

Tratamiento para el GIST poco usual y/o complejo

Dr. Teodoro Romero H.

Anteriormente, las neoplasias de células fusiformes en el tracto GI se consideraban como leiomiomas o leiomiomas (morfología similar a la de tumores de músculo liso), pero la microscopía electrónica y de la inmunohistoquímica han permitido determinar que el tumor del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) se genera en las células intersticiales de Cajal.¹ Los GISTs se caracterizan por presentar mutaciones activadoras de c-Kit, así como del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFR- α). El imatinib inhibe estos blancos moleculares y es aceptado por la FDA (2002) como tratamiento de GIST avanzado (metastásico o irresecable), ya que su actividad terapéutica mejora las tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.² Los GISTs ocurren con mayor frecuencia en el estómago (~66%) y en menos de la tercera parte en intestino delgado, particularmente en duodeno, el <10% en esófago, colon y ano-recto. Puede presentarse en el omento, mesenterio y retroperitoneo.³

American College of Surgeons. Clinical Congress 2012

Treating the unusual and complex GIST. Endoscopic Surveillance and Management of GISTs

William R. Brugge, M.D. Mass General H, USA.

El trabajo de Brugge presenta algunas características clínicas de los GISTs, hace énfasis en la utilidad del USE y se enfoca en las lesiones submucosas (lipomas, carcinoides, coristomas y GISTs), remarca el incremento de la sensibilidad de la biopsia por aspiración con aguja fina, guiada por el USE de acuerdo al tamaño de las lesiones: <2 cm: 80%, de 2-5 cm: 88%, 5-10 cm: 100%; sin embargo, en las mayores de 10 cm es de 0%, porque generalmente sólo se obtiene necrosis. También aumenta la sensibilidad cuando está disponible el anatomopatólogo al momento de la biopsia (7 de 7 casos) y el uso de una aguja similar al *true-cut* para lograr una citología del núcleo del tumor (*core-biopsy*). También menciona la posibilidad de tratar con éxito lesiones submucosas menores de 2 cm en el estómago con el uso de ligadura. La resección completa fue posible en un 64% (16 de 25 tumores), hubo tres perforaciones; sólo se recomienda cuando exista una capa muscular por debajo de la lesión. Otra técnica puede ser la resección endoscópica submucosa. *El trabajo mencionado es un trabajo interesante, sobre todo para la obtención de*

tejido, y abre la posibilidad de una nueva herramienta terapéutica, aunque con muchas limitaciones.

GIST-GOLS (Global Opinion Leader Summit) 2012, Athens Greece

Standard of care in the surgical management of GIST
Toshiru Nishida. Osaka University, Japan.

El doctor Nishida menciona que en el caso del tumor primario rara vez se tiene el diagnóstico preoperatorio. La cirugía es la única modalidad permanente para la cura definitiva y el número de pacientes tratados con cirugía de mínima invasión se está incrementando. Las características de GIST son que tiene un crecimiento expansivo y rara vez es invasivo, las metástasis son predominantemente hematógenas; los GISTs son vascularizados y frágiles, con un potencial maligno. Los principios quirúrgicos son: la resección completa del tumor, si es necesario con los órganos adyacentes, con márgenes de 1 cm; evitar la ruptura del tumor; evaluar la posibilidad de diseminación hepática y peritoneal durante el procedimiento, y rara vez se requiere linfadenectomía; planear el procedimiento de acuerdo con la localización en el caso del duodeno; valorar la resección local *versus* Whipple; en el recto resección local o RAP, y en estos casos valorar la terapia neoadyuvante por 6 meses para reducir el impacto de la cirugía. En el caso de laparoscopia, ésta se ha restringido a los gástricos, respetando los principios oncológicos, y para la extracción utilizando una bolsa; en ocasiones se puede utilizar combinada con el endoscopio para asegurar los márgenes, o bien con cirugía laparoscópica intragástrica (LIGS), incluso la resección endoscópica de espesor completo (EFTR). La indicación dependerá del tamaño, localización y las preferencias del cirujano. *Este trabajo muestra un despliegue de recursos tecnológicos y capacidad técnica, los cuales resultan muy convincentes para el tratamiento de los GISTs. Los resultados son similares en los grupos de laparoscopia y cirugía abierta para la sobrevida libre de enfermedad en un periodo de seguimiento a 10 años.*

Neoadjuvant Therapy – APOLLON Trial Results

Peter Hohenberg. University of Heidelberg, Mannheim, Germany.

El objetivo de la neoadyuvancia es disminuir el tamaño de los tumores potencialmente resecables y evitar la cirugía mutilante; existen múltiples estudios

para determinar el mejor esquema y momento de la operación. El estudio que compete a la presente exposición considera los siguientes criterios: confirmación histológica de GIST, que se encuentre localmente avanzado pero potencialmente resecable; riesgo quirúrgico aceptable, sin obstrucción gastrointestinal o con hemorragia digestiva que requiera tratamiento quirúrgico de urgencia; la inmunohistoquímica debe ser positiva para c-Kit (CD117) o PDGFRA; tener por lo menos un sitio donde se pueda medir la enfermedad; mayores de 18 años y ECO de 0-3. El diseño consiste en 2 meses de imatinib, 400 mg por día; a las 8 semanas, valorar respuesta con TAC o PET si está disponible; si hay respuesta, continuar 2 meses, y si no, se puede incrementar la dosis de imatinib a 800 mg por día; revalorar al cuarto mes, si hay progresión o se complica, se individualiza el tratamiento; si no, se continúan dos meses más de tratamiento y, al sexto mes, previa valoración de la respuesta, se somete a cirugía; se da un año de seguimiento para recurrencia y sobrevida y termina el estudio.

Los resultados indicaron que un paciente fue inoperable, la resección R0 fue posible en 87% de los casos. En 26 de 41 casos (64%) fue posible realizar una cirugía menos extensa que la planeada inicialmente. Por ejemplo, resección gástrica parcial en vez de una gastrectomía total, evitando resecciones del páncreas, resección transanal en vez de una RAB o una RAP, interposición de yeyuno y no esofagectomía total. Utilizando la clasificación de la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)/STBSG (Soft Tissue and Bone Sarcoma Group), las conclusiones indican que APOLLON es el estudio más grande en GISTs primarios localmente avanzados, la terapia con 400 mg de imatinib al día, durante 6 meses, es segura y reduce el tamaño del tumor de manera significativa; el cambio de dosis a 800 mg al día para las mutaciones en el exón 9 requiere análisis mutacional; el apego al tratamiento es excelente; la sobrevida libre de progresión del 67.4% a 5 años se mira promisorio; la resección multivisceral de un GIST primario no debe ser actualmente el estándar de tratamiento; el prolongar imatinib permite el control de un subconjunto significativo de GISTs primarios localmente avanzados. *La sobrevida antes del imatinib era de aproximadamente 18 meses en los GISTs avanzados. Los resultados parecen reproducibles; desafortunadamente, el análisis mutacional sólo existe en pocos países, por lo que el escalamiento de imatinib algunas veces tendrá que ser empírico.*

Metastatic GIST & medical therapy versus secondary surgery plus medical therapy

Alessandro Gronchi. Instituto Nazionale del Tumori, Milan, Italy.

Se trata de responder a las siguientes preguntas: ¿Por qué considerar la realización de cirugía para los pacientes con GISTs metastásicos? ¿Quiénes deberían ser considerados para cirugía de un GIST metastásico? El advenimiento de la terapia blanco para la quinasa de tirosina (TKI) ha cambiado los paradigmas de tratamien-

to para el GIST metastásico; hay tres consideraciones importantes: los periodos durables de respuesta parcial y de enfermedad estable al imatinib; la respuesta patológica completa es rara y la respuesta a imatinib no es indefinida.

Los escenarios posibles al momento de la cirugía pueden ser: enfermedad estable o con respuesta, progresión limitada de la enfermedad y progresión generalizada de la enfermedad.

Hay evidencia de que el volumen tumoral se relaciona con la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión.

El objetivo de la cirugía es reducir la carga tumoral, prevenir mutaciones secundarias, prolongar el tiempo a la progresión e incrementar el número de pacientes con respuesta durable (¿curados?). Sin embargo, es importante completar la resección quirúrgica sólo si el paciente está respondiendo y también si existe relación con el sitio de las metástasis, siendo mejor en el caso del hígado que en el del peritoneo o en ambos. Además, hay una relación entre los resultados quirúrgicos y la respuesta a imatinib, siendo mejores en el caso de respuesta, con un PFS de 60% a 36 meses después de la cirugía, 20% a 24 meses en la progresión limitada y sólo 10% a 12 meses en la progresión generalizada. Más aún, se ha probado que la cirugía en primera línea para el tratamiento del GIST metastásico no mejora la supervivencia libre de progresión con el advenimiento del imatinib.

Se intentó hacer un estudio aleatorio para los pacientes que respondían, pero el reclutamiento fue de apenas 12 casos en 30 centros, lo que no hace posible una conclusión del estudio, por lo que está opción sólo queda como una decisión del paciente adecuadamente informado.

Se concluye que las consideraciones para cirugía son válidas y que, una vez evidente la resistencia, el control con inhibidores de TKI se vuelve un verdadero reto. Así pues, se deberá intentar cirugía en aquellos pacientes con GIST metastásico que responden a imatinib, pero los estudios en fase III son improbables. *Un trabajo promisorio que deja expuesto que no todo está resuelto en el manejo de los GISTs; sin embargo, se trata de una enfermedad que nos ha permitido conocer nuevos manejos para el mejor resultado en el paciente.*

El único tratamiento curativo de GIST localizado y resecable es quirúrgico. Sin embargo, frecuentemente la cirugía no asegura la curación. Los pacientes con resección quirúrgica completa pero alto riesgo de recurrencia son candidatos a tratamiento farmacológico adyuvante. El tratamiento de GIST persistente, recurrente o metastásico es fundamentalmente sistémico.⁴ El nomograma que Gold y colaboradores, para la predicción de la supervivencia libre de progresión en el periodo posterior a la resección,⁵ se compone de tres factores pronósticos establecidos: 1) la talla tumoral; 2) el conteo de las mitosis (<5 o ≥5 mitosis por 50 HPFs), y 3) la ubicación del tumor puede usarse para seleccionar a pacientes que sigan la terapia con imatinib.

Referencias

1. Alvarado-Cabrero I, Barreto-Zúñiga R, Benítez-Arroyo H, et al. Lineamientos actualizados en el abordaje de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en México. 2007. *GAMO* 2008; 7: 1-18.
2. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-519.
3. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y. Gain-of function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
4. Pisters P, Shreyaskumar R. Gastrointestinal stromal tumors: Current management. *J Surg Oncol* 2010; in press.
5. 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. Available: www.thelancet.com/oncology. [September 29, 2009]. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70242-6