

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

**SOBREVIDA Y RECURRENCIA A TRES AÑOS EN PACIENTES
CON TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES
TRATADOS QUIRURGICAMENTE EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.**

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

DR. RICARDO SANABRIA TRUJILLO

ASESOR DE TESIS:

DR. JOSÉ ARTURO VELÁZQUEZ GARCÍA.

ASESOR ADJUNTO:

DR. GUILLERMO GÓMEZ CAMPOS.



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.

DR. JESÚS ARENAS OSUNA.
Jefe de la División de Educación Médica.
UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza.

DR. JOSÉ ARTURO VELÁZQUEZ GARCÍA.
Jefe del Servicio de Cirugía General y Asesor de Tesis.
UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza.

DR. GUILLERMO GOMEZ CAMPOS.
Jefe del Servicio de Patología y Asesor adjunto de Tesis.
UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza.

DR. RICARDO SANABRIA TRUJILLO.
Médico Residente de Cirugía General.
UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza.

Índice

I. RESUMEN.....	4
II. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	6
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
IV. RESULTADOS.....	15
V. DISCUSIÓN.....	25
VI. CONCLUSIONES.....	30
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	31

I. Resumen

Sobrevida y recurrencia a tres años en pacientes con tumores estromales gastrointestinales tratados quirúrgicamente en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

Objetivo: Determinar la sobrevida y recurrencia a tres años en pacientes con diagnóstico de GIST tratados quirúrgicamente en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

Material y métodos: Es un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional. Se revisaron los reportes histopatológicos del 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2003, registrando pacientes con diagnóstico de GIST. Se revisaron los expedientes clínicos obteniendo: edad, sexo, manifestaciones clínicas, sitio de localización, estado de la enfermedad, tratamiento quirúrgico, estado de los márgenes de resección, riesgo de malignidad, seguimiento, recurrencia y muerte.

Análisis estadístico: estadística descriptiva.

Resultados: 9 pacientes tuvieron diagnóstico de GIST, con edad promedio de 60 años y predominio en hombres. Los datos clínicos más frecuentes fueron dolor abdominal y sangrado. La mayoría se localizó en estómago (45%). El riesgo de malignidad del tumor fue bajo en 33%, intermedio en 45% y alto en 22%. El 78% recibió tratamiento quirúrgico potencialmente curativo. La recurrencia fue de 43% con sobrevida global a tres años de 86% y sobrevida libre de enfermedad de 57%.

Conclusiones: La sobrevida a tres años en pacientes tratados quirúrgicamente por GIST es de 57% con recurrencia de 43%. Los pacientes con mayor riesgo de recurrencia y menor sobrevida fueron aquellos con tumores de riesgo alto e intermedio así como con enfermedad regionalmente avanzada.

Palabras clave: tumor estromal gastrointestinal, GIST, sobrevida, recurrencia.

Summary

Three years survival and recurrence in patients with gastrointestinal stromal tumors under surgical management in Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

Objective: To determine three years survival and recurrence in patients with gastrointestinal stromal tumors under surgical management in Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

Material and methods: It is retrospective, cross-sectional, descriptive and observacional a study. The histopatological reports between January 1, 1999 to December 31, 2003, were reviewed, registering patients with GIST diagnosis. Clinical files were reviewed obtaining: age, sex, clinical manifestations, site of location, state of the disease, surgical treatment, state of the section margins, risk of malignancy, survival, recurrence and death. Statistical analysis: descriptive statistic.

Results: 9 patients had diagnose of GIST, with age average of 60 years and predominance in men. The more frequent clinical data were abdominal pain and bled. Majority was located in stomach (45%). The risk of malignancy of tumor was low in 33%, intermediate in 45% and high in 22%. 78% received potentially curative surgery. The recurrence was 43% with three years global survival of 86% and free tumoral disease surviva of 57% .

Conclusions: three years survival in patients under surgical tratmen for GIST is 57% with recurrence of 43%. The patients with greater risk of recurrence and less survival were those with tumors of high and intermediate risk as well as with disease regionally invasive.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, GIST, survival, recurrence.

II. Antecedentes Científicos

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST, del inglés *gastrointestinal stromal tumors*), son los tumores mesenquimales más comunes del tracto gastrointestinal ocupando el 80% de éstos ⁽¹⁾, representan del 5 al 6 % de los sarcomas del tubo digestivo ^(2, 1), y constituyen el 1% (0.1 a 3 %), de los tumores malignos gastrointestinales ^(3, 4, 5, 1, 2). Su incidencia real es desconocida, pero se estima en 0.68 casos por 100, 000 habitantes por año ⁽⁶⁾. Generalmente, se presentan en pacientes entre la quinta y sexta décadas de la vida, con edad media de 60 años; son raros en personas menores de 40 años y extremadamente inusuales en niños. Aparentemente, existe predominio por el sexo masculino ^(7, 6). El término GIST fue utilizado por primera vez en 1983 por Mazur y Clark. Anteriormente, los GIST eran considerados tumores del músculo liso gastrointestinal, sin embargo, en 1998 Hirota identificó la mutación en el protooncogen c-kit, cuyo producto, la proteína kit es inmunorreactiva al CD 117; lo anterior permitió diferenciar los GIST de los demás tumores mesenquimales ⁽⁸⁾. El CD 117 también es expresado por las células intersticiales de Cajal, que funcionan como marcapasos gastrointestinal, por lo que en 1998, Kindblom propuso que los GIST

se originan de estas células. La inmunohistoquímica ha determinado la expresión de la proteína del protooncogen c-kit (CD 117), en 80 a 96 % los GIST^(9, 10, 11, 7, 8). Actualmente los GIST se definen como tumores mesenquimales que expresan la proteína kit⁽²⁾.

En su presentación clínica, 10 a 30 % de los GIST son asintomáticos, descubriéndose incidentalmente durante estudios de imagen, endoscopia o cirugía realizados por otra causa no relacionada^(12, 10).

Los datos clínicos más comunes son dolor abdominal (40 a 50 %), tumor abdominal palpable (25 a 40 %), y datos secundarios al sangrado del tumor (20 a 50 %). Así mismo, pueden manifestarse con datos de oclusión o perforación^(13, 4, 7, 10, 12). En más del 95 % de los casos existe un tumor primario único, sin embargo, en 40 % de los pacientes el tumor invade órganos adyacentes⁽²⁾, y en 50 a 60 % se presenta como enfermedad metastásica⁽¹⁾. El sitio más frecuente de localización es el estómago (60 a 70 %), seguido por el intestino delgado (20 a 30%), 5 a 15 % en colon y recto, 1 a 5 % en esófago y menos del 5 % en omento, mesenterio y retroperitoneo^(13, 14, 2, 7, 10-12).

En algunos reportes se comunica que alrededor del 20 al 30 % de los GIST son malignos^(2, 12), sin embargo, en la actualidad los expertos recomiendan considerar a todos como potencialmente malignos. La

conducta maligna es definida clínicamente por la presencia de invasión peritoneal, mesentérica, omental, invasión a órganos adyacentes, metástasis, recurrencia post-quirúrgica y muerte.

El abordaje diagnóstico de los GIST es similar al de otros tumores gastrointestinales. En general, se realiza serie gastrointestinal con doble contraste, la cual muestra un defecto de llenado. En la endoscopia aparecen como lesiones submucosas, ocasionalmente umbilicadas, con hemorragia o ulceración. La toma de biopsia por endoscopia convencional no es útil ya que el tumor está cubierto por mucosa generalmente normal. La tomografía computarizada (TC), es esencial para la evaluación de la extensión del tumor primario y la presencia de metástasis. El examen histopatológico es indispensable para el diagnóstico de GIST y actualmente la tinción inmunohistoquímica para CD 117 es esencial para el diagnóstico de este tipo de neoplasias ^(1, 2). Los datos morfológicos empleados para determinar malignidad incluyen: actividad mitótica, pleomorfismo nuclear, grado de celularidad, índice núcleo/citoplasma, tamaño del tumor, invasión mucosa, ulceración y necrosis. El tamaño tumoral y la actividad mitótica han sido los criterios más útiles en predecir comportamiento maligno; tumores mayores de 5 cm y el conteo de

más de 5 mitosis por 50 campos de alto poder (HPF, del inglés *high-power fields*) se han asociado con malignidad y alto riesgo de metástasis y recurrencia ^(15, 1, 2, 12, 13). En abril de 2001 los *Nacional Institutes of Health* (NIH), propusieron una clasificación para determinar el riesgo relativo de malignidad de los GIST (cuadro 1) ⁽¹⁶⁾.

Cuadro 1 Riesgo relativo de malignidad de los GIST, NIH 2001 ⁽¹⁶⁾		
Riesgo	Tamaño tumoral (cm)	Conteo de mitosis (HPF)
Muy bajo	<2	< 5/50
Bajo	2-5	< 5/50
Intermedio	<5	6-10/50
	5-10	< 5/ 50
Alto	> 5	> 50/50
	> 10	Cualquiera
	Cualquiera	> 10/50

El diagnóstico diferencial de los GIST incluye leiomioma, leiomiosarcoma, schwannoma, lipoma, tumor carcinoide, y fibromas.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para los GIST, la meta es la resección completa del tumor con márgenes libres, la cual puede lograrse en 40 a 60 % de los casos y en 70 % de quienes padecen enfermedad primaria no metastásica ^(17, 1). En general, los estándares de resección, preservación y anastomosis deben

respetarse en el tratamiento quirúrgico de los GIST. En general, las técnicas empleadas consisten en enucleación, resección segmentaria, resección anatómica, resección en bloque y en caso de enfermedad irresecable, la aplicación de cirugía paliativa. La linfadenectomía es innecesaria ya que la afección linfática ocurre en menos del 10 % de los pacientes ^(7, 13). La perforación y ruptura del tumor durante la cirugía son factores de mal pronóstico ya que pueden estar relacionados con mayor riesgo de desarrollo de implantes peritoneales. Los GIST han mostrado pobre respuesta a la quimioterapia y radioterapia convencional ^(18, 17), sin embargo, recientemente el uso de mesilato de imatinib (Glivec), ha mejorado los resultados en pacientes con enfermedad irresecable, recurrente o metastásica, con respuesta parcial en más de la mitad de los pacientes ^(19, 1, 2, 9, 10, 12, 17, 18). El papel del imatinib como adyuvante para prolongar el periodo libre de enfermedad y mejorar la sobrevida, así como su papel como terapia neoadyuvante para disminuir el volumen tumoral aun están siendo estudiados.

La sobrevida después del tratamiento quirúrgico depende de diversos factores, principalmente la resección con márgenes libres y el potencial maligno del GIST. De esta forma, la escisión incompleta del

tumor se relaciona con un periodo libre de enfermedad y sobrevida significativamente menores ⁽¹⁾. Del mismo modo, la cirugía con fines paliativos tiene pobre sobrevida ⁽⁷⁾. La sobrevida global en pacientes libres de enfermedad a 3 años es de 64 % ⁽⁴⁾. Sin embargo, la sobrevida postquirúrgica a 5 años presenta grandes variaciones dependiendo del estudio publicado, siendo de 20 a 78 % ^(7, 12). Algunos grupos reportan sobrevida de 92 % en tumores con bajo potencial maligno y de cero en pacientes con alto potencial maligno ⁽¹³⁾. Lo que es un hecho, es que los GIST de muy bajo riesgo tienen buen pronóstico después de la cirugía primaria, sin embargo los tumores de alto riesgo tienen un resultado adverso, con recurrencia, metástasis o muerte en 85 a 90 % de los pacientes ^(1, 17). En México, la sobrevida promedio en pacientes con tumores benignos es de 23 meses sin enfermedad y de tumores malignos 9.5 meses ⁽²⁰⁾.

No existe una guía para el seguimiento de pacientes con GIST. Algunos grupos han desarrollado su propio protocolo. Blay y cols. recomiendan realizar TC cada 3 a 4 meses por tres años, luego cada 6 meses hasta completar 5 años y posteriormente de manera anual para GIST de riesgo alto y moderado; en el caso de riesgo bajo y muy bajo la TC deberá realizarse anualmente ⁽²¹⁾. Samian y cols. proponen

realizar examen clínico y TC cada 6 meses durante los 2 primeros años después de la cirugía ⁽⁴⁾, y Novitsky y cols. efectúan una evaluación clínica cada 3 a 4 meses por dos años, posteriormente cada 6 meses y finalmente anual, con realización de TC cada año ⁽²²⁾. Sin embargo, no hay evidencia de que alguno de estos sea el intervalo de tiempo óptimo y si la realización de TC tiene beneficio en estos pacientes ^(17, 21).

La recurrencia o metástasis después de la resección con márgenes microscópicos negativos ocurren en aproximadamente 50 % de los pacientes tratados con cirugía potencialmente curativa ^(4, 11), pero se ha reportado recurrencia de 80 % ^(7, 8, 12). A los 3 años de seguimiento, se han identificado recurrencias en 53 % de pacientes con GIST ⁽⁴⁾. Otras series han encontrado que del 62 al 80 % de las recurrencias suceden dentro de los primeros dos años después de la resección quirúrgica ^(3, 8). El primer sitio de recurrencia es típicamente el abdomen, inicialmente peritoneo, hígado o ambos. En 25 % de los casos, se localizan en el sitio de tumor primario ⁽¹⁷⁾. El hígado es el sitio más frecuente de metástasis extraintestinal (40 a 50 %), seguido de pulmón, hueso y una minoría presenta sarcomatosis ^(7, 12). Alrededor de la mitad de pacientes con primera recurrencia son

candidatos a resección quirúrgica cuando la enfermedad está confinada a un solo sitio o esté constituida por múltiples lesiones de pequeño volumen en la superficie peritoneal ^(1, 4, 17). La resección parcial se justifica con fines paliativos en pacientes con buen estado general que se beneficien del alivio de los síntomas relacionados con sangrado y obstrucción, pero está contraindicada en pacientes con pobre clase funcional y comorbilidad importante ^(1, 17). La duración del periodo libre de enfermedad entre la cirugía inicial y la recurrencia es el principal factor pronóstico, ya que refleja la agresividad biológica del tumor ^(1, 7, 12, 17). La sobrevida a 3 años después de recurrencia es de 20 % ⁽⁴⁾, con promedio de 15 meses, aún cuando el tumor macroscópico sea removido ^(1, 2, 17).

De esta forma, aún si se realiza una resección quirúrgica con márgenes libres, los resultados del tratamiento solo son aceptables para GIST de bajo y muy bajo riesgo y en el resto de los casos la respuesta es desalentadora ya que existe un alto porcentaje de recurrencia y metástasis, así como baja sobrevida aún con la reintervención.

III. Material y métodos

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

Se revisaron los reportes histopatológicos del 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2003, registrando los pacientes con diagnóstico de tumor estromal gastrointestinal (GIST), que fueron tratados quirúrgicamente en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional la Raza. Posteriormente, se revisaron los expedientes clínicos de cada paciente para obtener los siguientes datos: edad, sexo, manifestaciones clínicas de la enfermedad, sitio anatómico de localización, estado de la enfermedad al momento del diagnóstico, tratamiento quirúrgico empleado, estado de los márgenes de resección, riesgo de malignidad, seguimiento, recurrencia, tiempo de recurrencia, tratamiento de recurrencia y muerte. El seguimiento fue realizado con las notas del expediente clínico y en caso de ser necesario se contactó por vía telefónica o visita domiciliaria al paciente o su familia para complementar los datos. Se eliminaron aquellos pacientes en quienes no se pudieron tener los datos suficientes para los fines de este estudio.

Análisis estadístico: estadística descriptiva.

IV. Resultados

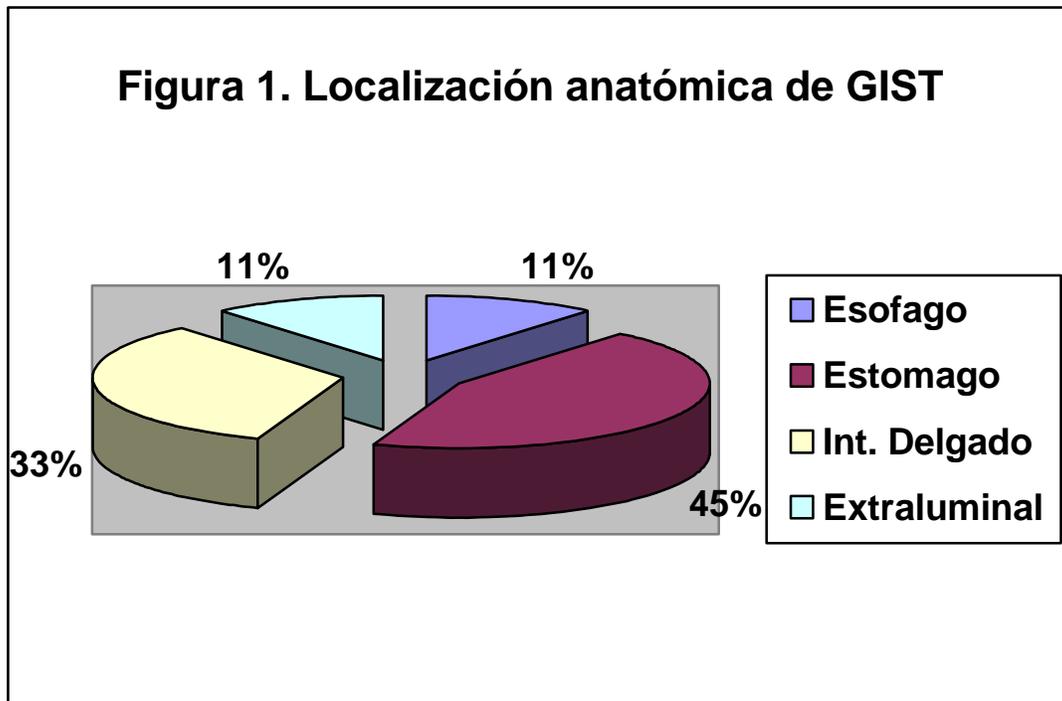
Del 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre del 2003, 12 pacientes fueron diagnosticados con tumor estromal gastrointestinal (GIST), en el Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza. De éstos, en 3 casos no se tuvo acceso al expediente clínico por lo cual fueron eliminados. De los 9 pacientes restantes con diagnóstico de GIST, la edad promedio fue de 60.3 años (34 a 82 años), siendo 3 mujeres (33 %), y 6 hombres (67 %) – Tabla 1-.

Tabla 1. Datos demográficos de pacientes con GIST	
Edad	60.3 (34 a 82 años)
Sexo	
Hombres	6 (67 %)
Mujeres	3 (33 %)
Total	9

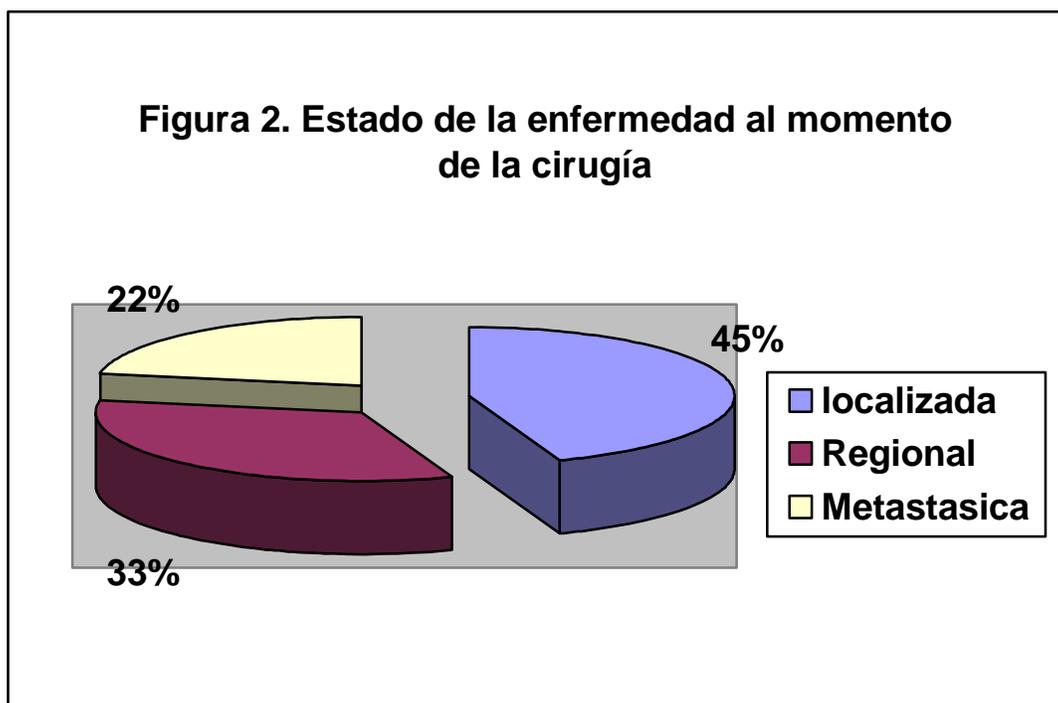
Las manifestaciones clínicas de presentación más frecuentes fueron: dolor abdominal en los 9 pacientes (100 %), pérdida de peso en 5 (56 %), náusea en 4 pacientes (45 %), sangrado de tubo digestivo alto manifestado por melena en 4 pacientes (45 %), y vomito en 3 pacientes (33 %); ninguno de nuestros pacientes cursó asintomático (tabla 2).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de pacientes con GIST.			
Dato Clínico	No. pacientes	Dato clínico	No. pacientes
Dolor Abdominal	9 (100%)	Oclusión	1 (11%)
Pérdida de peso	5 (56%)	Plenitud	1 (11%)
Sangrado	4 (45%)	Disfagia	1 (11%)
Náusea	4 (45%)	Pirosis	1 (11%)
Vómito	3 (33%)	Asintomático	Ninguno
Tumor palpable	2 (22%)		

La localización anatómica de los tumores fue: uno en esófago (11 %), 4 en estómago (45%), 3 en intestino delgado (33 %), y uno en mesenterio (11%) – figura 1-.



El estado de la enfermedad al momento de la cirugía fue: enfermedad localizada en 4 pacientes (45 %), enfermedad con invasión regional en 3 (33 %), y enfermedad metastásica en 2 pacientes (22 %) – figura 2-.



De los 9 pacientes, 6 (67 %) fueron sometidos a cirugía de forma electiva y 3 pacientes de forma urgente (33 %); de estos últimos, uno de ellos por oclusión intestinal y los dos restantes por sangrado de tubo digestivo persistente.

El tratamiento quirúrgico empleado fue: resección anatómica en 4 pacientes (45 %), enucleación en un paciente (11 %), resección en bloque en un paciente (11 %), resección segmentaria en un paciente (11 %), y en 2 pacientes (33 %), se encontró enfermedad irresecable

por lo que solo se realizó toma de biopsia y en uno de ellos, se efectuó una yeyunostomía para alimentación como tratamiento paliativo (tabla 3).

Tabla 3. tratamiento quirúrgico de GIST	
Tipo de cirugía	No. pacientes
Enucleación	
Enucleación de tumor esofágico	1
Resección segmentaria	
Resección gástrica en cuña	1
Resección anatómica	
Gastrectomía subtotal + GYA*	1
Resección intestinal + ITA **	1
Procedimiento de Whipple	1
Resección de tumor mesentérico	1
Total	4
Resección en bloque	
Ileon + sigmoides + anastomosis TT ***	1
Biopsia/Paliativa	2

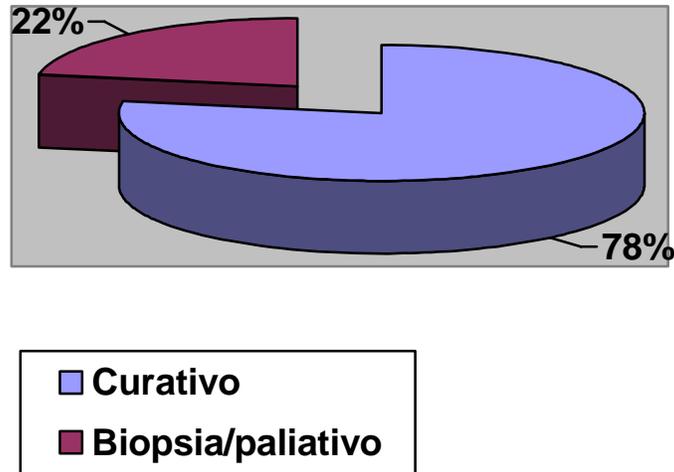
* Gastroyeyunoanastomosis

** Ileotranversoanastomosis

*** Terminoterminal

De esta forma, 7 de los 9 pacientes (78 %) fueron susceptibles de tratamiento quirúrgico potencialmente curativo (figura 3).

Figura 3. Tratamiento quirúrgico de GIST

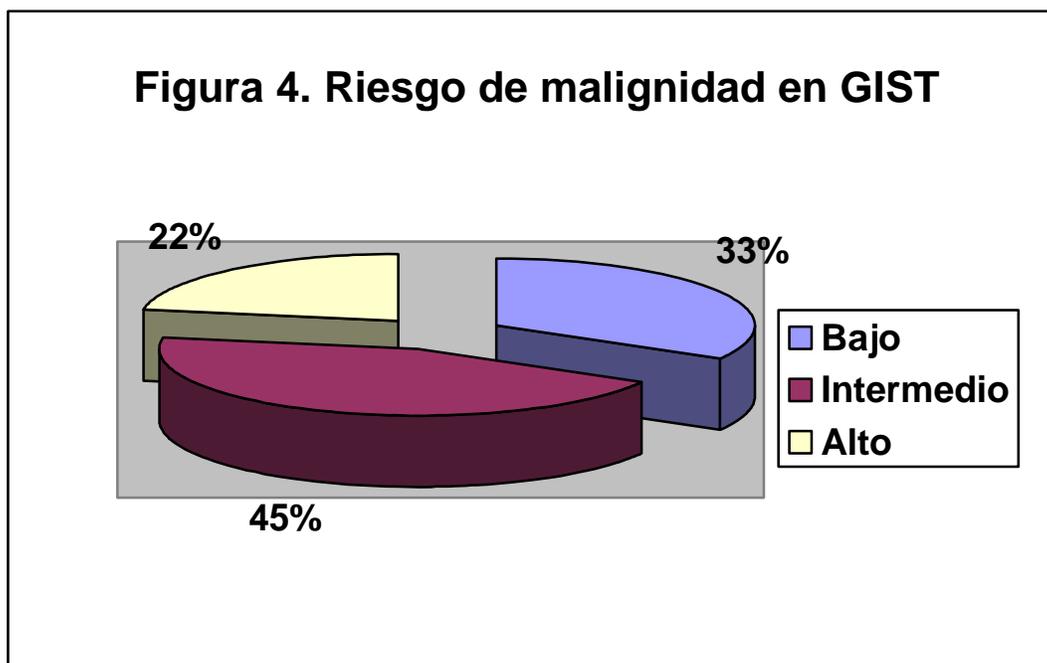


De los 7 pacientes a quienes se les realizó tratamiento potencialmente curativo, los límites de sección quirúrgica se reportaron negativos en 5 pacientes (72 %), positivos en un paciente (14 %), y no se reportaron en un paciente (14 %).

El tamaño del tumor fue de 2 a 5cm en 4 pacientes (44.5 %), mayores de 5 cm en 4 pacientes (44.5 %), y mayor de 10 cm en un paciente (11 %). De acuerdo al número de mitosis por 50 HFP, 6 tumores (67 %) tuvieron menos de 5 mitosis y 3 (33 %), tuvieron más de 5 mitosis. Así mismo, 3 tumores presentaron necrosis (33 %) y uno ulceración (11 %) – Tabla 4-. Conjuntado los datos morfológicos de riesgo de malignidad, 3 pacientes (33%) tuvieron tumores de bajo

riesgo de malignidad, 4 (45 %), de riesgo intermedio y 2 (22%) de riesgo alto – figura 4-.

Tabla 4. Características morfológicas de riesgo de malignidad	
Característica	No. de pacientes
Tamaño	
2-5 cm	4 (44.5 %)
mayor de 5 cm	4 (44.5 %)
Mayor de 10 cm	1 (11 %)
Mitosis por 50 HPF	
Menos de 5	6 (67 %)
Más de 5	3 (33 %)
Necrosis	3 (33 %)
Ulceración	1 (11 %)



De los dos pacientes con alto riesgo de malignidad, uno de ellos presentaba enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y el segundo, invasión regional. De los 4 pacientes con riesgo intermedio, uno presentaba enfermedad metastásica y dos invasión regional; el paciente restante y los 3 pacientes con tumores de bajo riesgo presentaban enfermedad localizada (tabla 5).

Tabla 5. Correlación riesgo de malignidad con el estado de la enfermedad al momento del diagnóstico	
Bajo Riesgo (n=3)	
Enfermedad localizada	3
Riesgo intermedio (n= 4)	
Enfermedad localizada	1
Enfermedad con invasión regional	2
Enfermedad Metastásica	1
Riesgo Alto (n=2)	
Enfermedad con invasión regional	1
Enfermedad Metastásica	1
Total	9

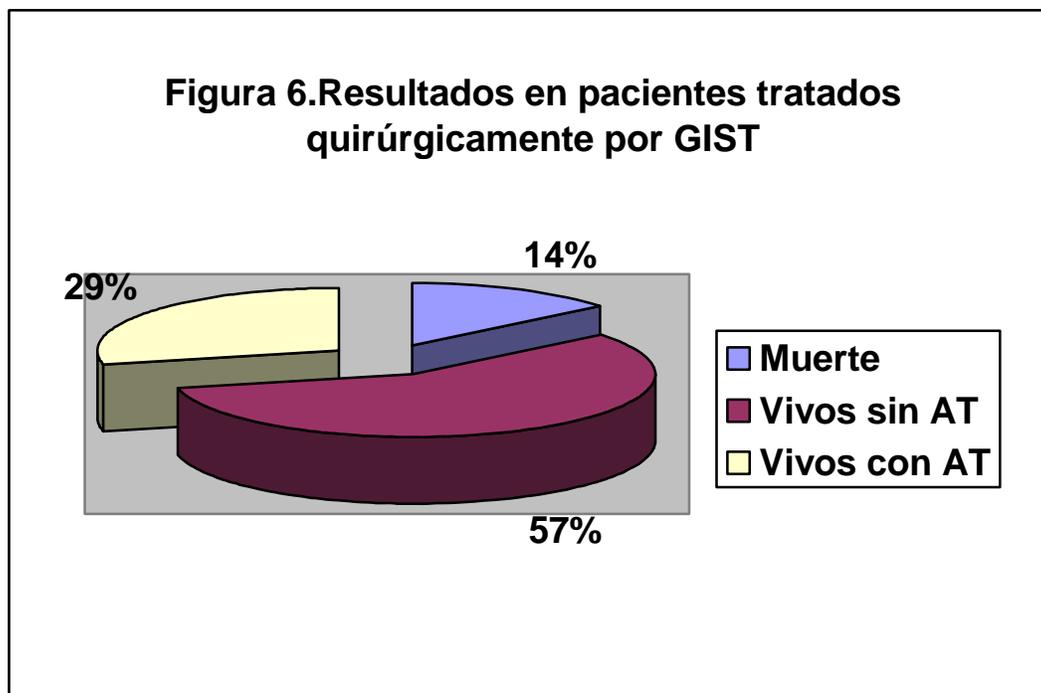
El seguimiento de todos los pacientes se realizó mediante evaluación clínica en consulta externa y en caso de sospecha de actividad tumoral, se solicitó TC. En todos los casos el paciente o su familia fueron contactados para complementar la información.

De nuestros 9 pacientes, 2 de ellos (22 %), los cuales tuvieron enfermedad metastásica irresecable, fallecieron un mes después de la de la exploración quirúrgica. También, un paciente (11 %), que recibió tratamiento quirúrgico potencialmente curativo, presentó recurrencia con metástasis hepáticas 30 meses después de la cirugía falleciendo 4 meses más tarde. De esta forma, la mortalidad global para nuestro grupo de pacientes es de 33 % y de 14 % para el grupo de pacientes sometido a tratamiento quirúrgico potencialmente curativo (tabla 6).

Tabla 6. Mortalidad en pacientes con GIST	
Grupo de paciente	No. pacientes
Global (n=9)	3 (33 %)
Pacientes sin tratamiento quirúrgico (n=2)	2 (100 %)
Pacientes con tratamiento quirúrgico (n=7)	1 (14 %)

De estos de pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico potencialmente curativo (7 pacientes), en los 6 pacientes restantes (86 %), se completo el seguimiento a 3 años, los 6 pacientes continuaron vivos en este periodo. Dos de ellos (29 %), presentaron recurrencia de la enfermedad con metástasis hepáticas, 1 mes y 26 meses después de la cirugía respectivamente; ambos fueron referidos a un centro de atención oncológica. Los 4 pacientes restantes (57 %),

no presentaron datos de actividad tumoral y se mantuvieron vivos libres de enfermedad (figura 6).



De esta forma, la recurrencia total a tres años en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico potencialmente curativo fue de 43 % (3 pacientes), la cual sucedió en promedio a los 19 meses (30, 26 y 1 mes respectivamente) – figura 7-. La sobrevida total a 3 años, en nuestro grupo de pacientes fue de 67 % y del 86 % en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico potencialmente curativo, de los cuales el 29 % tiene actividad tumoral (AT), y el 57 % se mantiene libre de enfermedad (figura 8).

Figura 7. Recurrencia en pacientes tratados quirúrgicamente por GIST

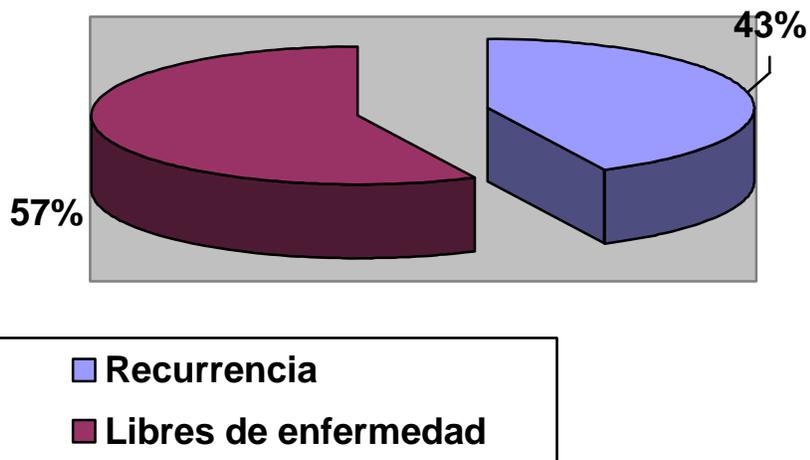
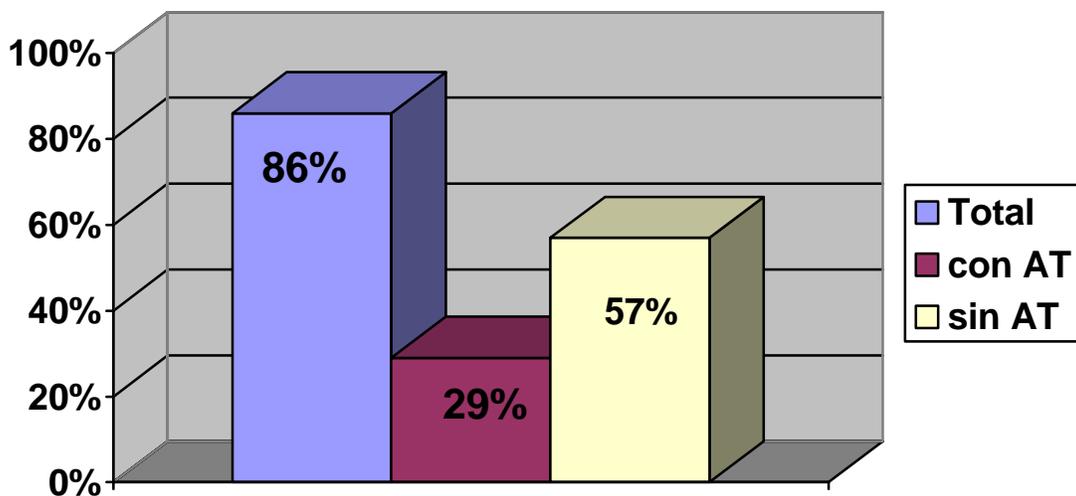


Figura 8. Sobrevida en pacientes tratados quirúrgicamente por GIST



V. Discusión

Los tumores estromales gastrointestinales constituyen una enfermedad poco frecuente cuyo comportamiento e historia natural no son del todo claros y solo recientemente se han logrado avances en su estudio desarrollando métodos diagnósticos más certeros así como estableciendo factores pronósticos de su evolución.

En la mayoría de estudios se ha encontrado que la edad promedio de aparición de los GIST oscila al rededor de los 60 años ^(3, 5, 6, 10, 13, 21), y que existe cierto predominio por el sexo masculino ^(4, 6, 19). Estas características se ven reflejadas por nuestros pacientes, al tener una edad promedio de 60.3 años y un predominio en hombres 2:1 sobre el sexo femenino.

Dentro de las manifestaciones clínicas de los GIST los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal y el sangrado de tubo digestivo ^(3-5, 10, 19), que también fueron presentados por nuestros pacientes. Sin embargo, a diferencia de algunos reportes que han encontrado del 22 al 55 % de los GIST de manera incidental en pacientes sin manifestaciones clínicas ^(3, 13), nosotros no tuvimos pacientes asintomáticos. Por otra parte, más del 50 % de nuestros pacientes

cursaron con pérdida de peso, que es un dato poco frecuente en otras series.

El estomago es el sitio anatómico de localización más frecuente ^(6, 15, 18); en nuestros pacientes también lo fue, representando el 45 % de los casos.

En diversos estudios se ha encontrado que el porcentaje de pacientes con GIST que son candidatos a tratamiento quirúrgico potencialmente curativo oscila del 60 al 75 % ⁽³⁾. El 78 % de nuestros pacientes fue sometido a tratamiento quirúrgico. Sin embargo, en otros trabajos, más del 90% de los pacientes fueron candidatos a cirugía ^(4, 13). Estas variaciones están directamente relacionadas con el grado de invasión del tumor al momento de diagnóstico.

Hay estudios que muestran que el tipo resección quirúrgica no afecta la sobrevida o la recurrencia siempre y cuando la resección sea completa con márgenes macroscópicos negativos ⁽⁴⁾. Sin embargo, a pesar de haber recibido tratamiento quirúrgico potencialmente curativo, con límites de resección negativos, uno de nuestros pacientes que tuvo un tumor de alto riesgo de malignidad con invasión regional, presentó recurrencia con enfermedad metastásica y falleció; de forma similar, dos pacientes con tumores de riesgo intermedio de

malignidad e invasión regional tuvieron recurrencia con metástasis hepáticas. Estos dos pacientes fueron enviados a un centro de atención oncológica y fueron incluidos en un protocolo de tratamiento con mesilato de imatinib, ambos tuvieron respuesta parcial al tratamiento y a 3 años de seguimiento estuvieron vivos con actividad tumoral. En la actualidad el uso de Imatinib ha cobrado gran importancia en pacientes con enfermedad irreseccable y metastásica logrando respuesta clínica en más del 50 % de los pacientes ^(1, 17, 19).

Está bien establecido que uno de los factores más importantes en el tratamiento quirúrgico de los GIST es el logro de márgenes de sección negativos. En nuestros pacientes, uno de ellos se reportó con límites quirúrgicos positivos, tratándose de un tumor localizado de bajo potencial maligno y que a 36 meses de seguimiento permaneció sin actividad tumoral. Algunos estudios han reportado 93 % de márgenes negativos en sus pacientes ⁽⁴⁾, comparado con 72 % en nuestro grupo. Samian y cols. ⁽⁴⁾, reportaron recurrencia a tres años del 53 % en pacientes tratados quirúrgicamente por GIST. En nuestro grupo de pacientes tratado con cirugía potencialmente curativa tuvimos una recurrencia de 43 %. La recurrencia ocurrió en promedio a los 16 meses, comparado con los 19 meses en nuestro grupo. De acuerdo

con las características de los tumores de nuestros pacientes, podemos observar que los factores asociados con recurrencia fueron los tumores de riesgo intermedio y alto así como la enfermedad regionalmente avanzada al momento del diagnóstico. Estos hallazgos son apoyados por los trabajos de Mochizuki y cols.⁽³⁾ y Bucher y cols.⁽¹³⁾, quienes demostraron que la invasión a tejidos adyacentes y el riesgo de malignidad del tumor son los principales factores asociados con la recurrencia de los GIST aún a pesar de haber logrado la resección quirúrgica completa.

Yokoi y cols.⁽¹⁵⁾, publicaron una sobrevida global a tres años del 89.3 %, sin embargo la sobrevida a tres años en pacientes tratados quirúrgicamente y que se encuentran libres de enfermedad es de 64 %⁽⁴⁾. En nuestros pacientes la sobrevida global fue de 86 %, sin embargo la sobrevida en paciente sin actividad tumoral fue menor a la publicada, con 57 %. De forma similar a lo publicado por Pérez y cols.⁽¹⁸⁾, la sobrevida se reduce significativamente en pacientes con enfermedad regional y metastásica.

Yokoi y cols.⁽¹⁵⁾, tuvieron una mortalidad del 13.6 % en pacientes con GIST que fueron tratados quirúrgicamente, similar al 14% que tuvimos en nuestros pacientes. Cabe mencionar que en nuestro grupo la

mortalidad en pacientes con enfermedad metastásica e irresecable fue del 100%. Los factores asociados con las tres muertes ocurridas en nuestros pacientes fueron tumores de alto riesgo de malignidad y enfermedad metastásica.

VI. Conclusiones

El tratamiento de elección para los tumores estromales gastrointestinales es la cirugía, con la cual se logra una supervivencia global a tres años de 86 % y libre de enfermedad de 57 %. La recurrencia después del tratamiento quirúrgico es de 43 % ocurriendo en promedio a los 19 meses después del tratamiento primario. Los pacientes con mayor riesgo de recurrencia y menor supervivencia son aquellos con tumores de riesgo alto e intermedio así como enfermedad regionalmente avanzada. De esta forma, consideramos que los pacientes con tumores de riesgo intermedio y alto o con invasión regional en quienes se logre tratamiento quirúrgico curativo deben tener un seguimiento más estrecho ya que tienen un riesgo mayor de desarrollar recurrencia de la enfermedad.

VII. Bibliografía

1. Eisenberg B, Judson I. Surgery and imatinib in the Management of GIST: emerging Approaches to adjuvant and Neoadjuvant Therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 465-75.
2. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, *et al.* Management of malignant gastrointestinal tumours. *Lancet Oncol* 2002; 3: 656-780.
3. Mochizuki Y, Kodera Y, Ito S, *et al.* Treatment and risk factors for recurrence after curative resection of gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach. *World J Surg* 2004; 28: 870-5.
4. Samiian L, Weaver M, Velanovich V. Evaluation of gastrointestinal stromal tumors for recurrence rates and patterns of long term follow-up. *Am Surg* 2004; 70: 187-92.
5. Kim C, Day S, Yeh K. Gastrointestinal stromal tumors: analysis of clinical and pathologic factors. *Am Surg* 2001; 67: 135-7.
6. Tran T, Davila J, El-Sarag H. The epidemiology of Malignant gastrointestinal stromal tumors: An analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 162-8.

7. Pidhorecky I, Cheney R, Kraybill W, *et al.* Gastrointestinal Stromal Tumors: Current diagnosis, biologic behavior and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705-12.
8. Shinomura Y, Kinoshita K, Hirota S, *et al.* Pathophysiology, diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroenterol* 2005; 40: 775-80.
9. Mestier P, Guetz G. Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors with imatinib Mesylate: A Major Breakthrough in the understanding of tumor-specific Molecular Characteristics. *World J Surg* 2005; 29: 357-62.
10. Wu P, Langerman A, Ryan C, *et al.* Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI-571) era. *Surgery* 2003; 134: 656-66.
11. Wayne J, Bell R. Limited Gastric resection. *Surg clin N Am* 2005; 85: 1009-20.
12. Davila R, Faigel D. GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 143-55.
13. Bucher P, Taylor S, Villiger P, *et al.* Are there any prognostic factors for small intestinal stromal tumors?. *Am J Surg* 2004; 187: 761-6.

14. Greenson J. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod Pathol* 2003; 16: 366-75.
15. Yokoi K, Tanaka K, Shoji K, *et al.* A study of histopathological assessment criteria for assessing malignancy of gastrointestinal stromal tumor, from a clinical standpoint. *J Gastroenterol* 2005; 40: 467-73.
16. Fletcher C, Berman J, Corless C, *et al.* Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 81-9.
17. Von Mehren M, Watson J. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19: 547-64.
18. Pérez E, Livingstone A, Franceschi D, *et al.* Current Incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 623-9.
19. Scaife C, Hunt K, Patel S, *et al.* Is there a role for surgery in patients with “unresectable” cKIT + gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate?. *Am J Surg* 2003; 186: 665-9.

20. Aparicio-Fernández M, Montiel-Jarquín J, Huerta-Solis M. Tumores del estroma del tracto digestivo de localización gástrica. Una experiencia institucional. *Cir Ciruj* 2002; 70:418-21.
21. Blay S, Bonvalont P, Casali P, *et al.* Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST consensus conference of 20-21 march 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005;16: 566-78.
22. Novitsky Y, Kercher K, Sing R, *et al.* Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006; 243:738-47.