

Posterior a las descripciones en 1940 por Stout^{2,3}, los tumores del estroma del tracto gastrointestinal (del inglés 'gastrointestinal stromal tumor' – GIST) fueron clasificados como neoplasias del músculo liso. Estos tumores raros se dividieron en varias entidades como leiomiocarcoma, leiomioblastoma y leiomioma bizarro hasta los años 60's. Con el descubrimiento de la microscopía electrónica las características tumorales del músculo liso sólo se vieron en algunas células de las neoplasias del estroma, lo cual originó cuestionamientos acerca de si este tejido originaba la patología^{4,5}. Con la introducción de la inmunohistoquímica, a principio de los años 80's, se apreció que carecían de características inmunohistoquímicas y que algunos de estos tumores expresaban la proteína S-100 un marcador de diferenciación neuroectodérmica⁶. Para entonces Mazur y Clark sugirieron que el sistema nervioso mientérico era responsable de las células

que originan el tumor e introducen un termino más genérico: “tumor estromal”. El 1989, un distintivo grupo de tumores gastrointestinales mostraron características del sistema nervioso autonómico, siendo nombrados “plexosarcoma”⁷ y posteriormente mejor conocidos como tumores gastrointestinales de origen nervioso autonómico (de sus siglas en inglés GANT – gastrointestinal autonomus nerve tumor⁸).

Para los años 90’s, la tendencia a clasificar los tumores de origen nervioso o miogénico originó controversia incluso para clasificarlos en categorías de maligno o benigno.

En 1994, se volvió aparente que una porción significativa de GANT presentaban inmunopositividad para CD34^{9,10}, que por un tiempo se identificó como el marcador de los GIST. Este hallazgo también dejó la posibilidad de que las células de los GIST podrían estar relacionadas con las células de Cajal conocidos como las células marcapasos del tracto gastrointestinal¹³ que forman la interfase entre el sistema autónomo nerviosos y el músculo liso. En los años siguientes se vio que sólo el 70% de los tumores presentaba positividad por CD34¹¹. Finalmente en 1998 Hirota hizo dos descubrimientos: una expresión casi universal del receptor KIT en GIST y la presentación de mutaciones en la activación del c-Kit¹². En la serie de Hirota en una población de 49 pacientes con GIST, 94% expresaron KIT. Las mutaciones en el dominio yuxtamembránico de c-KIT fueron detectado en 6 muestras, resultando en la activación del receptor de KIT, un receptor ligando dependiente activado de tirosin cinasa. El mismo año Kindblom¹³ corroboraron los hallazgos de Hirota, mostrando que 78 de 78 pacientes con GIST

presentaron inmunorreactividad para KIT y compartían morfología ultraestructural así como inmunofenotipia similares a las células de Cajal. A este tiempo KIT se confirmó como una herramienta diagnóstica. Aproximadamente 95% de los GIST muestran tinción positiva para CD117, un epítipo del receptor tirosin cinasa KIT y una importante marcador en el diagnóstico de estos tumores. Subsecuentes investigaciones de Heinrich también revelaron la existencia de mutaciones en la activación de receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (de sus siglas en inglés 'platelet-derived growth factor receptor alfa' – PDGFRa), mutaciones exclusivas en KIT. Estos últimos receptores demostraron ser responsables de comportamientos aberrantes de los GIST. Las mutaciones de KIT ocurren frecuentemente en los exones 11 (67%), 9(10%), 13 (1%) o 17 (1%) mientras que las mutaciones de PDGFRa son menos comunes ocurriendo en los exones 18(6%), 12 (0.7%) o 14 (0.1%).

EPIDEMIOLOGÍA.

Los tumores del estroma gastrointestinal representan cerca del 5% de los sarcomas¹⁵ y es la neoplasia mesenquimatosa más frecuente del tracto gastrointestinal¹⁶. La incidencia de GIST en los Estado Unidos y Europa ha sido difícil de determinar debido a que los GIST se han reconocido y diagnosticado de manera uniforme como una entidad discreta solo desde los años 1990's. Estudios recientes en algunos países europeos han encontrado una incidencia de entre 11 a 14.5 casos por millón¹⁷. Estos hallazgos se traducirían en una incidencia anual

de 4000 a 5000 casos en Estados Unidos. Sin embargo la prevalencia puede ser mayor, ya que muchos pacientes pueden vivir con los tumores por años o desarrollar pequeñas lesiones que sólo se detectan en el momento de una necropsia o cuando se realiza cirugía por algún otro motivo.

La edad media es de 60 años sin predilección por género. Los GIST pueden afectar a la población pediátrica y se han reportado casos familiares, los cuales son raros. Sin embargo la mayoría son de naturaleza esporádica y los factores de riesgo son relativamente poco conocidos.

La Asociación Mexicana de Cirugía General llevó a cabo el análisis de una serie de 44 casos que se denominó Proyecto GIST (México, 2005-2007). En este proyecto nacional multicéntrico, multidisciplinario e interinstitucional participaron 37 investigadores que encontraron una incidencia de 54.5% de casos en mujeres. El total de la serie reportó pacientes desde 8 a 87 años, con una media de 57.6 años, ocurriendo 40.9% de los casos en el estómago¹⁸.

PRESENTACION CLÍNICA.

De estudios de grandes poblaciones estudiadas, un tercio de los GIST fueron detectados de manera incidental, donde aproximadamente 20% fue durante la cirugía por una condición no relacionada y un 10% descubierto por autopsia¹⁷. La mayoría de estos tumores, del 50 al 60%, provienen del estómago, 20 a 30% del intestino delgado, 10% del colon, 5% del esófago y otro 5% de alguna otra parte de la cavidad abdominal (por ejemplo mesenterio o epiplón). Una característica

peculiar de estas neoplasias es que son en esencia una enfermedad intraabdominal. Del 15 al 47% de los pacientes presentan lesiones metastásicas¹⁹. Los sitios más comunes de metástasis son el hígado, el peritoneo y el epiplón. Diferente del adenocarcinoma, las metástasis a nódulos linfáticos son raras. El contraste con los sarcomas, los pulmones y los huesos son sitios de metástasis poco usuales y aparecen en el curso tardío de la enfermedad²⁰. Las lesiones encefálicas por metástasis son de lo más raro en presentación. Los síntomas (en caso de presentarse) se relacionan con el tracto gastrointestinal o con efecto de masa en la cavidad abdominal, incluyendo el dolor vago, malestar o plenitud temprana, tumor palpable, o síntomas secundarios como obstrucción o perforación y disfagia^{19,21}. Los GIST también se han asociado con otros síndromes como la neurofibromatosis tipo 1 y la triada de Carney (GIST gástrico, paraganglioma y condroma pulmonar) o la “pareja” Carney – Stratakis (paraganglioma y GIST gástrico)²². Mientras que la mayoría de las metástasis ocurren dentro de los primeros 5 años de la resección quirúrgica inicial, se pueden presentar hasta 20 años después de la primera cirugía, por lo cual es obligado el seguimiento en estos pacientes²³.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Los GIST son generalmente diagnosticados después de una resección de una masa no diagnosticada ni con diagnóstico patológico previo. En Japón donde la panendoscopia es un estudio de rutina, muchos GIST se diagnostican en estadios

tempranos. La recomendación para la evaluación de una masa gastrointestinal con sospecha de GIST, incluye tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis²⁵. En estas imágenes, la masa aparece como una lesión bien circunscrita predominantemente extraluminal. Característicamente los GIST tiene un reforzamiento heterogéneo en forma de anillo que rodean un centro de necrosis. Otros estudios a considerar son la prueba de emisión de positrones (PET – ‘positron emission testing’-), la endoscopia y el ultrasonido endoscópico. Este último se ha considerado particularmente útil para evaluar las lesiones subepiteliales y la necesidad de toma de biopsia. La toma de biopsia percutánea no es recomendada por el riesgo de ruptura del tumor y la diseminación a la cavidad peritoneal²⁶.

PATOLOGÍA

Macroscópicamente los GIST se presentan como lesiones bien circunscritas, altamente vascularizadas en la pared o subserosa del tracto digestivo²⁴. Su apariencia es carnosa, rosada o blanco marrón y pueden mostrar hemorragia. Los tumores grandes muestran con frecuencia degeneración quística o necrosis, incluso en ausencia de tratamiento previo³⁴.

Microscópicamente los GIST se han dividido en tres diferentes subgrupos histológicos²⁷. Células en huso (70%), epitelioides (20%) y mixtos (10%). Todos los grupos pueden mostrar variedad en celularidad, con estroma esclerótico, colagenoso o mixoide, raramente las calcificaciones pueden verse.

ESTADIFICACIÓN

La evaluación del riesgo morfológico de los GIST provee la base para el manejo clínico y el cuidado óptimo en cada paciente. La mayoría de los estudios en GIST sugieren que las dos más importantes características del pronóstico en la evaluación del riesgo de comportamiento agresivo en un tumor primario GIST son la actividad mitótica y el tamaño del tumor. Estas dos características fueron la base del consenso publicado por Fletcher y asociados en el 2002²⁷. Información subsecuente documentada por Miettinen y colaboradores confirmó que el tamaño del tumor y la actividad mitótica son esenciales como parámetros de pronóstico, proponiendo adicionalmente nuevos parámetros en la evaluación de su comportamiento clínico²⁸. De acuerdo con estas nuevas guías, los GIST menores de 2 cm, sin actividad mitótica significativa (menos de 5 mitosis por 50 campos), pueden considerarse esencialmente benignos. Sin embargo, en las guías del consenso del 2002, se propuso que todos los GIST tienen potencial maligno aún en una proporción minúscula. Miettinen y colaboradores también demostraron que los GITS de intestino delgado y recto, son más agresivos que los GIST gástricos del mismo tamaño. Por lo tanto, la actividad mitótica, el tamaño del tumor y el sitio anatómico, son ahora los 3 parámetros propuestos para el riesgo de acuerdo a las guía NCCN 2007. (Tabla 1 y 2).

Tabla 1. Enfoque Propuesto para Definir el Riesgo de Comportamiento Agresivo de los GIST^a		
Nivel de Riesgo	Tamaño^b	Cuenta Mitótica^c
Muy Bajo	< 2cm	<5/50 Campos
Bajo	2 – 5 cm	< 5/50 Campos
Intermedio	<5 cm	6 – 10/50 Campos
	5 – 10 cm	<5/50 Campos
Alto	> 5 cm	> 5/50 Campos
	> 10cm	Cualquier rango mitótico
	Cualquier tamaño	> 10/50 Campos

^a GIST. Tumores del estroma gastrointestinal.

^b El tamaño representa el eje mayor del tumor. Esto puede variar entre la fijación y después de la fijación por el observador. Esto en sentido general, pero mal definido debido a que el umbral de tamaño en el comportamiento agresivo debería ser 1 a 2 cm menor en los tumores del intestino delgado.

^c La cuenta mitótica debe ser estandarizada en razón al tamaño de la superficie examinada por campo, pero no hay acuerdo en esta característica.

Adaptado de Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol 2002; 33 (5): 464.

Tabla 2 . Estatificación de Riesgo de Progresión de la Enfermedad de los GIST Primarios por su Índice Mitótico, Tamaño y Sitio					
Parámetros del Tumor	Riesgo de Progresión de la Enfermedad (%)^a				
	Tamaño	Gástrico	Duodeno	Yeyuno / Íleon	Recto
Índice Mitótico < 5 por 50 campos	< 2cm	Ninguno	Ninguno	Ninguno	ninguno
	> 2 - < 5cm	Muy Bajo (1.9)	Bajo (8.3)	Bajo (4.3)	Bajo (8.5)
	> 5 - < 10 cm	Bajo (3.6)	II	Moderado (24)	II
	> 10 cm	Moderado (10)	Alto (34)	Alto (52)	Alto (57)
Índice Mitótico > 5 por 50 campos	< 2cm	Ninguno ^b	II	Alto ^b	Alto (54)
	> 2 - < 5cm	Moderado (16)	Alto (50)	Alto (73)	Alto (52)
	> 5 - < 10 cm	Alto (55)	II	Alto (85)	II
	> 10 cm	Alto (86)	Alto (86)	Alto (90)	Alto (71)

Información basada en un seguimiento a largo plazo de pacientes con GIST: 1055 gástricos, 629 de intestino delgado, 144 duodenales, 111 rectales.

Abreviación: II. Información insuficiente disponible para caracterizar.

^a Definido con metástasis o muerte relacionada al tumor.

^b Denota número pequeño de casos.

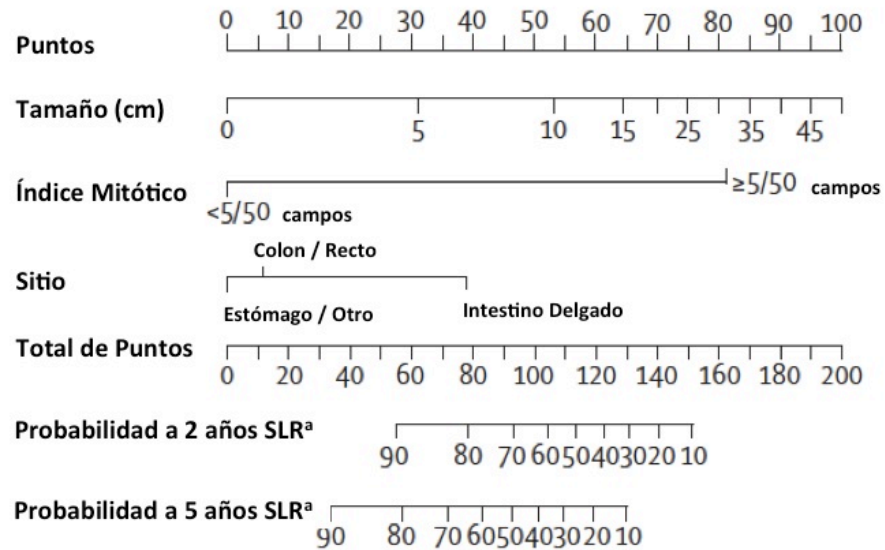
Adaptado de Miettinen M, Lössata J. Gastrointestinal stromal tumors; pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006; 23(2): 70-83.

Un estudio posterior en 2009 realizado por Gold y Cols. con pacientes del Memorial Sloan Kettering Center de New York, validado luego con los pacientes del grupo español GEIS (Grupo español de investigación en sarcomas) y con los de la Clínica Mayo de Rochester, permitió diseñar un nomograma que es capaz de individualizar de una manera más concreta el riesgo de progresión de cada paciente y el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad en periodos a 2 y 5 años²⁹. (Tabla 3)

TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD LOCALIZADA.

El tratamiento estándar para los GIST localizados resecables, continúa siendo la resección quirúrgica completa³⁰. No existe información suficiente de estudios controlados aleatorizados acerca del tratamiento quirúrgico³¹. Como los GIST tienden a ser lesiones exofíticas más que una enfermedad infiltrativa difusa, la resección en cuña, es la mayoría de las veces, suficiente⁴². Las indicaciones donde la resección en cuña no es técnicamente factible, es realizar resecciones amplias (por ejemplo en esófago o resecciones en bloque -lesiones en epiplón-) con el objetivo de una completa resección quirúrgica³². La linfadenectomía no está justificada a menos que exista una gran afectación ganglionar y se reserva a pacientes pediátricos. En caso de no ser resecable o esté en límites de resecabilidad, el tratamiento neoadyuvante con imatinib debe ser considerado.

TABLA 3. Nomograma de GOLD para predecir la probabilidad a 2 y 5 años de sobrevida libre de recurrencia.



^a SLR. Sobrevida Libre de Recurrencia.

Los puntos se asignan por tamaño, índice mitótico y la sitio de origen, dibujando una línea hacia arriba que corresponde a los valores en la línea de "Puntos". La suma de estos tres puntos, trazado en la línea de "Total de Puntos", corresponde a la probabilidad a 2 y 5 años de sobrevida libre de recurrencia.

IMATINIB.

El mesilato de imatinib, una 2 – fenilaminopiridina , fue racionalmente diseñada para unirse al sitio de la región abelson del conglomerado ATP (BCR – ABL) en los pacientes con leucemia mielocítica crónica³⁶. Adicionalmente se describió que el imatinib inhibía a algunas cinasas, incluyendo ABL, KIT, PDGFRa y al receptor 1 del factor estimulante de colonias. Estudios iniciales in vitro mostraron una

inhibición potente a ABL tirosin cinasa y PDGFR. También, imatinib inhibe selectivamente la actividad de KIT y al receptor de KIT con una estructura similar a PDGFR que está asociado con el desarrollo normal de la hepatopoyesis que se ha asociado a varias estirpes malignas incluyendo los GIST. Así, imatinib inhibe competitivamente el ATP uniéndose al sitio de KIT inhibiendo la autofosforilación y subsecuentemente interrumpe la señalización de la proteína mitógena activada que está involucrada en la proliferación celular. (Figura 1).

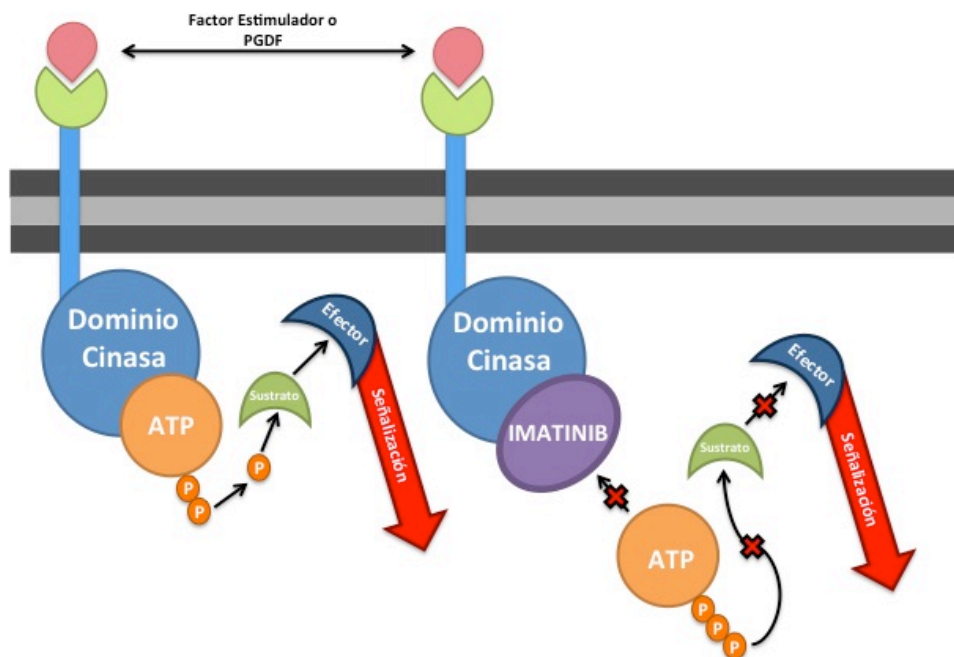


FIGURA 1. Esquema de Mecanismo de Acción de los Inhibidores de Tirosina Cinasa (IMATINIB). ATP. Trifosfato de adenosina. PGDF. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

Desde que en 2001 Joensuu y colaboradores presentaron la primera observación clínica de regresión tumoral en neoplasias sólidas con la administración de imatinib (Gleevec, Novartis) los GIST han pasado de ser tumores de mal pronóstico a ser uno de los más comentados en la literatura y una de las neoplasias preferidas en el campo de la terapia dirigida³⁵.

TRATAMIENTO PARA ENFERMEDAD AVANZADA.

Antes del 2000, los GIST metastásicos eran una enfermedad fatal y con pocas opciones terapéuticas. La respuesta a la quimioterapia era invariablemente pobre hasta el descubrimiento del imatinib. Este medicamento fue aprobado desde el 2002 en su uso en GIST metastásico. Esto representó un gran avance en los GIST metastásicos^{37,38,39}. En tumores mayores no resecables, el tratamiento con imatinib permite citorreducción para una posterior intervención quirúrgica o control de enfermedad. En pacientes con cirugía, el tratamiento adyuvante con imatinib permite control de enfermedad y disminución de la recurrencia. Todos estos parámetros deben ser individualizados a cada paciente^{40,41}.

Por consenso, la resección quirúrgica con márgenes microscópicos negativos, sigue siendo el tratamiento primario y es la única modalidad que parece ofrecer una oportunidad significativa de cura. La cirugía agresiva de citorreducción

progresiva, en la enfermedad no localizada se limita a ciertas circunstancias, pero estos enfoques no han sido evaluados en estudios prospectivo controlados³¹.

JUSTIFICACIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal son una patología poco común en México teniéndose, secundariamente, un retraso en el diagnóstico adecuado, incrementando la morbilidad y mortalidad de esta patología al no manejarse oportunamente.

Debido a que la posibilidad de obtener un diagnóstico correcto es relativamente reciente, en México se desconoce su incidencia. En la era del tratamiento con imatinib, los pacientes con lesiones metastásicas por tumor del estroma gastrointestinal se benefician de su neoadyuvancia previo a su intervención quirúrgica como tratamiento de citorreducción. Sin embargo existe aún una población que requiere de cirugía, mayoritariamente por urgencia, hemorragia, perforación u oclusión. No se ha determinado si existe en algún momento, la indicación quirúrgica en pacientes con metástasis previa neoadyuvancia. Situación que en ocasiones debe valorarse de manera individual en cada paciente.

Por lo tanto, debe realizarse el estudio de la población con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal metastásico que requirió tratamiento quirúrgico, determinando las variables del paciente que llevaron a la indicación de cirugía.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal metastásicos, se benefician del tratamiento neoadyuvante con imatinib, sin embargo la indicación quirúrgica de estos pacientes independientemente de su posterior adyuvancia, se ha limitado en algunos de ellos.

HIPÓTESIS

¿Cuáles son las características clínicas o de diagnóstico que indican la intervención quirúrgica en un paciente con tumor del estroma gastrointestinal metastásico?

OBJETIVO GENERAL

Conocer las indicaciones quirúrgicas en pacientes con diagnóstico de Tumor del Estroma Gastrointestinal Metastásicos en el servicio de Gastrocirugía Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido de 1º de marzo de 2009 al 29 de febrero de 2012.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la forma de presentación clínica de los pacientes con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal metastásico.

- Evaluar la evolución de los pacientes con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal metastásico.
- Describir las indicaciones quirúrgicas en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal metastásico.
- Evaluar la evolución de los pacientes según el plan quirúrgico realizado

MATERIALES Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Descriptivo, observacional, retrospectivo.

UBICACIÓN EN EL ESPACIO TEMPORAL

1º de Marzo de 2009 a 29 de Febrero de 2012.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Tumor del estroma gastrointestinal metastásico. Tumor en cualquier parte del tubo digestivo, corroborado por histopatología o imagen con involucro a una o varias lesiones fuera de tubo digestivo, incluyendo hígado o cavidad abdominal.

Edad. Duración de la existencia del individuo expresada como el periodo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual.

Género. Clasificación en masculino o femenino basada en numerosos criterios, entre ellos las características anatómicas y cromosómicas.

Hallazgos clínicos. Datos encontrados durante la exploración física al ingreso al Hospital de Especialidades.

Método diagnóstico. Estudio de gabinete utilizado para realizar diagnóstico por tomografía, ultrasonido endoscópico o endoscopia.

Morbilidad: Patología que se agrega durante el padecimiento actual.

Indicación quirúrgica. Características del paciente, ya sea clínica o por imagen que determinaron el tratamiento quirúrgico en el paciente con tumor del estroma gastrointestinal metastásico.

Tiempo transcurrido de diagnóstico a la cirugía inicial. Tiempo desde el diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal metastásico y la cirugía inicial.

Complicación posquirúrgica. Incidente posterior a cirugía inicial, incluyendo fístula, hemorragia, tromboembolia pulmonar o muerte.

POBLACIÓN

Pacientes internados en el servicio de Gastrocirugía con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal metastásico, comprendidos del 1º marzo de 2009 al 29 de febrero de 2012.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyen a los pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor de estroma gastrointestinal de acuerdo con a valoración del servicio y reporte de patología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI.

- Paciente con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal metastásico documentado por estudios de imagen.
- Paciente con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal metastásico documentado al momento de la cirugía

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico del estroma gastrointestinal metastásico que no recibieron tratamiento quirúrgico, por rechazo al tratamiento, referencia a otras institución o que fallecieron previo a recibir el tratamiento quirúrgico. Asimismo no fueron excluidos aquellos pacientes cuyo expediente clínico no se encontró en el archivo del hospital.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Se eliminan a los pacientes con diagnóstico de tumor de estroma gastrointestinal metastásico intervenidos quirúrgicamente fuera de la unidad.

PROCEDIMIENTO

Se realiza la búsqueda de los pacientes en las carpetas con el censo diario del servicio de Gastrocirugía comprendido en el periodo del 1º marzo de 2009 al 29 de febrero de 2012.

Se anotan los nombres y número de afiliación de los pacientes candidatos en la hoja de recolección de datos con un número progresivo.

Se acude al servicio de Archivo del Hospital de Especialidades y solicitan los expedientes clínicos. Se revisan y verifican los datos de los pacientes y se corrobora que estos cumplan con los criterios de selección previstos.

Se registran y recaban los datos y se realiza descripción de casos clínicos.

Se revisa la base de datos electrónicos del servicio de Radiología e Imagen del Hospital de Especialidades.

Con los datos obtenidos de la Hoja de recolección de datos se realiza el análisis estadístico para elaborar tablas con los resultados obtenidos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realiza estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media, mediana y moda), así como de dispersión (desviación estándar).

ASPECTOS ÉTICOS

No se requiere carta de consentimiento informado por ser un estudio retrospectivo, los datos se obtienen exclusivamente del expediente clínico, sin embargo de acuerdo al código de Ética de Helsinki, se guarda la confidencialidad de los pacientes.

PLAN DE ADMINISTRACIÓN Y RECURSOS PARA EL ESTUDIO

No se requirieron apoyos económicos externos a la institución para la realización de la investigación. El uso de los recursos se basó en el empleo de material de oficina; computadora, impresora, papel, servicio de internet. Los recursos del hospital fueron el expediente clínico, apoyo del servicio de archivo del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RESULTADOS

REPORTE DE CASOS.

CASO 1.

FMTR. Masculino de 19 años de edad, sin antecedentes de importancia. Cursa 6 meses de evolución con astenia, adinamia, evacuaciones melénicas y cefalea, requiriendo en varias ocasiones de hemotransfusiones. Dos meses previos a su cirugía, presenta síncope y se diagnostica anemia normocítica normocrómica. Durante el protocolo de estudio se diagnostica, por endoscopía, lesión ulcerada en ampulla de Vater de 2.5 cm Forrest IIA con biopsia compatible con GIST y tomografía que documenta tumor en la segunda porción de duodeno de 3x3 cm que desplaza la cabeza del páncreas, sin apreciarse interfase. Debido a la cronicidad de la anemia y de la persistencia de sangrado, se procede a cirugía realizándose Procedimiento de Whipple (pancreatoduodenectomía). Con hallazgo quirúrgico de ganglios perilesionales y tumor en ampulla de Vater. El resultado histopatológico: GIST en ampulla de Vater de 3.5cm, con invasión a páncreas, permeación vascular y dos ganglios positivos a metástasis de GIST con marcadores CD 117 y CD 34 positivos, con 3 mitosis por campo. El paciente evoluciona en el posquirúrgico con complicaciones propias a la cirugía, descontrol metabólico que amerita tratamiento en terapia intensiva. Egres a domicilio y continua en seguimiento por el servicio con sospecha de recidiva.

CASO 2.

GUR. Femenino de 78 años de edad. Antecedentes de importancia: hernia hiatal en tratamiento médico de 25 años de evolución, litiasis renal derecha con manejo conservador. Hipotiroidismo secundario a hemitiroidectomía izquierda por bocio multinodular, con secuela parálisis de cuerda vocal izquierda. Estrabismo corregido con cirugía. Histerectomía abdominal total, ooforectomía izquierda y apendicectomía incidental por pólipos uterinos y ovario poliquístico. Inicia su padecimiento 1 año previo a su ingreso al servicio por presentar edema de extremidades inferiores, disnea, plenitud postprandial inmediata y pérdida de peso de 15 kg en 6 meses. Clínicamente tumor palpable a nivel de hipocondrio izquierdo. Ingres a protocolo de estudio en medicina interna se documenta por tomografía tumor dependiente de pared anterior de estómago, sólida, nodular, que abarca curvatura mayor con dimensiones de 30 x 17 x 18cm (Figura 2). La panendoscopía documenta tumor submucoso que desplaza y comprime estómago. El ultrasonido endoscópico señala tumor heterogéneo con biopsia que reporta cambios en relación a GIST. La paciente evoluciona con datos de oclusión intestinal, persistiendo con intolerancia a la vía oral, motivo por el cual se decide intervención quirúrgica, realizándose gastrectomía total, esplenectomía, pancreatectomía distal, yeyunoyeyunoanastomosis y empaquetamiento. Se comentan como hallazgos tumor de 40cm, peso aproximado de 7kg ampliamente vascularizado que involucra cuerpo, antro gástrico, páncreas distal, vasos portales con implantes mesentéricos. Durante el procedimiento, la paciente presenta sangrado y choque hipovolémico secundario, con requerimiento de aminos

vasopresoras. Sin mejoría, la paciente fallece en quirófano. El reporte histopatológico menciona tumor del estroma gastrointestinal tumor de 39 cm en su eje mayor, con marcadores inmunohistoquímicos CD 34 y CD 117 positivos. Actividad mitótica de 5 a 7 por campo.

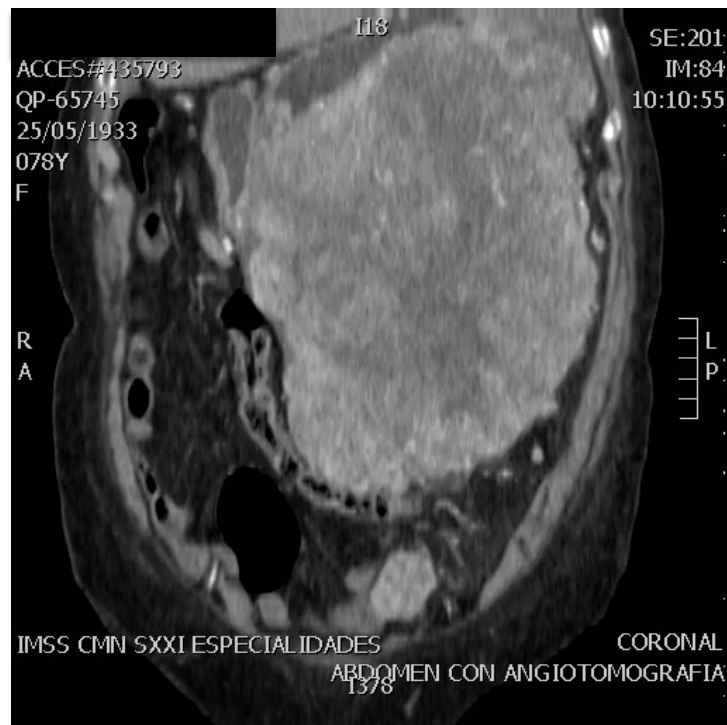


Figura 2. Tomografía de Caso 2. Tumor dependiente de estómago que desplaza estructuras.

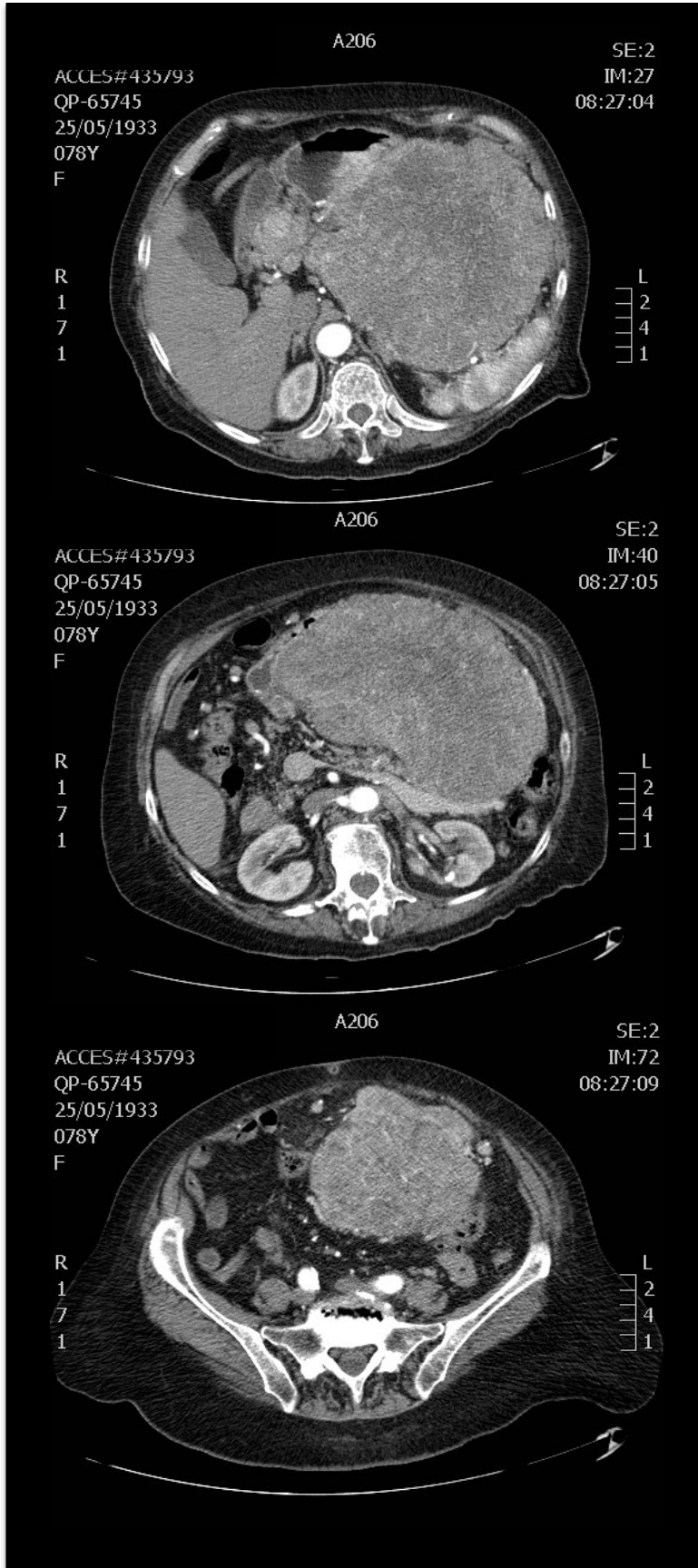


Figura 3. Tomografía Caso 2.
Tumor que desplaza estructuras

CASO 3.

IGR. Masculino de 31 años de edad, antecedente de diagnóstico y tratamiento de infección por *Helicobacter pylori*. Padecimiento de 4 días de evolución previos a su internamiento en la unidad, caracterizado por evacuaciones melénicas, astenia adinamia, sin otro síntoma agregado. Acude a Hospital General de Zona por datos de sangrado activo, se realiza endoscopia de urgencia documentando lesión ulcerada en estómago, sin identificar sitio de sangrado. Se traslada a CMN SXXI. En Hospital de Especialidades se complementan estudios de extensión, panendoscopía que reporta lesión ulcerada de 3cm en cuerpo gástrico. Ultrasonido endoscópico con tumor redondeado que abarca 2cm por debajo de la unión gastroesofágica de 10x10cm con adenopatías en tronco celiaco. Tomografía simple con lesión tumoral dependiente de la pared gástrica con involucro de grasa mesentérica circundante de características malignas con lesiones hepáticas sugerentes de actividad metastásica (Figura 4). En las siguientes 48 hrs, el paciente con deterioro hemodinámico, estabilizado transitoriamente mediante transfusiones de concentrados eritrocitarios y por la persistencia del sangrado, se decide realizar procedimiento quirúrgico. Se efectúa gastrectomía total, esplenectomía, pancreatometomía distal, esofagoyeyunoanastomosis, omentectomía, biopsia hepática y yeyunostomía. Con hallazgos quirúrgicos de múltiples implantes tumorales de 1 a 2 cm en pared, mesenterio e hígado. Tumor gástrico de 10x10cm en curvatura mayor de pared gástrica que infiltra páncreas distal. Otros 2 tumores de 5x5 cm hacia antro gástrico extraluminales y otro de 5 cm a nivel de curvatura menor intraluminal.

Sangrado antiguo en cavidad aproximadamente 50cc. El reporte de histopatología documenta tumor del estroma gastrointestinal de 13.5cm en estómago, infiltrando páncreas con implantes en mesenterio y biopsia hepática con metástasis de GIST. Mitosis de hasta 7 por campo CD 117 y CD 34 positivos. El paciente evoluciona con fistula pancreática la cual se maneja y remite con tratamiento conservador y se egresa con tratamiento adyuvante con imatinib, actualmente se encuentra en seguimiento en la consulta externa.

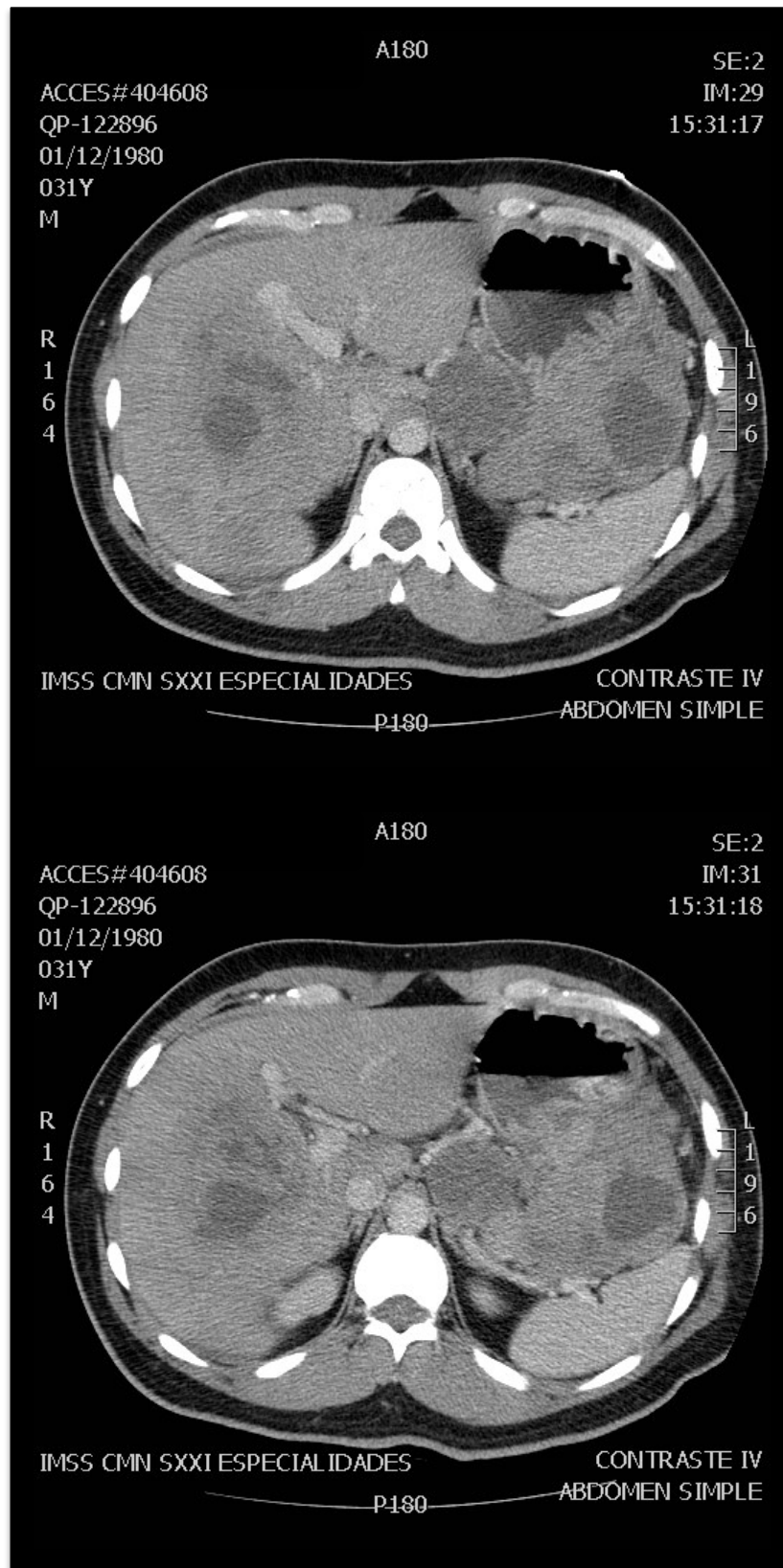


FIGURA 4. Tomografía con tumor dependiente de estómago y lesiones a nivel hepático del Caso 3.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

De las libretas del servicio, se identificaron 11 casos de pacientes con diagnóstico de GIST, y al momento de la revisión, se documentaron 3 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Las características de los pacientes se reportan en la tabla 4.

Dos de los pacientes correspondieron al género masculino (66.6%) mientras que 1 al femenino (33.3%). La edad media de los pacientes fue de 42 años (19,31 y 78 años respectivamente). Los 3 pacientes se diagnosticaron con tumor del estroma gastrointestinal metastásico, recibiendo tratamiento quirúrgico. La localización del tumor primario fue estómago en 2 casos (66.6%) y ámpula de Vater en uno (33.3%). Los tres casos con tumor infiltraban órganos y ganglios adyacentes.

Los síntomas presentados en los pacientes fueron sangrado de tubo digestivo (66.6%) y datos de intolerancia de la vía oral o de oclusión intestinal (33.3%) El tiempo transcurrido entre diagnóstico fue variable en cada paciente: en el caso 1 con un intervalo de 2 meses; para el caso 2, de 6 meses y en el tercer caso de 1 semana. Ninguno de los pacientes recibió tratamiento médico previo neoadyuvante. Los estudios diagnósticos empleados en los pacientes fueron tomografía (100%), USE (66.6%) o panendoscopía (100%).

Las indicaciones quirúrgicas en 2 (66.6%) casos fue sangrado de tubo digestivo mientras que en uno (33.3%) fue oclusión intestinal. Las complicaciones presentadas fueron: fístula pancreática (33.3%), descontrol metabólico (33.3%) y muerte (33.3%)

El tamaño del tumor reportado fue de 10, 39 y 3.5 cm (promedio 17.8). Todos los casos presentaron marcadores inmunohistoquímicos CD 34 y 117 positivos. En todos se reportó la actividad mitótica por campo. En la tabla 5 se muestra, con base en los datos recabados, el riesgo de comportamiento de malignidad, la posible progresión de la enfermedad y el porcentaje de sobrevida a 2 y 5 años libres de enfermedad.

TABLA 4. Características de los pacientes con diagnóstico de GIST metastásico y que fueron operados en HE CMNSXXI

C	E	S	Hallazgos Clínicos	Estudios complementarios	Indicación quirúrgica	Procedimiento realizado	Hallazgos quirúrgicos	Complicación	Resultado histopatológico
1	19	H	Astenia, adinamia, síncope, melena, cefalea	-TAC Tumor en duodeno desplaza cabeza de páncreas sin apreciar interfase -Forrest II por endoscopia con ulcera en ampula de Vater	Anemia crónica por sangrado persistente y tumor en duodeno	Procedimiento de Whipple	Tumor en ampula de Vater 3.5cm y ganglios con metástasis	Descontrol metabólico	GIST en ampula de Vater de 3.5cm, con invasión a páncreas, permeación vascular y dos ganglios positivos a metástasis de GIST con marcadores CD 117 y CD 34 positivos, con 3 mitosis por campo.
2	78	M	Intolerancia a vía oral Edema de extremidades inferiores Tumor palpable	-TAC Tumor de 30 x 17 x 18cm nodular en pared anterior de estómago. -Lesión con tumor heterogénea con compresión gástrica por endoscopia y USE	Oclusión intestinal	Gastrectomía total Esplenectomía Pancreatectomía distal Yeyunoyeyuno-anastomosis Empaquetamiento	Tumor de 40cm, peso 7kg ampliamente vascularizado que involucra cuerpo, antro gástrico, páncreas distal, vasos portales, implantes mesentéricos	Muerte	GIST tumor de 39 cm en su eje mayor, con marcadores inmunohistoquímicos CD 34 y CD 117 positivos. Actividad mitótica de 5 a 7 campo.
3	31	H	Sangrado tubo digestivo	Lesión tumoral dependiente de la pared gástrica con involucro de grasa mesentérica circundante de características malignas con lesiones hepáticas sugerentes de actividad metastásica.	Sangrado tubo digestivo Inestabilidad hemodinámica	Gastrectomía total, Esplenectomía Pancreatectomía distal, Esófagoyeyuno-anastomosis, Omentectomía, Biopsia hepática Yeyunostomía	Implantes tumorales de 1 a 2 cm en pared, mesenterio e hígado. Tumor gástrico de 10x10cm en curvatura mayor de pared gástrica que infiltra páncreas distal. Tumores de 5x5cm hacia antro gástrico extraluminales y otro de 5cm a nivel de curvatura menor intraluminal	Fistula pancreática	Tumor del estroma gastrointestinal de 13.5cm en estómago, infiltrando páncreas con implantes en mesenterio y biopsia hepática con metástasis de GIST. Mitosis de hasta 7 por campo CD 117 y CD 34 positivos.

TABLA 5. ANALISIS DE RIESGO DE COMPORTAMIENTO DE LOS PACIENTES CON GIST METASTÁSICO DE ACUERDO A LA CLASIFICACION DE FLETCHER, MIETTIEN Y GOLD

CASO	FLETCHER Riesgo de Comportamiento Agresivo	MIETTIEN Riesgo de Progresión de la Enfermedad	GOLD Sobrevida libre de Recurrencia (SLR)
1	Bajo	Bajo riesgo	60 puntos 89% de SLR 2 años 75% de SLR 5 años
2	Alto	Alto	120 puntos 40% de SRL 2 años 15 % de SLR 5 años
3	Alto	Alto	80 75% de SRL 2 años 60% de SRL 5 años

DISCUSIÓN

Los GIST son tumores relativamente raros, debido en parte a su reciente descubrimiento, su auge en el conocimiento de comportamiento y su diagnóstico tardío como se ha observado en estudios internacionales. Ha sido complejo determinar la incidencia real de tumores GIST. Sin embargo, todos los reportes coinciden en que los actuales datos están por debajo de las cifras reales. En México, no existe una base de datos que reporten la incidencia de esta enfermedad¹⁸.

En todos los casos con actividad metastásica, la indicación para tratamiento quirúrgico sin neoadyuvancia fue la persistencia de síntomas de urgencia que condicionan inestabilidad del paciente. La oclusión intestinal y sangrado de tubo digestivo son los síntomas descritos en la literatura³² y los estados clínicos presentados en los pacientes de este estudio.

Este comportamiento puede explicarse por el tamaño del tumor, su vascularización y su involucro a otras estructuras. Cabe mencionar que los grupos de edad en los sujetos estudiados varía en comparación a los descritos en artículos publicados. En este trabajo las edades de los pacientes fueron dos jóvenes de 19 y 31 años. El tercer paciente con edad de 78 años.

La cirugía en pacientes con GIST se usa con tres principales objetivos: como tratamiento inicial (cirugía primaria), después del diagnóstico, en especial si el tumor es solitario y puede ser removido fácilmente. También está indicada la

cirugía después de tratamiento neoadyuvante para disminuir el tamaño del tumor y, como tercer principio quirúrgico, el que se usa en pacientes con actividad metastásica para alivio de los síntomas definido como de citorreducción²³.

El tiempo de espera fue variable en los tres casos, teniendo como fundamento la necesidad de una cirugía de urgencia por sangrado u oclusión intestinal, dependiendo de cada caso, con la finalidad de disminuir la mortalidad que implicaba no tratar al paciente oportunamente. Estas intervenciones cumplen el objetivo previamente descrito de citorreducción (“bulk surgery”).

El uso racional de imatinib como neoadyuvante está fundamentado en la eliminación de las micrometástasis, pero tiene el beneficio adicional de la citorreducción preoperatoria que facilite y disminuya factores de morbilidad durante la cirugía, permite la preservación de órganos y convierte pacientes previamente inoperables en operables³⁷. Queda el cuestionamiento del beneficio que pudo haberse otorgado a dos de los pacientes de este estudio con neoadyuvancia: los paciente con tumor mayor de 10cm. Sin embargo, los pacientes cumplieron con criterios de cirugía de urgencia para mejorar su condición clínica.

Es importante mencionar algunas características ya descritas en el manejo de los pacientes con GIST avanzado durante el tratamiento con imatinib⁴⁰: 1. La cirugía puede ser benéfica sólo cuando algunas metástasis son detectadas por tomografía o resonancia magnética dado que estas metástasis pueden contener mutaciones de KIT y por lo tanto resistencia a Imatinib. 2. Debe mantenerse al

paciente en observación y considerar el apego al tratamiento. 3. Considerar co-medicación: alto hasta 800mg al día de imatinib en pacientes con anticomiciales. 4. Cerca de 7% de los pacientes van a responder al tratamiento mientras que 30% se mantendrán estables después de una dosis escalada de 400 a 800mg día de imatinib. 5. Alternar o modificar esquema de medicamento con otro inhibidor de la tirosin cinasa. 6. Valorar la necesidad de participación en nuevos ensayos clínicos⁴².

CONCLUSIONES

- Los GIST continúan siendo una categoría de tumores en estudio en lo que respecta a origen, su historia natural de evolución, diagnóstico y tratamiento.
- Los síntomas más frecuentes, cuando se presentan, son dolor, plenitud postprandial, o síntomas vagos como sangrado de tubo digestivo, oclusión intestinal y perforación.
- Las indicaciones para tratamiento quirúrgico en pacientes con GIST metastásicos, son situaciones de urgencia como la obstrucción intestinal, perforación y sangrado de tubo digestivo, que condicionan inestabilidad y riesgo de morbo mortalidad elevado. Otra indicación es la citorreducción, pero no se cuentan con estudios prospectivos controlados que documenten su beneficio.

- Debe individualizarse a cada pacientes y considerar las nuevas clasificaciones de riesgo y sobrevida cuando se diagnostica un tumor del estroma gastrointestinal y se debe normar la indicación quirúrgica, su tiempo de indicación, pues continua siendo el tratamiento de elección en esta patología, independientemente de su adyuvancia o su neoadyuvancia con inhibidores de la tirosin cinasa.
- Debe considerarse y no estigmatizarse que la cirugía sin neoadyuvancia no es benéfico en estos pacientes, más cuando la intervención fue de urgencia.
- Debe considerarse a esta patología como rara, pero en desarrollo, y debe proponerse que en el estudio de neoplasias de tubo digestivo se tome en consideración importante como uno de los diagnósticos diferenciales, pues en ocasiones el diagnostico se hace de manera incidental o como hallazgos en autopsia.
- Se propone realizar estudios prospectivos que documenten en la población mexicana el beneficio de cirugía de citorreducción con neoadyuvancia o adyuvancia.

ANEXOS

FORMATO HOJA PARA RECOLECCION DE DATOS.

INDICACION QUIRURGICA EN TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL METASTASICOS EN EL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

Nombre:			
Afiliación:			
Edad:		Género:	
Hallazgos al ingreso			
Clínicos:		Exploración física:	
Morbilidades:			
Metodos diagnósticos:			
Imagen	Rx		
	TAC		
	RM		
	Otros		
Endoscópicos	Panendoscopia		
	UES		
	Otros		
Indicacion quirúrgica			
Hallazgos quirúrgicos		Resultado histopatológico	
Complicaciones posquirúrgicas			
Observaciones.			

BIBLIOGRAFÍA

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7(6):507–19.
2. Stout AP. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer* 1962;15:400
3. Somerhausen NS, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumours: an update. *Sarcoma* 1998;2(3-4):133–41.
4. Welsh RA, Meyer AT. Ultrastructure of gastric leiomyoma. *Arch Pathol* 1969;87(1):71–81.
5. Weiss RA, Mackay B. Malignant smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: an ultrastructural study of 20 cases. *Ultrastruct Pathol* 1981;2(3):231–40.
6. Yagihashi S, Kimura M, Kurotaki H, et al. Gastric submucosal tumours of neurogenic origin with neuroaxonal and Schwann cell elements. *J Pathol* 1987; 153(1):41–50.
7. Herrera GA, Cerezo L, Jones JE, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. 'Plexosarcomas'. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113(8):846–53.
8. Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17(9):887–97.
9. Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ, et al. CD34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem* 1994;2:89–93.
10. Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala Maarit. Gastrointestinal stromal tumorsvalue of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995;19(2):207–16.
11. Nagata H, Worobec AS, Oh CK, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the proto-oncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(23):10560–4.
12. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279(5350):577–80.

13. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152(5):1259–69.
14. DemetriGD, vonMehrenM, BlankeCD, et al. Efficacy and safety of imatinibmesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347(7):472–80.
15. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231(1):51–8.
16. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002;3(11):655–64.
17. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103(4): 821–9.
18. Azcoitia F. Gastrointestinal stromal tumors. Definition and epidemiology. *Cirujano General* 2008 (Supl 30) 1: 55-60.
19. Roberts P, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease *Eur J Cancer* 2002; 38 (S5): S37-8.
20. Rudolph P, Gloeckner K, Parwaresch R, et al. Immunophenotype, proliferation, DNA ploidy, and biological behavior of gastrointestinal stromal tumors: a multivariate clinicopathologic study. *Hum Pathol* 1998;29(8):791–800.
21. Huerfano M, Schulik R. Management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Clin N Am* 2008 (88):599-614.
22. Agarwal R, Robson M. Inherited Predisposition to Gastrointestinal Stromal Tumor. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009 (23): 1-13
23. Tan C, Zhi W, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review and Case Reports, Diagnosis, Treatment and Future Directions. *ISRN Gastroenterology* 2012. Versión solo en línea.
24. Liegl B, Hornick J, Lazar A. Contemporary Pathology of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009 (23): 49–68.

25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcomas. Version 2012.
26. Avritscher R, Gupta S. Gastrointestinal Stromal Tumor : Role of Interventional Radiology in Diagnosis and Treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009(23): 129–137.
27. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33 (5): 464
28. Miettinen M, Lossata J. Gastrointestinal stromal tumors; pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23(2): 70-83.
29. Gold J, Gönen M, Gutiérrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1045–52.
30. Bamboat Z, DeMatteo R. Updates on the Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2012 (21): 301–316.
31. Learn P, Jason K. Sicklick, K, DeMatteo R. Randomized Clinical Trials in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2010 (19): 101–113
32. Kosmadakis K, Visvardis E, et al. The role of surgery in the management of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in the era of imatinib mesylate effectiveness. *Surgical Oncology* 2005 (14): 75–84
33. Wu P, Langerman A, et al. Surgical treatment of gastrointestinalstromal tumors in the imatinib (STI-571) era. *Surgery* 2003 (134); 4: 656-666.
34. Liegl B, Hornick J, Lazar A. Contemporary Pathology of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009 (23): 49–68.
35. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344:1052–1056.
36. Blay, J A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy: Historical and current perspectives on targeted therapy for GIST. *Cancer Treatment Reviews* 2011 (37): 373–384.

37. Reynoso D, Trent J. Neoadjuvant and adjuvant imatinib treatment in gastrointestinal stromal tumor: current status and recent developments. *Current Opinion in Oncology* 2010, 22:330–335.
38. Somaiah N, von Mehren M. New Therapeutic Approaches for Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009) 139–150
39. Montemurro M, Bauer S. Treatment of gastrointestinal stromal tumor after imatinib and sunitinib. *Curr Opin Oncol* 23 (2011) 367–372
40. Demetri G, Joensuu H. Systemic treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors: Current status and future opportunities. *EJC Supplement* 2008 (6) 1-14.
41. Kingham T, DeMatteo R. Multidisciplinary Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Clin N Am* 2009 (89): 217–233.
42. Chaudhry U, DeMatteo R. Management of Resectable Gastrointestinal Stromal Tumor. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009 (23): 79–96.