



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA MÉXICO
CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**EXPERIENCIA EN EL MANEJO QUIRÚRGICO DE LOS
TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO**

**T E S I S D E P O S G R A D O
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:
CARLOS ANDRÉS MACHUCA CARPIO**

**ASESOR: DR. ALEJANDRO EDUARDO PADILLA ROSCIANO
CIRUJANO ONCÓLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROCIRUGIA**

Ciudad de **México**, 25 de Julio de 2016





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. ALEJANDRO EDUARDO PADILLA ROSCIANO
CIRUJANO ONCÓLOGO ADSCRITO SERVICIO GASTROCIRUGIA
DIRECTOR DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA MÉXICO

DRA. SYLVIA VERÓNICA VILLAVICENCIO VALENCIA
COORDINADORA DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA MÉXICO

DR. CARLOS ANDRÉS MACHUCA CARPIO
AUTOR
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA MÉXICO

DEDICATORIA

A mi familia conformada por mis padres Alberto y Mariana, de los cuales tuve siempre el ejemplo a seguir, por haberme enseñado el valor de la perseverancia y a hacer las cosas apasionadamente.

A mis hermanos Alberto Jr, Nena e Isa, por todo el apoyo brindado a lo largo de estos años de mi estancia en México, por enseñarme que las distancias únicamente son físicas, pero no emocionales. Sin el apoyo de ellos hubiera sido imposible conseguir esta especialidad.

De manera especial a mi sobrinitas María Joaquina, María Victoria y Ana Sofía, inspiración y razón de ser de muchos esfuerzos, por ser, con su dulzura y cariño, un motivo día a día para continuar en el sueño emprendido hace años.

AGRADECIMIENTO

A todos los médicos cirujanos, jefes, maestros y maestras, que con paciencia y gran dedicación, invirtieron su valioso tiempo para contribuir, todos, de alguna manera, a mi formación como cirujano oncólogo en un hermoso país como lo es México, país que supo acogerme y al que considero mi segunda patria.

De manera especial al Dr Alejandro Padilla Rosciano, asesor de este trabajo, por haber sido guía en muchos procedimientos quirúrgicos y por haberme brindado su amistad.

A mis compañeros de la residencia, por ser, básicamente, mi familia en México.

ÍNDICE

Resumen	5
Índice	6
Antecedentes	7
Clasificación y patogénesis molecular	8
Histopatología	11
Manifestaciones clínicas y Diagnóstico	13
Factores Pronósticos	15
Sistemas de estadiaje	16
Tratamiento quirúrgico de GIST	19
Planteamiento del problema	23
Justificación.....	23
Hipótesis.....	23
Objetivos	23
Objetivo primario.....	23
Objetivo secundario	23
Métodología	24
Tipo y diseño del estudio.....	24
Población de estudio	24
Tamaño de la muestra.....	24
Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión	24
Criterios de eliminación	25
Definición de las variables.....	25
Análisis estadístico	28
Relevancia y expectativas.....	29
Aspectos éticos y de bioseguridad.....	29
Riesgos Potenciales para Participantes	29
Recursos disponibles	30
Recursos a solicitar	30
Resultados	31
Discusión.....	38
Conclusión	40
Bibliografía	41

RESUMEN

Título del protocolo: Experiencia en el Manejo Quirúrgico de los Tumores del Estroma Gastrointestinal en el Instituto Nacional de Cancerología de México

Planteamiento del problema: Los tumores del estroma gastrointestinal constituyen una entidad patológica rara. Este tipo de neoplasias tienen una biología tumoral agresiva, que hace que solo sean susceptibles de tratamiento quirúrgico cuando se diagnostican en estadios clínicos tempranos, y tienen un alto porcentaje de recurrencia. El Instituto Nacional de Cancerología de México, al ser una institución de referencia a nivel nacional, cuenta con una causística nada despreciable de pacientes con tumores del estroma gastrointestinal, los cuales fueron tratados con cirugía. Se trata de describir la experiencia quirúrgica del instituto, y de esta forma colaborar a la literatura médica con la experiencia mexicana del tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal.

Objetivo: Describir una serie de 56 pacientes con diagnóstico histopatológico comprobado de tumor del estroma gastrointestinal, que fueron susceptibles de tratamiento quirúrgico, para analizar la experiencia quirúrgica en el manejo de estos tumores en cuanto a tipo de cirugía, resultados oncológicos de la misma, morbilidad y mortalidad de los procedimientos.

Diseño: Estudio clínico, descriptivo, no experimental, observacional y retrospectivo

Pacientes y métodos: Se incluyeron a todos los pacientes de ambos sexos operados en el Instituto Nacional de Cancerología desde el año 2006 hasta el año 2015, con reporte histopatológico final de tumor del estroma gastrointestinal, obteniendo una base de datos del servicio de Patología del Instituto y recabando los datos de las variables a estudiar directamente de los expedientes electrónicos de los pacientes (y en algunos casos físicos).

Análisis estadístico: Los datos se analizaron con medidas de tendencia central y de dispersión para cada variable, por cada uno de los grupos analizados. Para las variables categóricas utilizadas se construyeron tablas de contingencia. Cuando se contrastaron variables cuantitativas con variables categóricas se utilizó regresión logística binaria simple y/o multinomial, según el caso, para determinar si existe una asociación estadística. La captura de los datos fue realizada en el programa informático Microsoft Excel® versión 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). El análisis de los datos se realizó en el programa informático SPSS versión 20 (IBM Corporation, New York, New York, EUA).

Resultados: De un total de 166 pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de México con diagnóstico de GIST, el 33.73% (n=56) recibieron tratamiento quirúrgico. 3 con fines curativos y 3 con fines paliativos. 54.6% fueron mujeres y 46.4% fueron hombres. La localización del tumor primario más frecuente fue estómago (66.08%), seguido de intestino delgado (14.28%), colon y recto (12.5%), y duodeno (7.14%). El síntoma principal al momento del diagnóstico fue sangrado del tubo digestivo (44.64%). En la IHQ del tumor resultaron cKit+ el 89.28%, y CD34+ el 78.57%. En cuanto al tipo de resección practicada se les practicó una resección amplia al 39.62%, cirugía radical 37.74%, y al 22.64% se le realizó una resección multiorgánica. Se realizó abordaje abierto en el 91.07%, y abordaje laparoscópico en el 8.93%. Se logró llevar a R0 al 87.5%, R1 3.57% y R2 al 8.93%. En la mitad de los casos el sangrado transoperatorio fue inferior a 200ml, y la mediana de estancia hospitalaria fue de 7.4 días. Las complicaciones postoperatorias fueron Claven-Dindo Tipo I 7.14%, Tipo II 10.71, Tipo III 14.29%, Tipo IV 1.79%, Tipo V 3.57%. La mortalidad quirúrgica fue de 3.57%. La mayor parte de tumores se clasificaron como de alto riesgo de recurrencia 66.07% (n=37). La recurrencia global fue del 26.78%. En el análisis multivariado, la recurrencia asociada al grupo de alto riesgo fue estadísticamente significativo (RR 3.2 p<0.03).

Conclusiones: Esta serie puede constituirse en un muestreo de la población mexicana, y podemos decir que tanto en factores de riesgo genéticos y adquiridos, así como en características demográficas y variables propias de la enfermedad, no hay cambios en nuestra población en relación al resto del mundo. Tanto los resultados quirúrgicos operatorios como los resultados quirúrgicos oncológicos obtenidos en el presente estudio se equiparan a los revisados en la literatura y en las distintas series publicadas a nivel mundial sobre manejo quirúrgico de tumores del estroma gastrointestinal, lo que sitúa al Instituto Nacional de Cancerología de México como un centro de alta concentración en la atención de estos pacientes y con experiencia en el manejo quirúrgico de los mismos.

ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mesenquimales o estromales que afectan al tracto gastrointestinal, típicamente se presentan como neoplasias subepiteliales, cuya localización más frecuente es el estómago o la porción proximal del intestino delgado (incluido el duodeno), pero una pequeña parte de ellos pueden estar localizados en el epiplón, mesenterio y peritoneo (1). Estos tumores se identifican principalmente por la expresión de la proteína KIT (inhibidor de tirosin cinasa), derivados de mutaciones en los genes que codifican el complejo KIT, o el receptor A del factor de crecimiento derivado de la plaquetas (PDGFRA). (2)

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos provenientes de SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, apuntan a que los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) representan solamente el 1% de todos los tumores del tracto gastrointestinal (3).

Se localizan con mayor frecuencia en estómago (50-60%), seguidos de intestino delgado (20%), colon y recto (10%), y esófago (<5%), ocasionalmente se localizan en epiplón, mesenterio y retroperitoneo (5%).

La mayor parte de estudios actuales sugieren que la frecuencia de lesiones subcentímetros de GIST gástricos, localizados incidentalmente, es mucho mayor que la que se tenía prevista. En un estudio japonés en el que se examinaron 100 estómagos de pacientes con diagnóstico de cáncer de estómago, mediante cortes congelados a intervalos de 5 mm, se encontraron 50 GISTS microscópico (cKIT + CD34 + desmina -) en 35 de los 100 pacientes, 90% de los cuales se ubicaron en la porción proximal del estómago (4).

Los tumores del estroma gastrointestinal ocurren principalmente en individuos de mediana edad y en pacientes mayores, y raramente ocurren antes de los 40 años de edad. En un análisis del registro SEER, la mediana de edad al diagnóstico fue de 63 años, y en la mayor parte de series europeas se situó entre 66 y 69 años (5).

Aunque la mayor parte de casos de pacientes con GIST son esporádicos, un 5% aproximadamente de ellos tienen síndromes autosómicos dominantes familiares, incluidos la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de Carney Stratakis y el síndrome primario de GIST familiar (6) (7).

CLASIFICACIÓN Y PATOGÉNESIS MOLECULAR

Los tumores de células fusiformes y epitelioides derivados de los componentes mesenquimales del tracto gastrointestinal han experimentado una evolución notable en la manera que son percibidos y clasificados en los últimos 30 años. Según su histología, los GIST fueron originalmente considerados como derivados del músculo liso. Sin embargo, rara vez demostraron claras características de diferenciación musculares (como lo hicieron los leiomiomas), y en muchos casos, su perfil inmunofenotípico los diferencia de los leiomiomas originados en otros sitios (por ejemplo, útero o tejidos blandos) (8).

Un importante avance se logró con la identificación de la expresión casi universal del antígeno CD117 para los GISTs, a diferencia de otros tumores de células del tracto gastrointestinal, que son típicamente CD117 negativos, como los leiomiomas y leiomiosarcomas verdaderos [1.43]. El antígeno CD117 es parte del receptor transmembrana de tirosina quinasa KIT (RTK) que es el producto del protooncogen KIT (también llamado como c-kit). En más del 80% de los GIST, una mutación en el gen del KIT conduce a una variante estructural de la proteína KIT que anormalmente se activa y permite la señalización oncogénica en la célula. Aunque la mayoría de los GIST ($\geq 90\%$) es positiva para sobreexpresión del KIT, algunas no son. Una explicación parcial fue proporcionada por el hallazgo de la activación de mutaciones en otro RTK,

el del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA) en algunos GIST KIT-negativo (9,10). (Figura 1)

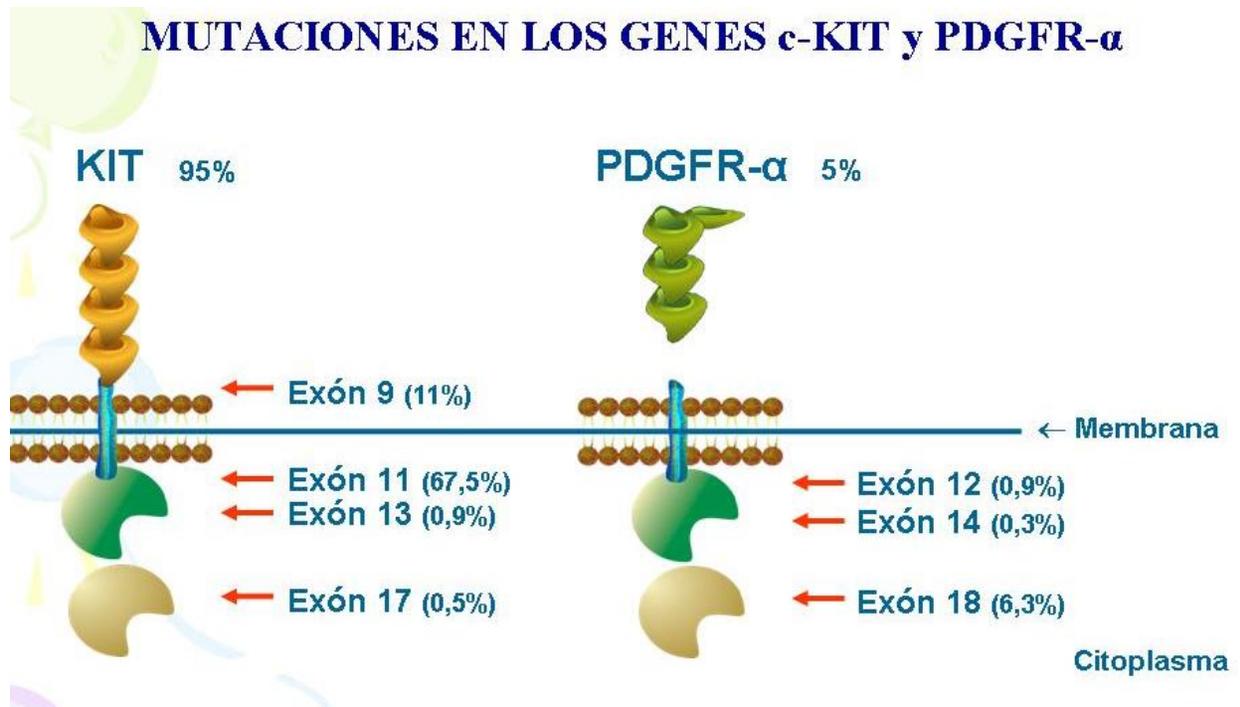


Figura 1: Principales mutaciones en los tumores del estroma gastrointestinal

En las células normales, la actividad del receptor tirosin cinasa KIT es regulado por la unión de ligandos endógenos para dicho receptor (conocidas como ligandos KIT o factor de células madre). La mayor parte de mutaciones para el gen KIT (aproximadamente un 75% de ellas), en los GIST afectan al exón 11, y resultan en dimerizaciones espontáneas del receptor y activación del receptor. Sin embargo en algunos casos, la mutación está presente en el exón 9, 13 o 17, con mecanismos biológicos estructurales diferentes que resultan en una señalización incontrolada del KIT (11).

Los GIST inmunohistoquímicamente KIT negativos constituyen alrededor del 4 a 5 por ciento de los casos. En tales pacientes y en aquellos con un diagnóstico poco claro, el análisis mutacional es necesario para confirmar el diagnóstico de un GIST:

- Mutaciones en el gen KIT se han detectado en algunos GIST que no expresan la proteína del KIT, lo que sugiere que el silenciamiento transcripcional se ha producido a través de un mecanismo diferente (12)

- Sin embargo, muchos de los GIST KIT-negativo tienen activación de mutaciones en un diferente RTK, especialmente el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRA)

- Aproximadamente un 10 por ciento de los GIST de adultos carecen de mutaciones en el gene del KIT o PDGFRA. A menudo se localizan en el estómago, son multicéntricos y pueden tener un curso clínico indolente. En el contexto de enfermedad metastásica, los GIST más agresivos KIT/PDGFRA, son más resistentes al imatinib y más sensible al sunitinib, que aquellos con una cinasa mutante (13).

Origen celular de los Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST): La inmunoreactividad KIT o PDGFR define un grupo de tumores con diferenciación desde las células intersticiales de Cajal (Figura 2). Estas células, también conocidas como las células marcapasos gastrointestinales, forman la interfase entre la inervación autonómica de la pared intestinal y el músculo liso en sí mismo. Tienen las características inmunofenotípicas y ultraestructurales tanto del músculo liso así como de las neuronas diferenciadas, y sirven para regular el peristaltismo. Puesto que los GIST así como estas células, expresan KIT, y dos tercios también expresan CD34, se ha propuesto una relación entre los dos (14).

Se postula que los GIST se originan de células CD34-positivas dentro de la pared del intestino y se diferencian hacia el fenotipo de las células de Cajal. A pesar de la atracción de la hipótesis de tumores GIST derivados de las células intersticiales de Cajal dentro de la pared intestinal, está todavía en duda. Se han descrito los GIST primarios derivados fuera del tracto GI en el epiplón y el mesenterio, los cuales son fenotípicamente idénticos a los verdaderos GIST originados en el tracto gastrointestinal (15).

❖ Las ondas lentas son generadas por las células intersticiales de Cajal: mezcla de células muscular lisa y fibroblastos

❖ La amplitud y la frecuencia pueden ser moduladas por el SN intrínseco y extrínseco y por hormonas.
SN simp disminuye la amplitud y frecuencia (casi las suprime) y los nervios parasimpáticos aumentan su tamaño.

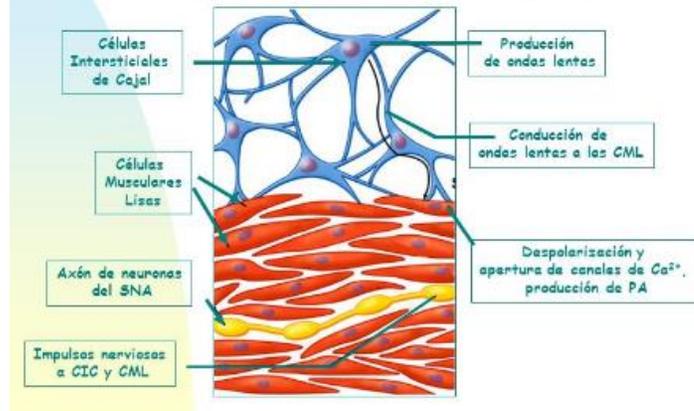


Figura 2: Células intersticiales de Cajal

Se postula que los GIST se originan de células CD34-positivas dentro de la pared del intestino y se diferencian hacia el fenotipo de las células de Cajal. A pesar de la atracción de la hipótesis de tumores GIST derivados de las células intersticiales de Cajal dentro de la pared intestinal, está todavía en duda. Se han descrito los GIST primarios derivados fuera del tracto GI en el epiplón y el mesenterio, los cuales son fenotípicamente idénticos a los verdaderos GIST originados en el tracto gastrointestinal (15).

HISTOPATOLOGÍA

El diagnóstico diferencial de un tumor subepitelial que se presenta en el tracto gastrointestinal es amplio, y puede incluir GIST, leiomioma, leiomioma maligno, schwannoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, fibromatosis (tumor desmoide), tumor miofibroblástico inflamatorio o incluso carcinoma metaplásico ("sarcomatoide"). Por microscopia ligera únicamente, la distinción entre los GIST y otros tumores para el diagnóstico diferencial (particularmente, leiomiomas, leiomiomas verdaderos y los schwannomas del tracto GI) puede ser difícil, porque

los resultados histológicos con tinciones de hematoxilina y eosina no son fiables, o específicamente relacionadas con el inmunofenotipo o la genética molecular de las lesiones (16). La distinción se basa generalmente en técnicas inmunohistoquímicas y moleculares analíticas, si bien existe cierta superposición:

- Como se ha señalado anteriormente, un punto clave para la distinción es la expresión casi universal del KIT en los GIST. Aproximadamente el 95% de los GIST son KIT-positivos, mientras que 60 a 70% son positivos para CD34, 30 a 40% son positivos para actina de músculo liso, 5% para proteína S-100 y 1 a 2 % lo son para desmina o queratina.
- Otro marcador de inmunohistoquímica útil es el DOG-1 perro-1 (discovered in GIST-1), que se expresa en casi todos los tumores GIST, incluyendo tumores KIT-negativo y PDGFRA-mutantes. El perfil inmunohistoquímico comparativo de GIST, leiomyosarcoma, leiomiomas y schwannomas son representados en la tabla 1. (17)

Diagnóstico diferencial de los tumores de la estroma gastrointestinal (GIST) según los hallazgos inmunohistoquímicos

Tipo	CD117	CD34	AML	S-100	Desmina
GIST	+ (> 95%)	+ (60-70%)	+/- (30-40%)	-(5% +)	Muy raro
Leiomioma	-	+ (10-15%)	+	-	+
Leiomyosarcoma	-	-	+	-	+
Schwannoma	-	-	-	+	-
Inflamatorio	-	+	+/-	-	-

AML: actina de músculo liso alfa.

Tabla 1: Diagnóstico diferencial por IHQ de GIST

En cuanto a la morfología celular de los GIST propiamente dichos, se pueden clasificar en 3 subtipos (Figura 3):

Fusiforme 70% Compuesto por células alargadas eosinófilas en fascículos cortos.

Epiteloide 20% Compuesto por células redondas con citoplasma eosinófilo o claro, dispuesto en redes que pueden hacer confundir con una neoplasia epitelial o melanoma.

Mixto 10% Principalmente cuando el tumor está asentado en el intestino delgado.

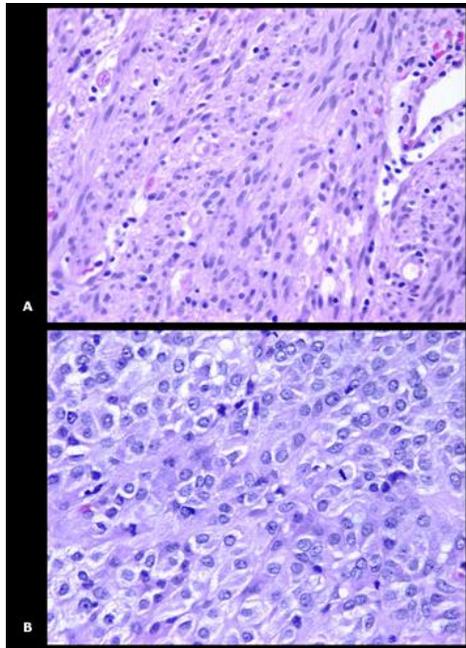


Figura 3: Subtipos histológicos de GIST. A: Fusiforme. B: Epiteloide

En un reporte de 48 pacientes con GIST compararon los diferentes subtipos histológicos con supervivencia libre de recurrencia a 5 años, encontrando tasas significativamente más altas entre pacientes con subtipo fusiforme comparado con subtipo epiteloide (49 vs 23% respectivamente) (18).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Algunos pacientes pueden ser asintomáticos, y estos tumores pueden ser descubiertos incidentalmente durante una endoscopia, estudio baritado o TAC realizado con otros propósitos. Algunas manifestaciones clínicas son hemorragia digestiva ya sea melena o hematoquezia, dolor abdominal, masa palpable, baja de peso, náuseas y vómitos (19). Ascitis es un hallazgo poco común, al igual que la obstrucción intestinal. Los GISTs tienen una mayor prevalencia en pacientes con Neurofibromatosis I y pueden ser múltiples, también forman parte de la tríada de Carney que se caracteriza por: Leiomiocarcinoma en la antigua clasificación, paraganglioma y condromas pulmonares.

En una de las series más grandes de pacientes, los síntomas principales fueron:

Sangrado del tubo digestivo 40%

Masa abdominal 40%

Dolor abdominal 20% (20)

Los pacientes con enfermedad multifocal son clasificados como estadio avanzado, y algunas veces tienen síndromes heredofamiliares raros con afección de múltiples tumores primarios.

Los tumores del estroma gastrointestinal frecuentemente metastatizan al hígado y al peritoneo, y raramente a los ganglios linfáticos y pulmones (21).

El protocolo diagnóstico de los pacientes incluye varios estudios de gabinete, entre los que tenemos:

TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA Y RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR:

La TAC con contraste es el mejor método de imagen y el de elección para evaluar una tumoración abdominal, para definir la extensión de la misma y la presencia o no de enfermedad metastásica. Sin embargo en aquellos pacientes que no pueden recibir

medio de contraste está indicada la RNM , o cuando se quiere evaluar el recto o el hígado. (22)

PANENDOSCOPIA Y ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO: Está indicada sobre todo para la evaluación de GIST gástrico o de la primera porción del intestino delgado. Estos tumores se ven como masas submucosas de bordes lisos sobre una mucosa normal, y protruyen hacia el lumen gástrico. En ocasiones pueden aparecer ulcerados. Es fundamental la toma de biopsias para definir un diagnóstico. (23).

El Ultrasonido endoscópico es el método con más exactitud diagnóstico para distinguir leiomiomas de otras neoplasias submucosas. Los leiomiomas penetran hasta la capa muscular propia, pudiéndolas distinguir del resto de lesiones que suelen ser más superficiales. (24)(25).

PET-CT: El PET scan utilizando fluorodeoxyglucose (FDG-PET) es altamente sensible para detectar tumores con un metabolismo de la glucosa alta, incluyendo los GIST pero no es específico para hacer un diagnóstico. No ha sustituido a la TAC como la modalidad por imágenes inicial de elección en pacientes con sospecha de tumor del estroma gastrointestinal. La sensibilidad del PET para la evaluación de GIST (incluyendo lesiones metastásicas) es del 86 al 100%. El PET puede ser útil para detectar un sitio primario desconocido o resolver dudas de la TAC (por ejemplo, cuando los resultados del CT son no concluyentes o inconsistentes con los resultados clínicos) (26,27).

FACTORES PRONÓSTICOS

Los principales factores pronósticos que aumentan el riesgo de que estos tumores metastaticen son:

- Tumores mayores a 5 cms.

- Lobulados.
- Realce heterogéneo de las lesiones.
- Infiltración a la grasa mesentérica.
- Ulceración.
- Linfadenopatías regionales.
- Patrón de crecimiento exofítico en los estudios de imagen (28).

Tamaño tumoral, índice mitótico y localización: El tamaño tumoral y el índice mitótico como factores pronósticos y para calificación de riesgo de los GISTS ha sido ampliamente descrita y aceptada desde el consenso del 2002 Instituto Nacional de Salud de los EEUU, posteriormente fue avalado, revisado y ampliado por el Instituto de patología de las Fuerzas Armadas en EEUU (Armed Forces Institute of Pathology AFIP) (29), y posteriormente Huang propone un nuevo consenso conjuntamente con el Instituto Nacional de salud, clasificando a los tumores del estroma gastrointestinal en 4 grupos de riesgo (30) (Tabla 2)

Riesgo	Tamaño	Índice Mitótico
Muy bajo riesgo	< 2 cm	< 5 mitosis en 50 campos
Riesgo bajo	2-5 cm	< 5 mitosis en 50 campos
Riesgo intermedio	< 5 cm	6-10 mitosis en 50 campos
	5-10 cm	< 5 mitosis en 50 campos
Riesgo alto	> 10 cm	Cualquier índice mitótico
	Cualquier tamaño	> 10 mitosis en 50 campos
	> 5 cm	> 5 mitosis en 50 campos

Tabla 2: Clasificación de Riesgo de GIST en base a tamaño tumoral e índice mitótico.

SISTEMAS DE ESTADIAJE DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

Basado en las grandes series de la AFIP, se hizo un sistema de estadiaje TNM (tumor-node-metastasis), para los tumores del estroma gastrointestinal, realizado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la UICC (International Union Against Cancer), el cual fue publicado en el 2010 en la Séptima edición del Manual de Estadiaje (31). (Tabla 3).

T: Tumor primario
Tx: El tumor primario no es evaluable
T0: No evidencia de tumor primario
T1: tumor de 2cm o menos
T2: tumor mayor de 2cm pero no mayor de 5cm
T3: tumor mayor de 5cm pero no mayor de 10cm
T4: tumor mayor a 10cm de diámetro mayor
Adenopatías Regionales (N)
Nx: Afectación ganglionar regional no evaluable
N0: Sin metástasis ganglionares regionales
N1: Presencia de metástasis ganglionares regionales
Metástasis a Distancia (M)
M0: Sin metástasis a distancia
M1: Con metástasis a distancia
Recuento (o índice) Mitótico
Bajo índice mitótico: 5 o menos figuras mitóticas por 50 CGA
Alto índice mitótico: más de 5 mitosis por 50 CGA

Tabla 3. Clasificación TNM para los tumores del estroma gastrointestinal

La estadificación clínica según el sistema TNM establece diferencia entre las distintas localizaciones. Es distinta para el GIST gástrico y de omento, y una distinta para el GIST de intestino delgado, esófago, colorectal y peritoneo (Tabla 4).

Grupo de GIST gástricos*	T	N	M	Índice Mitótico
Estadio IA	T1 ó T2	NO	MO	Bajo
Estadio IB	T3	NO	MO	Bajo
Estadio II	T1	NO	MO	Alto
	T2	NO	MO	Alto
	T4	NO	MO	Bajo
Estadio IIIA	T3	NO	MO	Alto
Estadio IIIB	T4	NO	MO	Alto
Estadio IV	Cualquier T	N1	MO	Cualquier índice
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier índice
Grupo de GIST de Intestino delgado**	T	N	M	Índice Mitótico
Estadio I	T1 ó T2	NO	MO	Bajo
Estadio II	T3	NO	MO	Bajo
Estadio IIIA	T1	NO	MO	Alto
	T4	NO	MO	Bajo
Estadio IIIB	T2	NO	MO	Alto
	T3	NO	MO	Alto
	T4	NO	MO	Alto
Estadio IV	Cualquier T	N1	MO	Cualquier índice
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier índice

*Nota: Utilizada también para el omento.
**Nota: Utilizada también para el esófago, colon y recto, mesenterio y, peritoneo.

Tabla 4. Estadificación clínica TNM para los tumores del estroma gastrointestinal, según las distintas localizaciones.

Gold y colaboradores realizan un estudio en 2009 con 127 pacientes del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), validado posteriormente con los pacientes del grupo español de investigación en sarcomas (GEIS) y con los de la Clínica Mayo de Rochester, que permite diseñar y validar un nomograma que es capaz de individualizar de una manera más concreta el riesgo de progresión de cada paciente (32).

Este nomograma pronóstico predice la supervivencia libre de recurrencia (SLR) a los 2 y 5 años después de la cirugía, en GIST localizados, en ausencia de tratamiento. Tiene en cuenta los factores pronósticos independientes ya conocidos (tamaño, índice mitótico y localización), y asigna puntos según el tamaño del tumor (de forma continua, pero no lineal), la localización (estómago, intestino delgado, colon/recto o localizaciones extraintestinales) y el número de mitosis del tumor primario (5 mitosis/50 CGA). La suma total de los puntos determina la probabilidad de SLR a los 2 y 5 años, expresado en forma de porcentaje (%) (Fig.3).

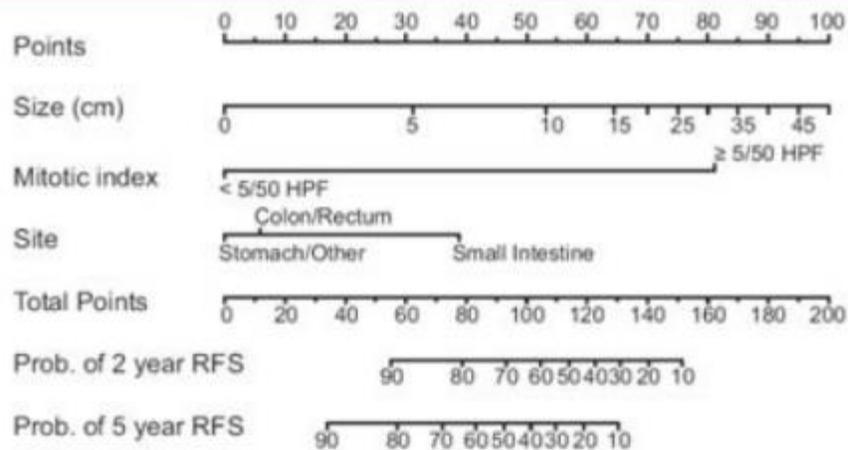


Figura 3. Nomograma del MSKCC para cálculo de la SLR.

El nomograma ha presentado mejor precisión predictiva en comparación con otros sistemas de evaluación del riesgo, como el propuesto con anterioridad por NIH-Fletcher 2001 (que no discrimina el riesgo de recurrencia de los grupos de muy bajo riesgo y bajo riesgo) y que la última modificación de AFIP Miettinen de 2006, que sólo asigna pacientes a un amplio grupo de riesgo definido. El nomograma puede ser útil para el cuidado del paciente, la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos, y la selección de pacientes para la terapia adyuvante con mesilato de imatinib (32).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

Las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) consideran que los tumores del estroma gastrointestinal gástricos de menos de 2 cms de diámetro que no tienen factores de riesgo por ultrasonido endoscópico (bordes irregulares, componentes quísticos, componentes ecogénicos, ulceración, y heterogeneidad), incluso pueden ser susceptibles de vigilancia endoscópica periódica. Para los tumores con factores de riesgo en el ultrasonido endoscópico, y para aquellas mayores de 2 cms de diámetro, potencialmente resecables, en pacientes sin criterios de inoperabilidad, y en ausencia de enfermedad metastásica, está indicada siempre la resección quirúrgica, en

cualquiera de sus modalidades, que van desde resecciones amplias, cirugías radicales o resecciones multiorgánicas. (33).

Para aquellos pacientes inoperables, con tumores irresecables, o con enfermedad metastásica está indicado el tratamiento con imatinib en todas sus modalidades, lo cual escapa al objeto de estudio del presente trabajo.

PRINCIPIOS QUIRURGICOS GENERALES

1. La **biopsia preoperatoria** por aspiración con aguja fina por ultrasonido endoscópico (EUS)- (FNA), puede no ser necesaria si se sospecha fuertemente de un tumor mesenquimal gastrointestinal, y si el mismo parece ser resecable y el paciente es operable. Sin embargo, se prefiere una biopsia para confirmar el diagnóstico si se sospecha de metástasis, o si se considera imatinib preoperatoria con intento posterior de resección quirúrgica, en un paciente que tiene una lesión grande localmente avanzada.(34)
2. Todos los **GIST mayores de 2 cms deben ser resecados**. La historia natural de estos y otros GIST de 1 a 2 cm, incluyendo su tasa de crecimiento y potencial metastático, sigue siendo desconocido. Aunque estos pequeños GIST pueden ser seguidos endoscópicamente hasta que se vuelvan sintomáticos, la frecuencia óptima de seguimiento y los riesgos específicos de esta estrategia es inciertos. La resección endoscópica exitosa se divulga, pero sigue siendo polémico debido al riesgo de márgenes positivos, derrame de tumor y perforación. Dado que los GIST son submucosos, las técnicas estándar de la resección mucosa endoscópica no necesariamente se extienden lo suficientemente profundo en el tejido submucoso para garantizar la eliminación del tejido profundo. (35)
3. El **objetivo del tratamiento quirúrgico es la resección completa** con la pseudocápsula tumoral intacta. La resección segmentaria del estómago o del intestino debe realizarse con el objetivo de lograr márgenes de resección negativos. Una resección mayor de tejido no tiene ningún beneficio adicional.

(36)

4. La **linfadenectomía rutinaria es innecesaria** porque las metástasis linfáticas son raras. Aunque puedan parecer ominosas en la tomografía, los GIST a menudo se proyectan extraluminalmente desde el estómago o el intestino delgado, desplazando e invadiendo órganos adyacentes. A menudo se pueden separar de las estructuras circundantes, aunque en algunos casos, la resección en bloque es necesaria debido a adherencias firmes. En la laparotomía, el abdomen se debe explorar bien, con especial atención a las superficies peritoneales y el hígado, para excluir la extensión metastásica. El tumor debe ser manipulado con cuidado para evitar la ruptura del mismo, lo cual incrementa el riesgo de recurrencia. (37)

5. La necesidad de lograr márgenes microscópicos negativos es incierta en GIST grandes (> 10 cm). **El manejo de un margen positivo según el informe final de la patología no está bien definida** y depende de si el cirujano considera que el hallazgo refleja con exactitud el procedimiento quirúrgico que fue realizado. Aunque los pacientes que se someten a una resección incompleta microscópica pueden tener un mayor riesgo de recidiva locorregional, otros factores como el tamaño y grado tumoral pueden jugar un papel más importante en determinar el riesgo de recurrencia. Deben considerarse detenidamente los riesgos y beneficios de re escisión versus inicio de imatinib. (38)

6. La **resección laparoscópica** de GIST gástricos es segura y efectiva, pero debe ser hecha únicamente por cirujanos con experiencia en el manejo laparoscópico del cáncer. (39,40).

7. La **resección completa** es posible en la mayor parte de los casos de GIST, sin embargo, solo la mitad de los casos van a tener una sobrevida libre de recurrencia a cinco o más años.(41,42)

PAPEL DE LA CIRUGIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD METASTASICA:

Aunque la terapia con TKIs (Inhibidores de tirosin cinasa) se ha convertido en el tratamiento de primera línea para GIST metastásico, hay varias razones para considerar la resección quirúrgica en pacientes que reciben estos fármacos para la enfermedad metastásica:

- Mientras los TKIs pueden controlar el crecimiento del tumor en más del 80% de los pacientes, las respuestas completas raramente se han alcanzado. Incluso los implantes tumorales que aparecen como metabólicamente no viables en el PET, generalmente contienen las células cancerosas viables (43,44).
- La mayoría de los pacientes que responden inicialmente a imatinib, finalmente adquiere resistencia por mutaciones adicionales en el gen KIT. La mediana de tiempo hasta la progresión es de aproximadamente dos años. Las tasas de respuesta al sunitinib de segunda línea y regorafenib de tercera línea son bajas, y las respuestas son menos duraderas. En principio, la resección de la enfermedad residual puede retrasar o prevenir el desarrollo de clones resistentes al reducir la carga tumoral. En algunos, esto puede prolongar el tiempo de progresión de la enfermedad. (45)
- El hígado y peritoneo son los sitios metastásicos más comunes, y un 25 a 30% de los pacientes que se presentan con enfermedad recurrente metastásica, tienen enfermedad potencialmente resecable. (46)
- El tiempo apropiado de la intervención quirúrgica es desconocido. Algunos proponen el tratamiento con TKIs por 6 a 9 meses y entonces considerar la cirugía si posterior a un estudio de imagen hay respuesta aceptable de la enfermedad en cuanto a la carga tumoral. Si bien es cierto que el tumor sigue respondiendo y disminuyendo de tamaño posterior al año de imatinib,

la respuesta máxima promedio se obtiene a los 3.5 meses. (47)

- El hígado es el sitio de recurrencia en 67% de los pacientes con GIST recidivante. Antes de la era del imatinib, estos pacientes fueron tratados como otros sarcomas de partes blandas metastásicos al hígado, con la resección cuando técnicamente sea factible. Los datos disponibles sobre las metástasis hepáticas de GIST sugieren tasas de supervivencia de cinco años del 27 al 34% en pacientes sometidos a resección sólo. Para los pacientes con metástasis aisladas del hígado, la resección hepática combinada con imatinib ofrece la mayor oportunidad para el control de la enfermedad a largo plazo. (48,49)

Planteamiento del problema

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) constituyen una patología poco común, representan alrededor del 1% de todos los tumores del tubo digestivo según las distintas series y registros a nivel mundial. El tratamiento quirúrgico de los mismos constituye el pilar fundamental en el manejo con fines curativos, por lo que el objetivo del presente trabajo es realizar un análisis de los pacientes llevados a resección quirúrgica en nuestra institución, con el fin de evaluar morbilidad y mortalidad operatorias, así como resultados oncológicos del mismo y compararlo con las series internacionales en cuanto a estos tópicos.

Justificación

A nivel local y nacional no existe al momento una actualización en cuanto a series de pacientes con diagnóstico comprobado de tumor del estroma gastrointestinal, por lo que se pretende con el presente trabajo realizar un análisis de una serie de pacientes mexicanos, y obtener una evaluación y una visión general de la experiencia quirúrgica con la que contamos en el manejo de esta patología rara.

Hipótesis

El manejo quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal en nuestra Institución (Instituto Nacional de Cancerología), se equipara a los resultados a nivel mundial en cuanto a resultados operatorios y oncológicos.

Objetivos

Objetivo primario

Describir a partir de un análisis retrospectivo los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados en el manejo de los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal, así como los resultados en cuanto a morbilidad y mortalidad operatoria, evolución quirúrgica y resultados oncológicos.

Objetivos secundarios

- Reportar las características demográficas de los pacientes incluidos en esta serie.
- Describir las características histopatológicas principales en este grupo de tumores.
- Clasificar a los pacientes según el riesgo de presentar recurrencia.
- Describir el tiempo medio de recurrencia así como el sitio de los mismos y la significancia estadística de los grupos de riesgo..

Metodología

Población de estudio

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico histopatológico comprobado de tumor del estroma gastrointestinal (GIST), que fueron sometidos a algún tipo de procedimiento quirúrgico entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2015 en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se obtuvo mediante la obtención de los registros de pacientes con diagnóstico histopatológico comprobado de tumor del estroma gastrointestinal en el departamento de Patología de este Instituto, y luego mediante la comprobación de registros operatorios de los mismos a través de los expedientes electrónicos del sistema Incanet.

Criterios de inclusión

Se incluyeron a todos los pacientes de ambos sexos sometidos a algún tipo de procedimiento quirúrgico (curativo o paliativo) para el manejo de tumores del estroma gastrointestinal confirmado por los reportes histopatológicos definitivos de los pacientes.

Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes que aún teniendo reporte histopatológico de GIST, no fueron llevados a ningún procedimiento quirúrgico durante su evolución, así como también a los pacientes que fueron operados fuera del instituto.

Criterios de eliminación

Se eliminaron a pacientes que presentaron diagnóstico de GIST por biopsia preoperatoria, pero que en el reporte histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica no se comprobó dicho diagnóstico.

Se eliminó también a los pacientes con expediente incompleto.

Definición de las variables

Se incluyeron las siguientes variables para el análisis de factores de riesgo

1. **Edad:** variable cuantitativa continua: se registrará como la fecha del nacimiento del paciente a la fecha del análisis estadístico o censura en el mismo. Escala de medición: numérica, cuantificada en años.
2. **Sexo:** variable nominal dicotómica: escala de medición: nominal, consignada en masculino o femenino.
3. **Antecedentes familiares:** variable nominal dicotómica: escala de medición: nominal, consignada en presente o ausente.
4. **Tabaquismo:** variable cuantitativa: escala de medición: número de paquetes por año, consignada en <10, 10 a 20 y >20.
5. **Alcoholismo:** variable nominal dicotómica: escala de medición: nominal, consignada en presente o ausente.
6. **Sintomatología principal al diagnóstico:** variable nominal politómica: escala de medición: nominal, consignada al diagnóstico, subdividida en: dolor, pérdida de peso, tumor abdominal, sangrado, incidental.
7. **Ubicación del tumor primario:** variable nominal politómica: escala de medición: nominal, consignada como localización del tumor (GIST) en el tubo digestivo, subdividida en: estómago, duodeno, intestino delgado, colon.
8. **Subtipo Histológico:** variable nominal politómica: escala de medición: nominal, consignada como subtipo histológico en el reporte de patología según la clasificación de la OMS, subdividida en: fusiforme, epiteloide, mixta, no especificada.
9. **cKit:** variable nominal dicotómica: escala de medición: nominal, consignada según el reporte histopatológico en presente o ausente.
10. **CD34:** variable nominal dicotómica: escala de medición: nominal, consignada según el reporte histopatológico en presente o ausente.
11. **Índice mitótico:** variable cuantitativa: escala de medición: número de mitosis por 50 campos de gran aumento, consignada en <5, 5 a 10 y >10.

- 12. Tamaño tumoral:** variable cuantitativa: escala de medición: tamaño definitivo del tumor reportado por patología, consignada en centímetros: <2, 2 a 5, 6 a 10 y >10.
- 13. Riesgo de recurrencia:** variable nominal politómica: escala de medición: nominal, consignada como riesgo de recurrencia según escala de Fleschner, subdivida en: muy bajo, bajo, intermedio, alto.
- 14. Segundo primario:** variable nominal dicotómica: escala de medición: nominal, consignada según el reporte histopatológico en presente o ausente.
- 15. Ubicación del segundo primario:** variable cuantitativa, expresada en la ubicación anatómica del segundo primario en caso de existir.
- 16. Albúmina preoperatoria:** variable cuantitativa continua: se registrará como el nivel de albúmina sérica preoperatoria. Escala de medición: numérica, cuantificada en gr/dL.
- 17. Hemoglobina preoperatoria:** variable cuantitativa continua: se registrará como el nivel de hemoglobina sérica preoperatoria. Escala de medición: numérica, cuantificada en gr/dL.
- 18. Tipo de cirugía:** variable nominal politómica: escala de medición: nominal, consignada como amplitud y radicalidad de la cirugía, subdivida en: resección amplia, radical, resección multiorgánica, paliativa.
- 19. Abordaje quirúrgico:** variable nominal dicotómica: escala de medición: nominal, consignada en abordaje abierto o laparoscópico.
- 20. Disección linfática:** variable nominal dicotómica: escala de medición: nominal, consignada la realización de una disección linfática formal en la cirugía, subdividida en: presente o ausente.
- 21. Ganglios linfáticos positivos:** variable nominal dicotómica: escala de medición: nominal, consignada en ganglios con enfermedad metastásica en el reporte histopatológico definitivo, subdividida en: positivo y negativo.

- 22. Estatus de enfermedad residual luego de la cirugía:** variable nominal politómica: escala de medición: nominal, consignada como presencia macro o microscópica de enfermedad residual, subdividida en: R0 (sin enfermedad), R1 (enfermedad microscópica), R2 (enfermedad macroscópica).
- 23. Enfermedad metastásica:** variable nominal dicotómica: escala de medición: nominal, consignada en la presencia o ausencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico.
- 24. Ubicación de las metástasis:** variable cuantitativa, expresada en la ubicación anatómica de enfermedad metastásica, en caso de existir.
- 25. Tumor multicéntrico:** variable nominal dicotómica: escala de medición: nominal, consignada en la presencia o ausencia de enfermedad multicéntrica al momento del diagnóstico.
- 26. Sangrado operatorio:** variable cuantitativa: escala de medición: sangrado en centímetro cúbicos durante el acto quirúrgico, consignada en <200, 200 a 500 y > 500 cc.
- 27. Complicaciones postoperatorias:** variable nominal politómica: escala de medición: nominal, consignada como escala de clasificación postoperatoria de Claven Dindo subdividida en grados: I, II, III, IV y V.
- 28. Estancia hospitalaria:** variable cuantitativa continua: se registrará como los días de estancia hospitalaria completos del paciente desde su ingreso al alta. Escala de medición: numérica, cuantificada en días.
- 29. Mortalidad operatoria:** variable nominal dicotómica: escala de medición: nominal, consignada en muerte por una causa derivada o inherente directa del procedimiento quirúrgico, subdividida en: presente o ausente.
- 30. Recurrencia:** variable nominal dicotómica: escala de medición: nominal, consignada en la presencia o ausencia de recurrencia (detección de enfermedad posterior a dos meses del tratamiento quirúrgico).
- 31. Sitio de recurrencia:** variable cuantitativa, expresada en la ubicación anatómica de enfermedad recurrente, en caso de existir.

32. Tiempo de recurrencia: variable cuantitativa continua: se registrará como el tiempo transcurrido entre la fecha de cirugía y la detección de enfermedad, posterior a una resección R0. Escala de medición: numérica, cuantificada en meses.

Tipo y diseño del estudio

Por el área de estudio: ***Clínico***

Por el diseño: ***Descriptivo***

Por la maniobra de intervención: ***No experimental***

Por seguimiento en temporalidad: ***Retrospectivo***

Por tipo de recolección de datos: ***Retrolectivo***

Una vez capturados los datos se realizó un análisis exploratorio de los mismos consistente en la obtención de medidas de resumen y gráficos de cada conjunto de datos, con la finalidad de identificar errores en su captura, como valores atípicos, extremos y perdidos.

Se realizó un análisis univariado y con fines descriptivos, los resultados son representados tablas de contingencia. Los datos se analizaron con medidas de tendencia central y de dispersión para cada variable, por cada uno de los grupos analizados. Para las variables categóricas utilizadas se construyeron tablas de contingencia y se realizó, en donde es aplicable, la prueba de chi cuadrada con el objeto de identificar dependencia entre variables. La significancia estadística se determinó como un valor de p menor a 0.05. Cuando se contrastaron variables cuantitativas con variables categóricas se utilizó regresión logística binaria simple y/o multinomial, según el caso, para determinar si existe una asociación estadística. La captura de los datos fue realizada en el programa informático Microsoft Excel versión 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EUA). El análisis de los datos se realizó en el programa informático SPSS versión 20 (IBM Corporation, New York, New York, EUA).

Relevancia y expectativas

Conocer la experiencia quirúrgica de nuestro instituto en el manejo de los tumores del estroma gastrointestinal, como una serie de pacientes que puede servir de muestra de la población mexicana, y comparar los resultados con las series publicadas a nivel mundial, en cuanto a características mismas de la cirugía como tal, tales como morbilidad y mortalidad operatorias, así como resultados oncológicos del tratamiento.

Aspectos éticos y de bioseguridad

La recolección de datos confidenciales de expedientes clínicos forma parte de la investigación biomédica, por lo que a lo largo del presente estudio se siguieron los siguientes principios:

- Respeto por la dignidad humana
- Respeto por las personas vulnerables
- Respeto por la privacidad y confidencialidad
- Minimización de cualquier daño que incidental o accidentalmente pudiera infringirse en alguno de los participantes

Riesgos Potenciales para Participantes

El único riesgo posible para los participantes en el estudio es el riesgo psicosocial resultante de un inadecuado manejo o diseminación de la información médica confidencial. Para minimizar este riesgo, Se emplea una serie de procedimientos especiales para mantener la confidencialidad:

- 1) La recolección de datos contiene únicamente un número de identificación, sin nombre del participante: los nombres aparecerán exclusivamente en una etiqueta electrónica que será eliminada en el momento de la captura de los datos lo que permite garantizar la confidencialidad de estos instrumentos durante los procedimientos de recolección y almacenamiento de la información.

- 2) Una vez capturada la información, la base de datos con nombres archivos separados y ocultos para los usuarios el cual es accesible únicamente para la generación de cuestionarios suplementarios en forma ciega para el usuario. Estos procedimientos para garantizar confidencialidad han sido utilizados en otros estudios de cohorte similares resultan altamente efectivos.

Recursos disponibles

Al tratarse de un estudio descriptivo y no experimental, los únicos recursos disponibles son el recurso humano del autor del presente trabajo, así como de su asesor. En cuanto a recursos materiales solamente se requieren los expedientes clínicos electrónicos o físicos de los pacientes, así como material electrónico disponible en nuestra Institución.

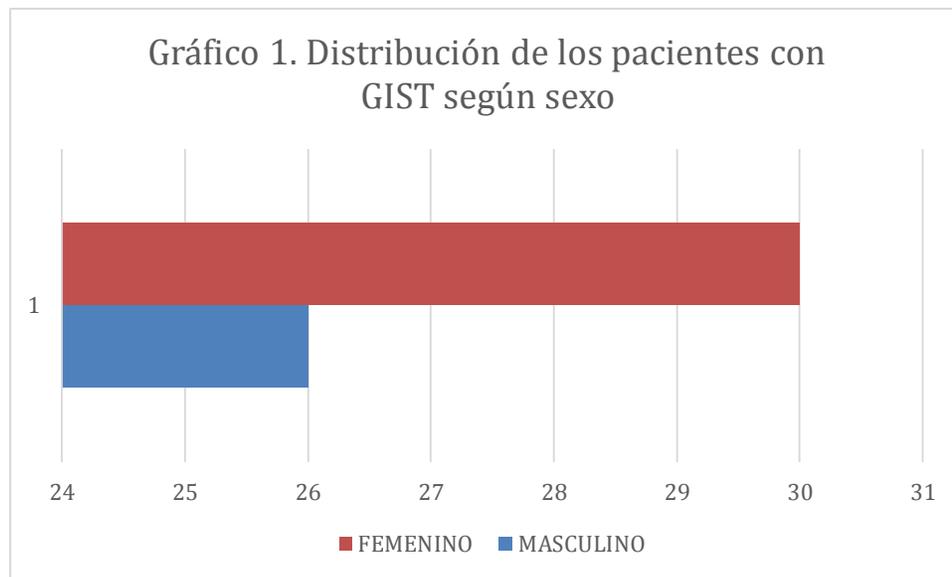
Recursos a solicitar

No se requirió solicitar más recursos materiales ni económicos para el presente trabajo, más allá de los expuestos en el tópico anterior.

Resultados

Fueron atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de México un total de 166 pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor del estroma gastrointestinal (GIST), en un lapso de 10 años, desde el primero de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2015, de los cuales 56 pacientes (33.73%) recibieron tratamiento quirúrgico.

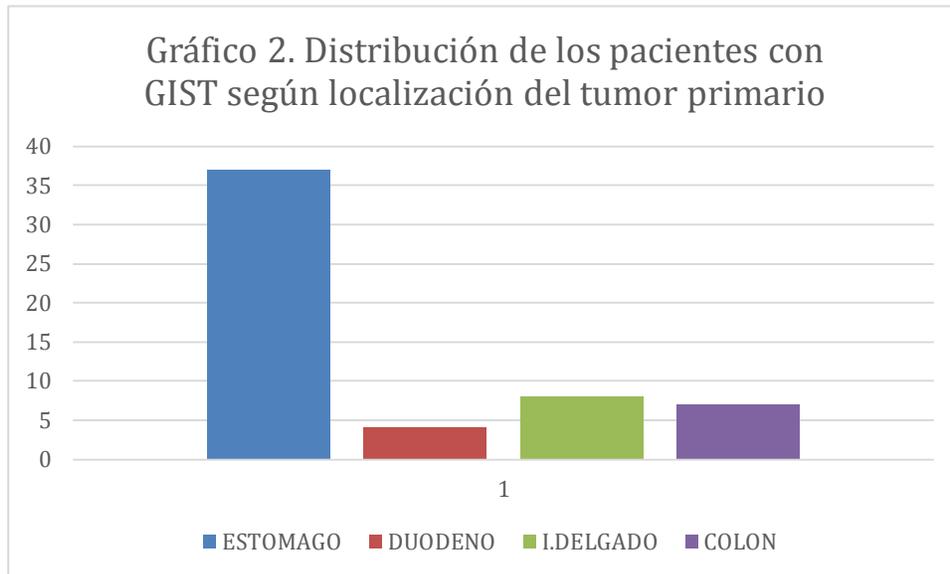
De los 56 pacientes, 26 (46.4%) pertenecen al sexo masculino y 30 (54.6%) al sexo femenino (Gráfico 1), con una edad promedio de 55.3 años, con rangos entre 35 y 91 años.



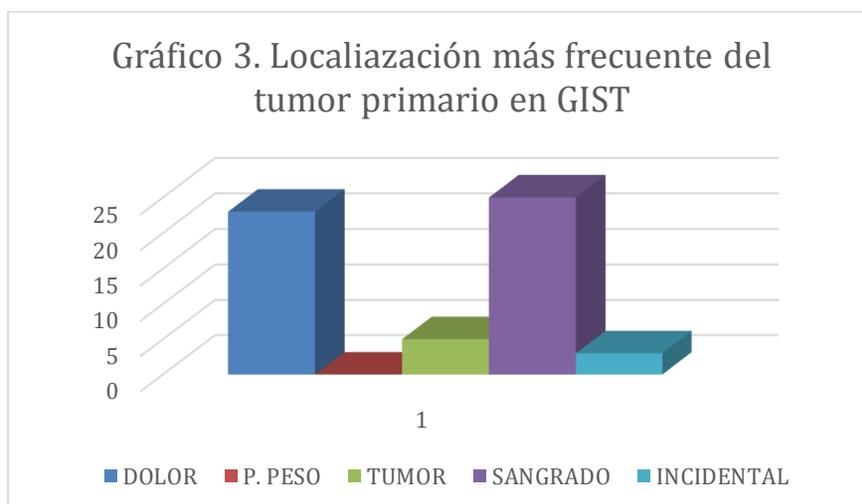
Únicamente 2 pacientes (3.57%) presentaron antecedentes familiares de primer grado para tumores del estroma gastrointestinal.

El 19.64% de pacientes (n11) tuvieron como antecedentes ser fumadores con índice tabáquico de <10 paquetes/año, 5.35% (n3) índice tabáquico de 10-20 paquetes/año, y el 1.78% (n1) índice de > 20 paquetes/año. Mientras que la incidencia del consumo de alcoholismo definido como el consumo copioso de alcohol en al menos una ocasión por semana fue del 28.57% (n16).

La localización del tumor primario más frecuente fue estómago con un 66.08% de los casos (n37), seguido por intestino delgado a excepción de duodeno 14.28%(n8), colon y recto 12.5% (n7), y duodeno 7.14% (n4). (Gráfico 2)



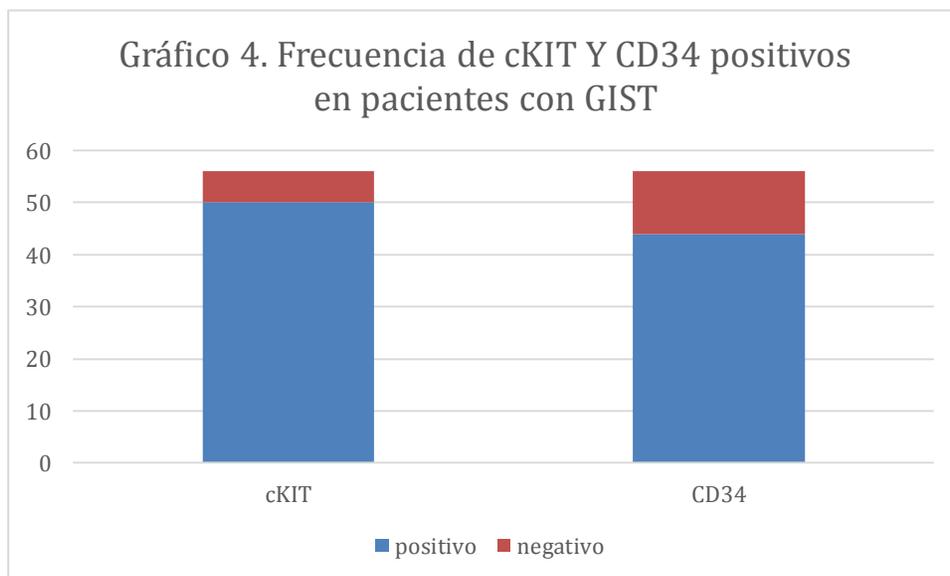
En cuanto al síntoma o signo principal al momento del diagnóstico, lo más frecuente fue sangrado del tubo digestivo 44.64% (n25), seguido por dolor abdominal 41.07% (n23), masa abdominal 8.93%(n5), y se detectaron en forma incidental al realizarse exámenes para otra patología en 5.36% (n3). (Gráfico 3)



El tumor del estroma gastrointestinal estuvo asociado a un segundo primario en 6 pacientes (10.7%), las localizaciones más frecuentes de los segundos primarios fueron mama y piel que se presentaron en dos pacientes cada uno, en 1 paciente cáncer de ovario y en 1 paciente condrosarcoma de la pared costal.

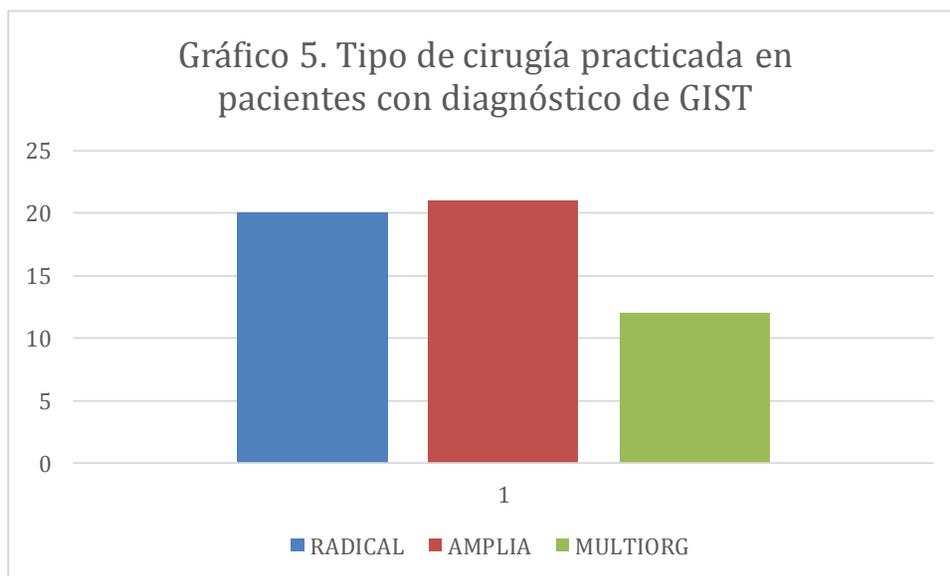
Se presentaron con enfermedad metastásica 6 pacientes (10.71%), de los cuales la mayoría, 5 pacientes fueron hepáticas, y en 1 caso peritoneal.

En los 56 pacientes se confirmó el reporte histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica como tumor del estroma gastrointestinal. En 26 pacientes no se especificó el subtipo histológico. En los 30 pacientes restantes, no hubo un subtipo histológico predominante, siendo de 30, 36.6 y 33.4% para las histología epiteloide, fusiforme y mixta, respectivamente. En 54 de los 56 pacientes no se reportó ki67. En cuanto a la inmunohistoquímica, el cKIT fue positivo en 50 de los 56 pacientes (89.28%), y negativo en 6 pacientes (10.71%). En tanto que el CD34 fue positivo en 44 pacientes (78.57%), y negativo en 12 (21.43%). (Gráfico 4)



Los pacientes llevados a cirugía se les realizaron estudios preoperatorios, que reportan un Hb media de 11.75 con rangos entre 4 y 17.7 gr/dL. En cuanto a las proteínas totales tuvieron un rango de 3.8 a 8.2 gr/dL, con una media de 6.7. Y la albúmina preoperatoria tuvo una media de 3.45 gr/dL, con rangos que oscilaron entre 1.5 y 4.5 gr/dL.

En cuanto a las características propias de la cirugía, de los 56 pacientes operados, 3 fueron con intento paliativo, y 53 con intento curativo. De estos 53 pacientes, al 39.62% (n21) se les practicó una resección amplia definida como una resección del tumor con márgenes macroscópicos negativos (ej: cuña gástrica y resecciones intestinales); al 37.74% (n20) se les realizó una cirugía radical definida como la resección completa del órgano que originó el tumor; y al 22.64% se le realizó una resección multiorgánica, definida como la resección del tumor junto con dos o más órganos. (Gráfico 5)

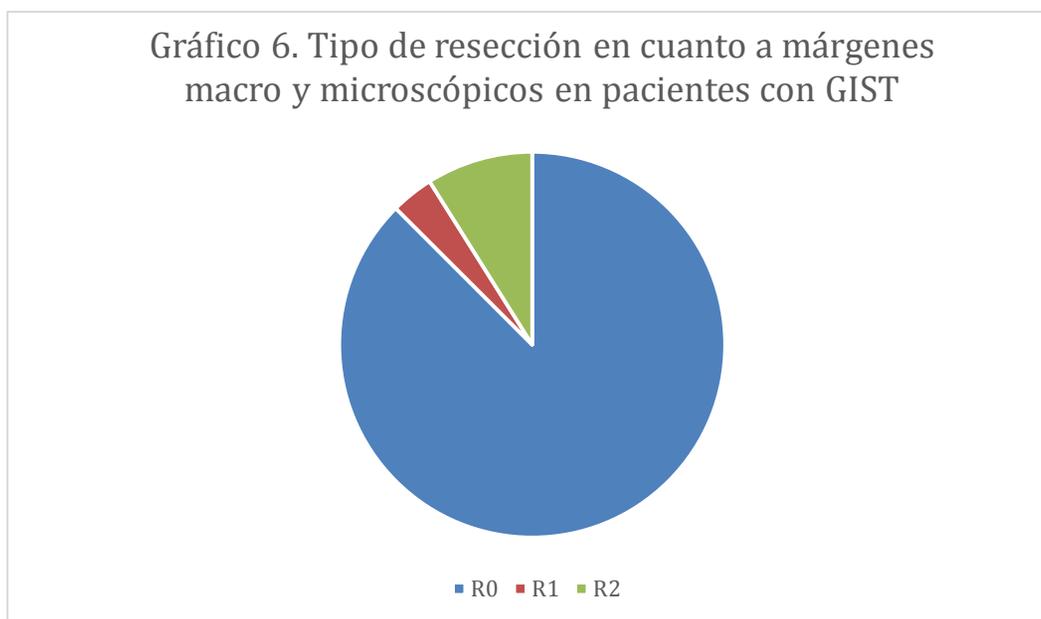


En cuanto al abordaje quirúrgico utilizado, se realizó en forma abierta en 51 pacientes (91.07%), y abordaje laparoscópico en 5 pacientes (8.93%). De los de abordaje laparoscópico el 100% fue por GIST gástrico con realización de una resección en cuña gástrica.

Se realizó una disección linfática formal en 17 de los 56 pacientes (30.36%), y de estos pacientes a los que se les realizó una disección linfática formal, la incidencia de ganglios linfáticos con metástasis de GIST en el reporte histopatológico definitivo fue del 11.7%.

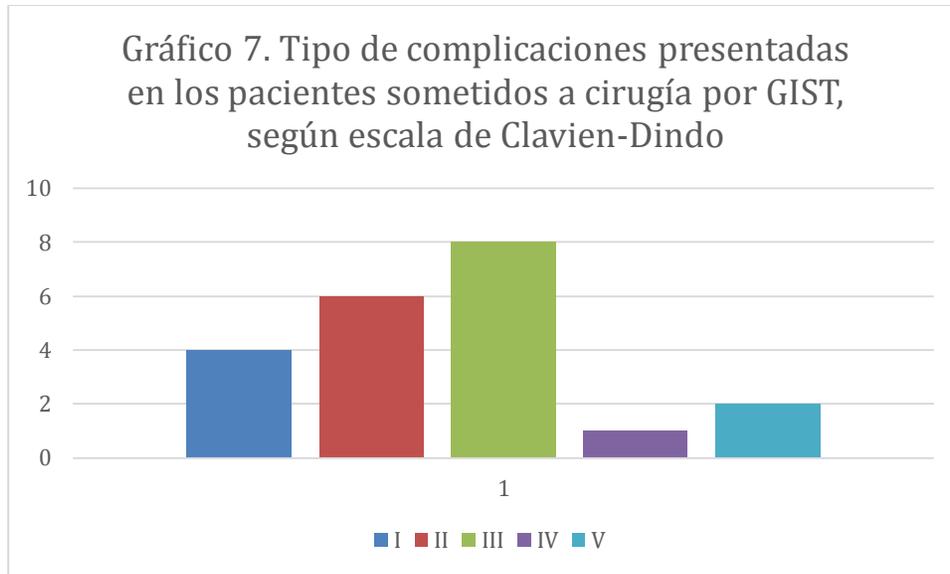
El resultado oncológico quirúrgico en cuanto a márgenes reportado en el reporte histopatológico definitivo fue el siguiente: R0 87.5% (n49), R1 3.57% (n2), R2 8.93% (n5) (Gráfico 6).

El sangrado transoperatorio registrado se dividió como sigue: El 50% (n28) tuvieron un sangrado inferior a los 200 ml, el 28.57%(n16) con un sangrado entre 201 y 500 ml, y el 21.43 (n12) de pacientes tuvieron un sangrado transoperatorio mayor a 500 ml.



La media de estancia hospitalaria fue de 7.4 días, con un rango entre 3 y 40 días.

La morbilidad operatoria general fue de 37.5%. Las complicaciones postoperatorias fueron clasificadas base a la escala de Claven-Dindo: Tipo I 7.14% (n4), Tipo II 10.71% (n6), Tipo III 14.29%(n8), Tipo IV 1.79% (n1), Tipo V 3.57% (n2) (Gráfico 7).

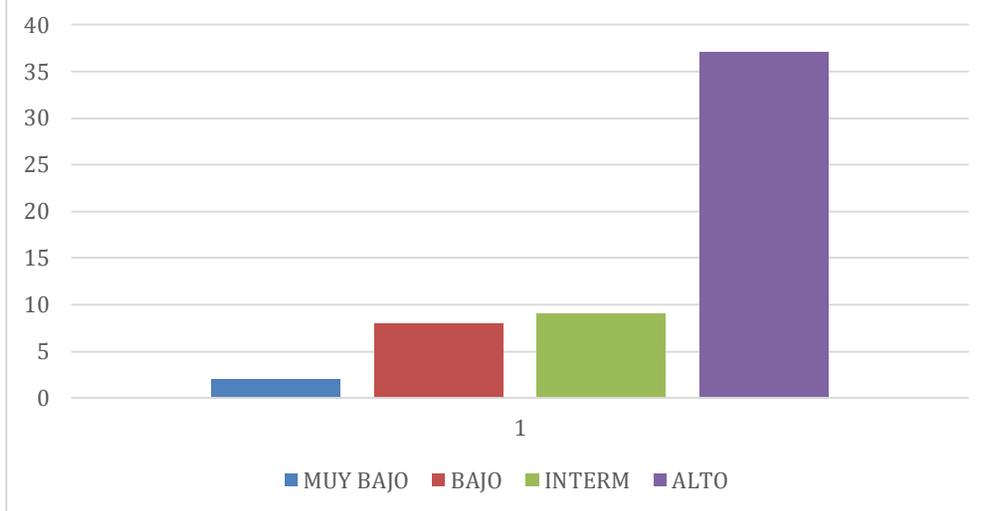


La mortalidad quirúrgica calculada fue de 3.57%. 2 pacientes fallecieron directamente por causa operatoria o una complicación de la misma. Un paciente por una lesión vascular, y otro paciente debido a sepsis abdominal.

En cuanto a la clasificación de riesgo de recurrencia basado fundamentalmente en el índice mitótico, y en el tamaño tumoral final reportado por patología, el 66.07% (n37) perteneció al grupo de alto riesgo, 16.07% (n9) al grupo de riesgo intermedio, el 14.29% al grupo de riesgo bajo, y el 3.57% (n2) al grupo de riesgo muy bajo. (Gráfico 8).

La recurrencia global fue del 26.78% (n15), con un tiempo promedio de recurrencia de 18.7 meses (rango de 6-36 meses). La recurrencia fue sistémica en el 86.67% (n13) de estos pacientes, mientras que fue local en el 13.33% (n2) de los mismos. En el análisis multivariado, la recurrencia asociada al grupo de alto riesgo fue estadísticamente significativo (RR 3.2 $p < 0.03$).

Gráfico 8. Clasificación de riesgo de recurrencia para pacientes con GIST en base a índice mitótico y tamaño tumoral



Discusión

Los tumores del estroma gastrointestinal constituyen una patología rara a nivel mundial. El Instituto Nacional de Cancerología de México es un centro de referencia a nivel nacional, y en un periodo de diez años fueron atendidos 166 pacientes con este diagnóstico, de los cuales alrededor de la tercera parte estuvieron en estadios clínicos tempranos, lo cual los hizo susceptibles de manejo quirúrgico, en su mayoría de inicio, y unos pocos luego de tratamiento neoadyuvante con imatinib.

La serie de casos en cuanto a número se equipara a las principales series de casos publicadas a nivel mundial en cuanto a número de pacientes integrados en las mismas, como lo es el caso de Tokumaru en Japón que cuenta con una casuística de 109 pacientes en un periodo similar de tiempo que el presente estudio.

En cuanto a las características demográficas de los pacientes también se equipara a resultados publicados en la literatura a nivel mundial. En nuestra serie la mayor parte de casos estuvieron asociados al sexo femenino con un 54.6% de casos, la edad promedio fue de 55.3 años. Únicamente un 3.57% de pacientes tuvieron antecedentes familiares de GIST, siendo considerablemente menor al 10% que reportan la mayor parte de series en cuanto a casos de GIST familiar.

En cuanto a factores de riesgo asociados al mismo, el tabaquismo estuvo asociado en el 26.77% de pacientes, la mayor parte de ellos con índice tabáquico menor a 10 paquetes al año, mientras que el alcohol como factor de riesgo estuvo presente en el 28.57% de pacientes. Esto quizás indique que tanto el alcohol como el cigarro son factores promotores para que se desarrollen las mutaciones sobre una base genética muy establecida como lo son las mutaciones de cKit y PDGFRA.

Como en todas las series a nivel mundial, la localización más frecuente del tumor primario en nuestro estudio fue el estómago con un 66.8% de pacientes. Y los dos síntomas más frecuentes al momento del diagnóstico concuerdan con la literatura, y la

serie de Chou, en primer lugar el sangrado del tubo digestivo (44.64%), y en segundo lugar el dolor abdominal (41.07%). (20)

En esta serie se incluyen 6 pacientes con enfermedad metastásica, correspondiente al 10.71%, cuyo hallazgo fue totalmente transoperatorio, principalmente metástasis hepáticas, que se pudieron resolver con cirugía (metastasesectomía) en el 50% de los casos.

La mutación cKit estuvo presente en casi el 905 de los pacientes (89.28%), y el CD34 fue positivo en el 78.57% de pacientes, lo que nos puede hacer llegar a la conclusión que la población mexicana guarda la misma proporción de mutaciones, y que la inmunohistoquímica en este tipo de tumores es la misma que en la población mundial.

En tres pacientes por hallazgos transoperatorios de irresecabilidad se realizó una cirugía únicamente con fines paliativos, y de los 53 llevados a cirugía con fines curativos, se llevó a cabo una resección local amplia en el 39.62% de los casos, cirugía radical en el 37.74%, y cirugía multiorgánica en el 22.64% de pacientes. Este último dato es importante como aporte a la literatura porque en la literatura revisada no especifican este ítem.

El abordaje quirúrgico más utilizado fue el abierto con un 91.07%, y el laparoscópico únicamente 8.93%, todos los cuales fueron para cuña gástrica. Es importante enfatizar que en este aspecto si nos hace falta experiencia en cuanto al manejo laparoscópico, ya que otra series reportan al menos un 30% de casos resueltos por este tipo de abordaje para enfermos con GIST de localización gástrica (51).

Una disección linfática formal se realizó en 30.3% de pacientes, con ganglios metastásicos positivos en únicamente el 11.7%, lo cual hace que no se justifique una disección linfática formal y sistemática en los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal.

Los resultados operatorios como tal, derivados en la mayoría de la técnica quirúrgica utilizada así como de factores propios del paciente y del cirujano son equiparables a las series mundiales, con un sangrado transoperatorio menor de 200 ml en la mitad de los pacientes, con una media de estancia hospitalaria de 7.4 días. La morbilidad fue de 37.5%, en las que la mayor parte de complicaciones fueron Clavien-Dindo II y III, con un 10.71 y 14.29% respectivamente, en los que no se requirió de cirugía para tratar las mismas. Y la mortalidad quirúrgica calculada fue baja (3.57%).

Los resultados oncológicos quirúrgicos se consideran exitosos, ya que la mayor parte 87.5% pudieron ser llevados a status de resección RO (márgenes libres macroscópicos y microscópicos). Así mismo la recurrencia global en esta serie fue del 26.78% de pacientes menor a la mayor parte de series reportadas que están por el orden del 40%, con un tiempo promedio de recurrencia de 18.7 meses, y en el análisis multivariado el único factor de riesgo estadísticamente asociado a la recurrencia fueron los tumores de alto riesgo (Tumores > 10cms, y > 50 mitosis por 50 campos de alto poder), con un RR 3.2 (P<0.03).

Conclusión

Esta serie puede constituirse en un muestreo de la población mexicana, y podemos decir que tanto en factores de riesgo genéticos y adquiridos, así como en características demográficas y variables propias de la enfermedad, no hay cambios en nuestra población en relación al resto del mundo.

Tanto los resultados quirúrgicos operatorios como los resultados quirúrgicos oncológicos obtenidos en el presente estudio se equiparan a los revisados en la literatura y en las distintas series publicadas a nivel mundial sobre manejo quirúrgico de tumores del estroma gastrointestinal, lo que sitúa al instituto Nacional de Cancerología de México como un centro de alta concentración en la atención de estos pacientes y con experiencia en el manejo quirúrgico de los mismos.

Referencias

1. Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 8:5.
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438:1.
3. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:162.
4. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006; 37:1527.
5. Nilsson B, Bümning 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; 103:821.
6. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:90.
7. Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, et al. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res* 2008; 14:4550.
8. Newman PL, Wadden C, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumours: correlation of immunophenotype with clinicopathological features. *J Pathol* 1991; 164:107.
9. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279:577.
10. Lee JR, Joshi V, Griffin JW Jr, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:979.
11. Agaimy A, Wünsch PH. True smooth muscle neoplasms of the gastrointestinal tract: morphological spectrum and classification in a series of 85 cases from a single institute. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392:75
12. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1373.
13. Emile JF, Théou N, Tabone S, et al. Clinicopathologic, phenotypic, and genotypic characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:597.
14. Wang L, Vargas H, French SW. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1471.
15. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, et al. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:377.

16. Graadt van Roggen JF, van Velthuysen ML, Hogendoorn PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2001; 54:96.
17. West RB, Corless CL, Chen X, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004; 165:107.
18. Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20:3898.
19. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231:51.
20. Chou FF, Eng HL, Sheen-Chen SM. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: analysis of prognostic factors. *Surgery* 1996; 119:171.
21. Gasparotto D, Rossi S, Bearzi I, et al. Multiple primary sporadic gastrointestinal stromal tumors in the adult: an underestimated entity. *Clin Cancer Res* 2008; 14:5715.
22. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, et al. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol* 2008; 98:384.
23. Tio TL, Tytgat GN, den Hartog Jager FC. Endoscopic ultrasonography for the evaluation of smooth muscle tumors in the upper gastrointestinal tract: an experience with 42 cases. *Gastrointest Endosc* 1990; 36:342.
24. Yasuda K, Cho E, Nakajima M, Kawai K. Diagnosis of submucosal lesions of the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1990; 36:S17.
25. Boyce GA, Sivak MV Jr, Rösch T, et al. Evaluation of submucosal upper gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:449.
26. Gayed I, Vu T, Iyer R, et al. The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 2004; 45:17.
27. Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg* 2005; 29:1429.
28. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003; 226:527.
29. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:52.
30. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:477.

31. American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.175.
32. Gold JS, 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.
33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2016.
34. Blackstein ME, Blay JY, Corless C, et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2006; 20:157.
35. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN task force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)- Update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Comp Cancer Net* 2007; 5(2 suppl):S-1.
36. Carboni F, Carlini M, Scardamaglia F, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach. A ten-year surgical experience. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22:379.
37. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:1098.
38. Everett M, Gutman H. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique. *J Surg Oncol* 2008; 98:588.
39. Huguet KL, Rush RM Jr, Tessier DJ, et al. Laparoscopic gastric gastrointestinal stromal tumor resection: the mayo clinic experience. *Arch Surg* 2008; 143:587.
40. Bischof DA, Kim Y, Dodson R, et al. Open versus minimally invasive resection of gastric GIST: a multi-institutional analysis of short- and long-term outcomes. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:2941.
41. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231:51.
42. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23:70.
43. Chacón M, Roca E, Huertas E, et al. CASE 3. Pathologic complete remission of metastatic gastrointestinal stromal tumor after imatinib mesylate. *J Clin Oncol* 2005; 23:1580.
44. Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, et al. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer* 2005; 117:316.
45. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:14.
46. Rubió-Casadevall J, Martínez-Trufero J, García-Albeniz X, et al. Role of surgery in patients with recurrent, metastatic, or unresectable locally advanced gastrointestinal stromal tumors sensitive to imatinib: a retrospective analysis of

- the Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS). *Ann Surg Oncol* 2015; 22:2948.
47. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007; 245:347.
 48. Nunobe S, Sano T, Shimada K, et al. Surgery including liver resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors or gastrointestinal leiomyosarcomas. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35:338.
 49. Turley RS, Peng PD, Reddy SK, et al. Hepatic resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Cancer* 2012; 118:3571.
 50. *Tokumaru*, Surgical Management in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors: A Single-Center Experience. *Oncology* 2016;90:273–279
 51. Jia-Qin Cai, Laparoscopic versus open wedge resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a single-center 8-year retrospective cohort study of 156 patients with long-term follow-up . *BMC Surgery* (2015) 15:58