

# Tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal

*Surgical treatment of the gastrointestinal stromal tumors*

Dr. Sergio Torres Vargas, Dr. Rafael Medrano Guzmán, Dr. Domingo González Rodríguez

## Resumen

El tratamiento tradicional para los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) había sido la resección. No obstante, existen factores histopatológicos, farmacológicos y quirúrgicos que han orillado a los especialistas a considerar a los tratamientos sistémicos (inhibidores de las tirosincinasas) como una buena opción terapéutica compatible con la cirugía, entre ellos, el mesilato de imatinib.

**Palabras clave:** GIST, inhibidores de las tirosincinasas, terapias adyuvantes, terapias neoadyuvantes, tratamiento quirúrgico.

Cir Gen 2008;30:27-31

## Abstract

The traditional treatment for GISTs has been the resection of tumours; nevertheless, there are histopathologic, pharmacologic, and surgical factors which have made think the specialists in the possibility of administering systemic treatments (tyrosin kinase inhibitors) as a beneficial surgical option, compatible with surgery, among them the imatinib mesylate.

**Key words:** GIST, tyrosin kinase inhibitors, adjuvant therapies, neoadjuvant therapies, surgical treatment.

Cir Gen 2008;30:27-31

## Objetivo

Establecer las variables que determinarán si el tratamiento para GIST es la cirugía, las terapias neo y adyuvantes o la combinación de ellas.

## Puntos clave

- La cirugía ya no es el único tratamiento para los GIST; puede combinarse con una terapia de inhibidores de tirosincinasas.
- Existen condiciones que pueden ser un impedimento para realizar la cirugía: su interacción con tratamientos de neoadyuvancia y adyuvancia, riesgo y morbilidad elevados en las resecciones multiorgánicas, metastasectomía como única modalidad de tratamiento en enfermedad resecable, linfadenectomía, detumorización, tratamientos endoscópicos margen quirúrgico óptimo y la ampliación del límite quirúrgico en resecciones marginales y la biopsia preoperatoria o transoperatoria.
- El mesilato de imatinib es una opción terapéutica para los tumores primarios no resecables.

- Al resecar los tumores debe tenerse cuidado de dejar intacta la pseudocápsula.
- Cuando se practique una laparotomía, deben revisarse las superficies peritoneales y la curvatura menor del estómago, la superficie hepática y la reflexión peritoneal.
- Debe evitarse la hemorragia y la ruptura capsular para prevenir una diseminación peritoneal.
- Dado que los GIST no son altamente infiltrantes, puede realizarse una resección en tumores primarios.
- El margen quirúrgico para resecar los GIST es de 2 cm.
- El tratamiento de lesiones menores de 2 cm aún es indefinido.
- No existe consenso sobre la frecuencia con que se deben realizar las endoscopias de vigilancia.}
- Se recomienda la laparoscopia como procedimiento exclusivo para tumores menores de 5 cm.
- No se recomienda la biopsia en pacientes con tumores resecables.
- La decisión de resección y vigilancia dependerá del equipo médico a cargo.

## Introducción

La forma de evaluar y establecer los protocolos de las neoplasias malignas en el estudio de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) ha evolucionado. Tradicionalmente, se ha referido al manejo quirúrgico de los GIST como la parte medular del tratamiento de esta clase de tumores. Sin embargo, actualmente está surgiendo una serie de nuevas interrogantes acerca del tratamiento quirúrgico, tales como la única modalidad de terapia y su papel al interactuar con los tratamientos sistémicos recientes, es decir, los inhibidores de tirosincinasas.<sup>1</sup>

## Papel de la cirugía en los tumores del estroma gastrointestinal

Actualmente, la cirugía sigue siendo el principal tratamiento para los pacientes con GIST primarios que no tienen evidencia de enfermedad metastásica. La cirugía puede ser la terapia inicial en enfermedad técnicamente resecable.<sup>2</sup> Sin embargo, existen varios puntos que todavía son controversiales: 1) su interacción con tratamientos de neoadyuvancia y adyuvancia, 2) el riesgo y morbilidad elevados en las resecciones multiorgánicas ante la posibilidad de una cirugía menos radical (al tener una neoplasia manipulable, bajo tratamientos sistémicos como el mesilato de imatinib, 3) el papel de la metastasectomía como única modalidad de tratamiento en enfermedad resecable, 4) la linfadenectomía, 5) la detumorización, 6) el papel de la cirugía de mínima invasión, 7) los tratamientos endoscópicos combinados con otras modalidades de manejo quirúrgico, 8) el margen quirúrgico óptimo y la ampliación del límite quirúrgico en resecciones marginales y, finalmente, 9) el papel de la biopsia preoperatoria o transoperatoria.<sup>3</sup>

En el último consenso del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2007,<sup>4</sup> se consideró la neoadyuvancia como una opción viable para los tumores de gran tamaño que requerían grandes resecciones multiorgánicas y presentaban un riesgo considerable de morbilidad asociada. De igual forma, se sugirió el tratamiento con mesilato de imatinib como terapia neoadyuvante en tumores primarios irresecables.<sup>5</sup>

La presentación clínica del GIST puede ser impredecible, ya que, habitualmente, este tipo de tumores causan sintomatología asociada a compresión del tumor o en relación con el estudio de la hemorragia de tubo digestivo bajo. En cirugía protocolizada o de urgencia no es común que se considere como la primera opción de diagnóstico; las características microscópicas pueden ser similares a las de otros tumores mesenquimatosos retro o mesoperitoneales.<sup>6</sup> Bajo estas circunstancias, puede no ser necesaria la obtención de una evidencia histológica en tumores primarios resecables, independientemente de considerarse el diagnóstico de un GIST, ya que el resultado no modificará la conducta terapéutica y sí se corre el riesgo de una diseminación peritoneal, ya que se trata de tumores que frecuentemente son friables y con un gran contenido

de necrosis.<sup>7</sup> En el caso de enfermedad irresecable (ya sea primaria o metastásica) es indispensable la biopsia, la cual debe realizarse por un mecanismo cerrado como la punción a través de un *trucut*, con esto se limita la posibilidad de diseminación. La biopsia por aspiración con aguja fina no es recomendable debido a la dificultad diagnóstica para el hepatólogo.<sup>8</sup>

El fundamento de la cirugía oncológica y de los GIST consiste en completar la resección del tumor en su totalidad, manteniendo la pseudocápsula intacta y con márgenes microscópicos y microscópicos negativos.<sup>9</sup> En la laparotomía por este tipo de tumor es necesario revisar perfectamente las superficies peritoneales (ante la posibilidad de implantes), así como la curvatura menor en caso de lesiones en el estómago, la superficie hepática y la reflexión peritoneal (ya sea recto, vaginal o vesical), que son sitios frecuentes de implantes.<sup>10</sup> La extracción del tumor tiene que ser cuidadosa, tratando de evitar la hemorragia y la ruptura capsular, con la finalidad de evitar diseminación peritoneal.<sup>11</sup>

La localización gástrica y de intestino delgado es frecuente en los GIST (**Figura 1**) y, en forma similar, a otro tipo de sarcomas: presentan una tendencia a desplazar estructuras adyacentes. La infiltración de órganos adyacentes puede presentarse; sin embargo, a diferencia de otro tipo de tumores abdominales, los GIST no son altamente infiltrantes y permiten la resección del primario en la mayoría de los casos.<sup>12</sup>

Si bien, la infiltración de estructuras adyacentes no es frecuente, puede ser la causa de una resección multiorgánica en bloque que tenga como objetivo principal lograr una resección R0 (sin actividad tumoral macroscópica y microscópica). La controversia al respecto de esta decisión se centra en aquellos pacientes con una morbilidad elevada, inherente al procedimiento quirúrgico. En estos casos es conveniente intentar un manejo neoadyuvante con los inhibidores de tirosincinasas, con la finalidad de lograr una resección menos radical (**Figura 2**). De igual forma, existe consenso acerca de la alternativa de iniciar el tratamiento con mesilato de imatinib en los pacientes cuyos tumores se consideran resecables, pero no operables (pacientes con alguna enfermedad sistémica o hemodinámica, que no permita su inclusión a una ala de cirugía).<sup>13</sup> En lesiones de estómago e intestino delgado bien localizadas, la resección segmentaria es suficiente.<sup>14</sup>

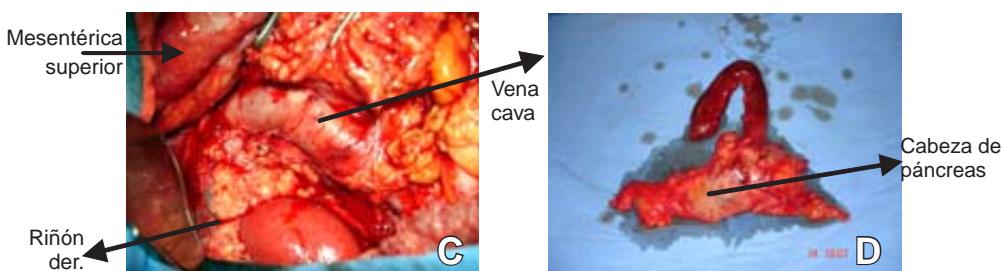
Actualmente, no hay estudios controlados que hayan definido el impacto del margen quirúrgico óptimo en los GIST. El Consenso Europeo de 2005 y 2007 (avalado por el NCCN) considera que el margen microscópico negativo es un factor pronóstico de conducta incierta.<sup>15</sup> Por su parte, el Departamento de Sarcomas del MD Anderson recomienda un margen quirúrgico de 2 cm, similar a lo reportado para diversos tipos de sarcomas.<sup>16</sup> La ampliación del margen quirúrgico en pacientes con una resección marginal o límites positivos, es también controversial. Nuevamente, es importante señalar que no hay estudios controlados que demuestren el beneficio que se obtendría al ampliar el margen quirúrgico; por lo que para realizar este proce-



Fig. 1. A) tumor del estroma gastrointestinal localizado en la curvatura mayor del estómago, predominantemente subseroso. B) tumor estromal gástrico intraluminal localizado a nivel del antró, pediculado y submucoso. Casos reportados del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.



Fig. 2. A) tumor del estroma gastrointestinal, localizado en el duodeno, el cual infiltra vasos mesentéricos superiores y se le considera irresecable. B) tumor del mismo paciente, posterior a seis meses de tratamiento con mesilato de imatinib a una dosis de 400 mg/día. Observación por TAC, sin datos de irresecabilidad. C) disección a nivel de la cava con resección de la grasa perirenal, disección de mesentérica superior en todo su trayecto, como parte de la cirugía de Whipple para este paciente. D) pieza quirúrgica de una pancreatoduodenectomía.



dimiento deberá seguirse el protocolo de la institución en particular y esperar ser avalado por un equipo multidisciplinario que considere los riesgos y beneficios de una re-excisión, o bien derivarse al paciente a un protocolo de terapia adyuvante.<sup>17</sup>

Dado que la diseminación por vía linfática de los GIST es poco frecuente (menos de 2%), no es necesaria la linfadenectomía.<sup>18</sup> En general, todos los tumores mayores de 2 cm tienen que ser resecados. Sin embargo, el tratamiento de lesiones menores de 2 cm aún es indefinido. La conducta biológica de esta clase de tumores, incluyendo su potencial metastásico y de crecimiento, es desconocida.<sup>19</sup> Un reciente estudio de Kawanowa y colaboradores demostraron que la incidencia de GIST subclínicos es mayor a lo esperado. En este estudio de 100 pacientes con cáncer gástrico, se analizó adicionalmente la presencia de tumores estromales. Se identificó un total de 50 tumores en 35 estómagos (todos menores a 5 mm),

en el 90% de los casos de tipo fusocelular y localizados en el estómago proximal, todos positivos para KIT o CD34.<sup>20</sup>

No obstante, hoy en día, no hay datos suficientes que permitan definir la conducta endoscópica ante lesiones incidentales de este tipo. Tampoco existe consenso sobre la frecuencia con que se deben realizar las endoscopias de vigilancia, ante el potencial crecimiento de estas lesiones<sup>21</sup> (Figura 3).

El papel de la laparoscopia en los GIST continúa en desarrollo: los mismos conceptos de resección microscópica completa y extracción del tumor sin ruptura capsular, que se siguen durante una laparotomía, se aplican a la laparoscopia. Con todo, es necesario realizar estudios prospectivos, aleatorizados para establecer el valor real de este procedimiento en el tratamiento de los GIST.<sup>22</sup> Actualmente, existen dos reportes de resecciones por laparoscopia y laparoscopia asistida, que demuestran la posibilidad de realizar este procedimiento

en forma segura y con bajo porcentaje de recurrencia.

Novitsky y colaboradores realizaron 50 resecciones de GIST gástricos con un tamaño promedio de 4.4 cm, rango de 1.0-8.5 cm. Todas las piezas de patología tenían límites quirúrgicos negativos.<sup>23</sup> En la evaluación a los 36 meses, 46 pacientes (92%) se encontraron libres de actividad tumoral. No se reportaron recurrencias locales por el puerto. Otani y colaboradores reportaron 35 resecciones amplias gástricas por laparoscopia, en las que el tamaño de los tumores fue de 2 a 5 cm. No se observó ninguna recurrencia local o metástásica en tumores menores de 4 cm de tamaño.

Estos datos sugieren que la resección de los GIST por laparoscopia sola o asistida son procedimientos seguros y que en grupos expertos la morbilidad es mínima.<sup>24</sup> En general, se recomienda la laparoscopia como procedimiento exclusivo para tumores menores de 5 cm. En lesiones mayores de 5 cm, la laparoscopia asistida es recomendable. Existe poca información de procedimientos laparoscópicos en GIST del intestino delgado u otras localizaciones. Siguiendo los principios básicos de la cirugía laparoscópica, la remoción de tumores grandes puede realizarse por medio de bolsas plásticas que disminuyen el riesgo de implantes en los puertos.<sup>25</sup> La localización por sí misma puede tener un papel determinante para el manejo quirúrgico de los GIST. En particular, en localizaciones cercanas a la unión gastroesofágica será necesario realizar una gastrectomía proximal o total. La pancreatoduodenectomía puede ser el procedimiento de elección en tumores del duodeno.

Ocasionalmente, la resección abdominoperineal será necesaria en lesiones del tercio inferior del recto. En estos casos, se requiere de un equipo multidisciplinario que pueda evaluar el riesgo-beneficio de los pacientes, o bien su inclusión en protocolos de neoadyuvancia que faciliten una cirugía menos radical.<sup>26</sup>



Fig. 3. Tumores del estroma gastrointestinal a nivel de cuerpo gástrico, menores a 2 centímetros.

La supervivencia global, después de cirugía como tratamiento único para los GIST, es mucho más favorable, en comparación con otros sarcomas intraabdominales. Uno de los estudios más representativos al respecto fue el publicado por DeMatteo y cols., quienes reportaron 200 pacientes tratados en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center entre 1987 y 1997, y a quienes se les dio un seguimiento prospectivo.<sup>27</sup> De este grupo, 93 pacientes debutaron con un tumor primario sin metástasis. En 80 casos (86%) fue posible una resección completa. En este subgrupo de 80 pacientes, la supervivencia a 5 años fue de 54%, con una mediana de 66 meses. Posteriormente, se han reportado otros estudios con resultados similares.<sup>28,29</sup>

### Conclusiones

Hoy en día, aún se sigue considerando que la cirugía es el tratamiento principal para los GIST. Sin embargo, también es claro que su interacción con los manejos sistémicos, a base de inhibidores de tirosincinásas como el mesilato de imatinib, puede ofrecer mejores resultados al tratamiento.

En la actualidad, la neoadyuvancia y adyuvancia en tumores resecables sólo se considera bajo un protocolo. En los tumores considerados irresecables, se recomienda la inclusión de los pacientes a tratamientos de neoadyuvancia. Esta misma opción es posible en tumores resecables, pero cuando la cirugía implica una alta morbilidad. La linfadenectomía no es necesaria y el papel de la detumorización se desconoce. Si bien no hay estudios aleatorizados de la cirugía de mínima invasión, la información disponible permite recomendar a la laparoscopia como un procedimiento seguro y con mínima morbilidad, en equipos de médicos experimentados.

El margen quirúrgico óptimo no está del todo definido, pero en muchos centros oncológicos se considera un mínimo de 2 cm, margen similar a la conducta quirúrgica de otro tipo de sarcomas. De igual forma, el papel de la ampliación del margen quirúrgico en pacientes con resecciones marginales o con límites positivos y su impacto como factor pronóstico se desconoce; de ahí que la decisión de resección dependa del equipo multidisciplinario a cargo. En forma general, no se recomienda la biopsia en pacientes con tumores resecables, y sólo se le considere en los casos de lesiones no resecables y bajo un mecanismo cerrado de biopsia, como lo es el *trucut*.

Finalmente, la conducta a seguir en lesiones incidentales de menos de 2 cm no es unánime. La decisión de resección y vigilancia dependerá, nuevamente, del equipo médico a cargo.

### Referencias

1. Nishida THS. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Pathol* 2000; 15: 1293-1301.

2. Tran T, Davila JA, ElSerag HB. The Epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 162-168.
3. Tryggvason G, Gislason HG, Mafnusson MK, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003; the Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117: 289-293.
4. Demetri GD, Benjamin R, et al. NCCN Task Force Report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor update of the NCCN Clinical Practice Guidelines. *J NCCN* 2007; 5 (Suppl 2): 51-29.
5. Goetsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumors in underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2868-2872.
6. Rubio J, Marcos-Gragera, Ortiz MR, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumors (GIST) In Girona, Spain. *Eur J Cancer* 2007; 43: 144-148.
7. Nilson B, Bunning P, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical cause and prognostication in the preimatinib mesylate era a population based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821-829.
8. DeMatteo RP. The GIST of targeted cancer therapy: a tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (c-KIT), and inhibitor (ST1571). *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 831-9.
9. Agaimy A, Wynsh PH, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors are common in adults an frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 113-120.
10. Patel S, Benjamin R. Management of peritoneal and hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors. *Surg Oncol* 2000; 9: 67-70.
11. Pierie JP, Choudry U, et al. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001; 136: 383-9.
12. Miettinen M, Sabin LH, et al. 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: 52-68.
13. Miettinen M, Sabin LH, et al. Gastrointestinal tumor of the jejunum and ileum: a clinical a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 477-489.
14. Pérez EA, Livingstone AS, et al. Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 623-629.
15. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol* 2005; 16: 566-578.
16. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83.
17. Demetri G, von Mehren M, Blajke C, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80.
18. Dow N, Giblen G, Sabin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors: differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 11-119.
19. Chirieac LR, Trent JC, Steiner DM, et al. Correlation of immunophenotype with progression-free survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate. *Cancer* 2006; 107: 2237-2244.
20. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakuray S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumor in the stomach. *Hum Pathol* 2006; 37: 1527-1535.
21. Madeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 889-894.
22. Rothlin M, Schob O. Laparoscopic wedge resection for benign gastric tumors. *Surg Endosc* 2001; 15: 893-5.
23. Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, et al. Gastrointestinal stromal tumor: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705-12.
24. Otani Y, Ohgami M, Igarashi N, et al. Laparoscopic wedge resection of gastric submucosal tumors. *Surg Laparosc Endosc Percutn Thec* 2000; 10: 19-23.
25. Lehnert T. Gastrointestinal sarcoma (GIST a review of surgical management. *Ann Chir Gynecol* 1998; 87: 297-305.
26. Margaret von Mehren, Watson JC, et al. Gastrointestinal tumors. *Hematol Oncol Clin Am* 2005; 19: 547-64.
27. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-58.
28. Eckardt AJ, Wassef W, et al. Diagnosis of subepithelial tumors in the GI tract. Endoscopy, EUS and histology: bronze, silver, and gold standard? *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 62: 209-212.
29. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003; 125: 660-7.