

CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

RESECCIÓN LAPAROSCOPICA DE TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)

Glenda Clachar Hernández*
Bonnie Araque Arce**
Kathya María Arce Cordero***
Jorge Esmeral Maldonado****

SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most frequent mesenchymal tumors in the gastrointestinal tract. They originate from the interstitial cells of Cajal and are characterized by an anomalous receptor for a growth factor with tyrosine-kinase activity (ckit), are a heterogeneous group of tumors that express CD 117. They may behave as benign tumors or be highly aggressive. A better survival of patients with these tumors has been achieved using the new molecular therapies such as imatinib mesylate, sunitinib and others. This review analyzes the prognostic factors

of these tumors, their clinical features and the criteria for malignant behavior. The value of therapeutic alternatives such as the Laparoscopic Surgery Resection.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 36 años vecino de Orotina quién consultó al Servicio de Emergencias por cuadro de dolor abdominal de predominio en epigastrio y de sangrado digestivo alto; con anemia importante, con una hemoglobina

en 7.8, un hematocrito en 33 y además con datos de insuficiencia renal aguda; tenía una creatinina en 4,8 y un nitrógeno ureico en 70. Al paciente se le realizó una Gastroscoopia la cual reporta masa semipedunculada de 9 cm de longitud y diámetro de 6 cm en ápice, mantiene erosión en la parte distal sin existir ulceración en la actualidad, se toman muestras para biopsias de mucosa. El diagnóstico anatomopatológico de la biopsia endoscópica la reportan sin lesiones. Por la persistencia de los síntomas y el sangrado aunado

* Médico Cirujano General. Servicio de Emergencias. Hospital Calderón Guardia.
** Médico Cirujano General. Servicio de Emergencias. Hospital Calderón Guardia.
*** Médico General, Medicina Privada.
**** Cirujano General. Especialista en Endoscopia. Hospital CIMA San José.

Palabras clave: Tumor del estroma gastrointestinal. Receptor tirosinkinasa. C-kit.

Correspondencia: Glenda Clachar Hernández. glendclachar10@hotmail.com.
San Pablo de Heredia. Condominio Puebla Real.

a los reportes de laboratorio de anemia y un aumento de la creatinina, se solicita la valoración al cirujano, quien decide realizarle una laparoscopia, siendo llevado a sala de operaciones con el diagnóstico preoperatorio de Tumor Gástrico. Dentro de los hallazgos operatorios describen tumoración de cara posterior del estomago a nivel de la curvatura mayor. Se le procedió a realizar una Gastrectomía Subtotal Vertical Laparoscópica, con conservación de la curvatura menor, con un diagnóstico post-operatorio de Tumor de Pared Gástrica GIST. Diagnóstico confirmado por el patólogo.

DESARROLLO

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los tumores mesenquimales más frecuentes del tracto gastrointestinal tumores, CD117 positivos, fusiformes o epitelioides, primarios de tracto digestivo, mesenterio, y retroperitoneo. (8) La primera vez que se usó este término fue en 1983, por Mazur y Clark. En 1998, Hirota descubrió la mutación del protooncogén c-kit en los GIST. Su incidencia oscila entre los 4-10 casos/millón de habitantes/año. La incidencia máxima es entre la 4.^a y 6.^a décadas, siendo la distribución por géneros semejante. Aunque estudios recientes sugieren una incidencia algo superior en varones, presentándose por lo general en pacientes mayores de

40 años. (7,9) Las localizaciones más comunes son la pared gástrica entre un 60-70% y el intestino delgado entre 25-35%, pero pueden ocurrir en cualquier porción del tubo digestivo, el colon supone el 10% aproximadamente, y el 15% restante otros: recto, esófago, mesenterio, retroperitoneo. Siendo el esófago el 5% de los casos que tenga músculo liso y ocasionalmente, menor del 5% en el omento y el peritoneo. Se manifiestan por lo general en forma de dolor abdominal difuso, hemorragia digestiva, fiebre, masa abdominal o incluso obstrucción intestinal, o como hallazgo incidental durante una intervención quirúrgica o endoscópica. Macroscópicamente depende del tamaño, que oscila entre 1 y 32 cm, aunque la mayoría tienen más de 2 cm. Aparecen como nódulos serosos, intramurales o submucosos. Los grandes suelen mostrar un crecimiento exofítico, hacia la luz, con ulceración (20-30% casos) o no de la mucosa, son tumores bien delimitados, no encapsulados, lobulados, blanquecinos. En algunas ocasiones, sobre todo los más agresivos, suelen mostrar áreas de hemorragia, necrosis, o quistificación. También pueden protruir hacia la serosa con gran componente extraparietal, lo que enmascara su origen digestivo en las técnicas de imagen. Microscópicamente, presentan tres patrones de crecimiento: expansivo, pseudoexpansivo e infiltrante. El expansivo en

la muscular de la mucosa, muscular propia o serosa. El pseudoexpansivo favorece la aparición de nódulos satélite a distancia de la tumoración, lo cual dificulta la cirugía. El infiltrante, con crecimiento insidioso entre las células del meso o las fibras musculares. Histológicamente existen tres tipos estructurales: fusiforme, epiteliode y mixto.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es inmunohistoquímico, se hace con el receptor de tirosinasa CD 117, la mayoría (95%) expresan CD117. Tinción difusa citoplasmática, con refuerzo de membrana o en acúmulos perigolgianos. (8,9) Otros marcadores a menudo positivos son CD34 (60-70%), Actina músculo liso (15-60%), S100 (10%), y Desmina (rara vez). Esporádicamente se ha observado expresión de NSE, neurofilamentos, cromogranina, y queratinas 8 y 18. Recientemente se ha descrito la expresión de DOG1 hasta en un 98% de los casos, incluso aquellos CD117 negativos. Se expresa en tumores con mutación del gen KIT y los que tienen mutación de PDGFRA. Positivo en algunos carcinomas, pero negativo en sarcomas que plantean diagnóstico diferencial con GIST. Puede resultar útil, por tanto, para diagnóstico en casos dudosos (2,4). Se ha descrito, también, una fuerte expresión de la

proteína kinasa Cq. Un marcador altamente específico y útil en el diagnóstico, especialmente de GIST c-KIT negativos (9,14). La nestina, es un filamento intermedio tipo VI típico de células stem incluidas las de sistema nervioso y sistema muscular. Positiva en casi todos los GIST, pero también en schwannomas, melanomas, rabdomiosarcomas. Por tanto, poco específica (4,10). Este grupo de tumores es de relativo su reciente diagnóstico y surgió al identificar un grupo de sarcomas del tracto digestivo con una serie de características inmunohistoquímicas que los hacían diferentes del leiomioma clásico. En el año 1994 se demostró que las células de estos tumores presentaban CD-34 como marcador, lo que permitió su separación de los verdaderos tumores de musculatura lisa y de los schwannomas (8,9). Posteriormente se conoció que las células intersticiales de Cajal expresaban en su membrana un receptor para el factor de células madre (stem cell factor) con actividad sobre el receptor tirosín-kinasa conocido como c-kit. La interacción del receptor con el factor provoca su activación y la liberación (2,10) de una señal intracelular que altera la transcripción de genes, la proliferación celular y la apoptosis. En 1998 se descubrió que la mayoría de los GIST malignos contienen mutaciones en el ADN

que condicionan una forma anómala de c-kit, que permanece activado incluso en ausencia de ligando. Esta activación continuada altera el ciclo celular de manera que se produce un crecimiento celular incontrolado y la abolición de fenómenos apoptóticos, lo que se ha imputado como principal causa del GIST. El 95% de estos tumores se tiñen con el anticuerpo policlonal frente a c-kit (CD 117), por lo que se utiliza este marcador como método de diagnóstico inmunohistoquímico (11). Estos descubrimientos abrieron las puertas al desarrollo de tratamientos selectivos frente a su diana molecular específica, concretamente los inhibidores de la tirosín kinasa. El imatinib es un fármaco inhibidor de la tirosín kinasa y un ejemplo de terapia oncológica selectiva que condiciona un importante aumento en la supervivencia de estos pacientes (1,6). En cuanto al diagnóstico la ecografía suele ser la técnica inicial de diagnóstico en muchos pacientes con tumores GIST. Suelen ser tumores grandes de baja ecogenicidad. Algunos, aparecen en estudios de endoscopia como tumores submucosos, con o sin ulceración de la mucosa. En caso de observar una de éstas, es necesario realizar una ecoendoscopia para observar la afectación zonal del tumor. Estudios recientes sugieren que la ecografía podría ser útil para

diferenciar tumores GIST de otras lesiones como leiomiomas, o leiomiomasarcomas. El TAC con contraste, es el método de elección en pacientes con sospecha de masa abdominal. Suelen ser masas grandes, de crecimiento exofítico, heterogéneas, y vascularizadas. Pueden tener hemorragia, necrosis, quistificación (9,11). Lo mismo ocurre en la enfermedad avanzada: masas irregulares de densidad heterogénea, peritoneales, hepáticas. Sin embargo, el TAC es incapaz de diferenciar entre las adhesiones inflamatorias y la afectación de órganos vecinos. Así como tampoco metástasis peritoneales menores de 2 cm, en cualquier caso, sirve para diagnóstico y estadaje de la enfermedad. En los casos de GIST rectal conocido una RNM aporta más información que el TAC (3,14). El PET ofrece información sobre la actividad metabólica a partir del consumo de glucosa. Muestra una imagen *total-body*, pero tiene una capacidad limitada para valorar el tamaño tumoral. Es útil para calibrar el grado de malignidad, pues a mayor captación de glucosa, mayor actividad metabólica, y por tanto, mayor agresividad. Sirve para diferenciar tumores activos de fibrosis y recidivas de necrosis. El PET es idóneo para valorar las respuestas tempranas al tratamiento, sin embargo es una prueba cara y tiene una menor disponibilidad

que el TAC. La conferencia de Consenso de Lugano, establece que el PET se debe usar cuando es necesaria una detección precoz de la respuesta tumoral al tratamiento con Imatinib, por ejemplo para considerar una intervención quirúrgica tras la reducción producida por el fármaco en tumores rectales. Así como también en imágenes equívocas, en las que se sospecha la presencia de metástasis. Aparte de estos casos no es indispensable en todos los pacientes con GIST tras la resección completa.

Por tanto:

- TAC proporciona detalles anatómicos del tumor y debe ser utilizado para diagnóstico y estadiaje.
- PET puede detectar tumores pequeños y es un indicador fiable de respuesta temprana al tratamiento.
- RNM es mejor para tumores rectales.

No se alcanzó un consenso de los expertos en cuanto a la necesidad de un diagnóstico preoperatorio mediante biopsias por punción nuclear, obtenidas mediante ecografía endoscópica o percutáneamente. Si se programa una biopsia preoperatoria, dado que son tumores frágiles y que sangran con facilidad, se prefiere la participación de un equipo multidisciplinario de expertos. Además, algunos de los expertos,

desaconsejan la biopsia abierta intraabdominal debido al riesgo de diseminación tumoral, a menos que existan lesiones hepáticas múltiples. Por otra parte, cada vez más frecuencia, se requiere de los patólogos que hagan sus diagnósticos, con menor cantidad de tejido. Así, el diagnóstico de GIST en biopsias por aguja o biopsias de mucosa, es relativamente difícil. A no ser que, el tumor sea de muy alto grado, no podremos aportar información pronóstica en una biopsia pequeña. Muchos GIST malignos tienen áreas que parecen benignas, y por tanto, el muestreo puede suponer un problema. Puede ocurrir también que las áreas biopsiadas sean CD117 negativas mientras que otras partes del tumor sean positivas, lo cual conduciría a un error diagnóstico (3,11)

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento del GIST primario es la resección completa con márgenes microscópicos libres, con pseudocápsula intacta (pues la rotura puede provocar hemorragia y diseminación). En el caso de intestino y estómago sería correcta una resección segmentaria. En el esófago, duodeno y recto, una resección más amplia. Y resección en bloque si se adhiere a órganos vecinos. En GIST de epiplon y mesenterio se recomienda

resección en bloque de la enfermedad visible. La cirugía laparoscópica se acepta en caso de tumores pequeños (<2 cm) e intramurales. No es necesaria la linfadenectomía puesto que sólo de manera excepcional metastasizan a ganglios linfáticos. Y puesto que se considera que todo GIST tiene potencial maligno, deben extirparse todas las lesiones de este tipo, aunque se trate de tumores pequeños intramurales del tubo digestivo. La supervivencia tras tratamiento de GIST primario es del 50-65% a los 5 años. Pero, hay que tener en cuenta, que el tamaño tumoral predice la supervivencia, de tal manera que tumores mayores de 10 cm tienen una supervivencia menor de 20% a los 5 años. Asimismo, la supervivencia libre de recidiva se correlaciona con el tamaño tumoral y el índice mitótico. Así, los tumores mayores de 10 cm tienen una tasa de supervivencia del 27%, mientras que los menores de 5 cm del 82%. De igual manera, un índice mitótico alto eleva las posibilidades de recidiva (3) Por lo cual el tratamiento estándar es la resección quirúrgica con márgenes negativos sin linfadenectomía, debido a la baja frecuencia de recidiva y de compromiso ganglionar, la resección sólo requiere de márgenes libres y mantener la cápsula intacta para la cura. La resección laparoscópica es el tratamiento de elección

porque la morbilidad es menor que con la técnica abierta (3.3% vs 17%), además de que se inicia más temprano la vía oral, acorta la estancia hospitalaria y reduce el uso de analgésicos. El abordaje mínimamente invasivo en este tipo de lesiones puede ser el de elección siempre que se incluya ya sea marcación endoscópica preoperatoria o ecografía intraoperatoria para asegurar una resección completa. Se debe mencionar que es el primer caso en Costa Rica de resección laparoscópica de un tumor de GIST (13,8)

TRATAMIENTO MÉDICO

Como tratamiento médico se ha puesto en estudios el uso de Glivec® que compite con el ATP en la fijación del dominio de la tirosina quinasa, e inhibe la activación y fosforilación del mismo. Hirota y colaboradores, en 1998, fueron los primeros en describir la presencia de mutaciones KIT en los GIST. Esta descripción abrió la puerta del uso posterior de Glivec® en estos tumores, que en principio estaba diseñado para la LMC. La era del Glivec en el tratamiento de GIST se inició con un estudio de prueba de concepto en un único paciente. Una mujer con un tumor GIST gástrico, con mutación en el exón 11 del gen KIT. Un tumor

metastásico y recidivante, y en progresión, a pesar de cirugía y tratamiento quimioterápico. En los dos primeros meses se observó una reducción del volumen tumoral del 50% y a los 18 meses esta reducción era del 78%. A las 4 semanas, en el PET, se observó una disminución de la captación de glucosa muy significativa. A partir de aquí, la historia del Glivec® ha sido la más rápida del campo de la Oncología. (12) Comenzaron estudios en Fase I con 40 pacientes, 36 de ellos con GIST. A dosis de 400-1.000 mg. Se valoraron efectos adversos: náuseas, vómitos, edema. Posteriormente, se realizaron estudios en fase II, por investigadores de EEUU y Finlandia. En total, el 53,7% de los pacientes mostraron una respuesta parcial objetiva a Glivec® y un 27,9% mostraron enfermedad estable. Tras quedar patente la eficacia del Glivec®, se pusieron en marcha estudios en Fase III, y antes de que hubiera resultados, la FDA americana aprobó el uso del fármaco (12,14). Se compararon dosis de 400 y 800 mg, sin placebo (quedó ya descartado tras la fase I). Un ensayo dirigido por la EORTC, tenía como variable la supervivencia libre de progresión e incluyó 946 pacientes. Se observaron respuestas parecidas para ambas dosis, tanto en parámetros de eficacia como de toxicidad. La respuesta parcial fue del 44,7% para dosis de 400

mg, y del 47,2% para 800 mg. Y enfermedad estable fue de 32,7% para dosis 400 mg y 33,3% para 800 mg. Es decir 82% de respuesta en dosis de 400 y 84% en dosis de 800 mg. La supervivencia libre de progresión a 12 meses presentó unos porcentajes de 50 y 58% respectivamente. En el estudio estadounidense (US S0033) participaron 746 pacientes, y los resultados fueron similares. Queda patente que, la dosis óptima es de 400 mg. En ambos estudios se permitió escalada de dosis de 400 a 800 mg en caso de progresión. Además, varios estudios han demostrado que el tipo de mutación se correlaciona con el curso clínico tras tratamiento con Glivec®. Así, Heinrich, en el estudio CSTIB222 en fase II, demostró que pacientes con mutaciones exon 11 tenían una tasa de respuesta parcial significativamente superior (83,5%), frente a los pacientes con mutaciones en el exón 9 (48,7%), o aquellos sin mutación detectable (0%). La respuesta parcial confirmada se alcanza con 400 mg en 67% de pacientes después de 34 meses de seguimiento. Y la tasa de respuesta aumenta a medida que aumenta el tiempo de seguimiento (1,12) La duración del tratamiento debe ser de por vida. La interrupción del tratamiento provoca un crecimiento tumoral acelerado y no se debe realizar fuera de ensayos clínicos. En un estudio en fase III aleatorizado,

tras 12 meses de tratamiento se randomizó a continuar o discontinuar el tratamiento. En los pacientes que interrumpieron el tratamiento se registró un intervalo de progresión de 6 meses. Mientras que ninguno de los que continuó mostró progresión hasta los 7 meses. Se suspendió por tanto la randomización. Esto, se observó en imágenes del PET, como un aumento de la captación. Por tanto, incluso en tumores donde existe progresión parcial, la terapia con Glivec® debería seguirse, si la mayoría de la carga tumoral está bajo control. El tratamiento se seguirá hasta la progresión, intolerancia o rechazo del paciente. En respuesta al tratamiento, las lesiones hepáticas adoptan a menudo un patrón quístico en el TAC (1,15) Histológicamente, se corresponde a una degeneración mixohialina en la que se ven núcleos apoptóticos. Pero podría haber algunas células positiva para c-KIT restantes, en fase latente o células GIST en proliferación lenta que podrían persistir durante varios meses en estas lesiones. La evaluación de la respuesta al tratamiento mediante técnicas de imagen se basan en disminución del tamaño, disminución de nódulos tumorales, calcificación, quistificación. Sin embargo, el TAC empieza a detectar variaciones de tamaño a los 3-6 meses. Incluso puede que los tumores aumenten de tamaño,

en la fase inmediata posterior al tratamiento, a pesar de la mejoría sintomática. Puede deberse a hemorragia intratumoral, edema o degeneración mixoide. Podrían utilizarse otros criterios para evaluar la respuesta, como son el cambio de densidad tumoral o la disminución del realce de contraste. Así, los tumores que responden pasan de ser heterogéneos e hipervasculares a homogéneos e hipoatenuados. La respuesta temprana al tratamiento puede ser evaluada mediante PET, que detecta cambios en la captación tras 4 semanas. Es una técnica sensible, aunque es cara, y de escasa disponibilidad. De elección por tanto, sería el TAC, salvo cuando sea necesario un seguimiento a corto plazo (1-2 semanas), por ejemplo para tomar una decisión quirúrgica en los pacientes con tumores «marginamente extirpables».

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO

Se pueden establecer dos tipos de resistencia:

- **Primaria.** Un 15% o menos de pacientes presentan una resistencia primaria. Tiene una progresión rápida y nunca se benefician de Glivec.
- **Adquirida o secundaria.** Pacientes que han mostrado una estabilización inicial o respuesta a enfermedad durante más de 3 meses y

luego presentan progresión.

La resistencia primaria es generalmente multifocal. Estos tumores presentan a menudo KIT de tipo salvaje, mutaciones en exon 9 de KIT o bien una mutación PDGFRA con mutación D842V. La resistencia adquirida aparece después del periodo de 6 meses. Puede ser parcial o multifocal (6,13) En la actualidad existen otras opciones terapéuticas en el caso de tumores resistentes:

- **SU11248:** inhibidor de los Receptores de tirosina kinasa PDGFRA, VEGFR, KIT y FLT3.
- **AMG706:** presenta especificidad contra KIT y VEGFR.
- **RAD001 (Everolimus):** en combinación con Glivec.
- **Bevacizumab:** en combinación con Glivec.
- **PKC412:** en combinación con Glivec.

Muchos tumores expresan KIT, pero sólo en algunos se observa la mutación del gen KIT o PDGFRA. Otros tumores que pueden expresar KIT incluyen: neuroblastomas, leucemia mieloide aguda, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma adenoide quístico, carcinoma tiroideo. El papel de KIT en estas neoplasias no se conoce pero, se cree, que en ausencia de mutación KIT, la expresión de la proteína KIT

podiera estar relacionada con amplificaciones del gen o la presencia de múltiples copias del cromosoma 4. Estos pueden contener PDGFRA. Porque KIT y PDGFRA están estrechamente relacionados en el cromosoma 4q12. Se han realizado estudios en el tratamiento de tumores como dermatofibrosarcoma protuberans o tumores desmoides (2,12,14)

RESUMEN

Los tumores del estroma gastrointestinal son los tumores mesenquimales más frecuentes del tracto digestivo y se originan de las células intersticiales de Cajal. Se caracterizan por presentar un receptor para el factor de crecimiento con actividad tirosin kinasa (c-kit) anómalo, son un grupo heterogéneo de tumores que expresa el CD 117. Ellos pueden ser tumores benignos o ser altamente agresivos. Se ha registrado una mejor supervivencia de pacientes

con el uso de las nuevas terapias moleculares como el Imatinib. Esta revisión analiza los factores pronósticos de este tumor, su presentación clínica y los criterios de conducta de malignidad. El valor terapéutico alternativo como la resección laparoscópica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avritscher Rony MD, et al. Gastrointestinal Stromal Tumor : Role of Interventional Radiology in Diagnosis and Treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009) 129–137.
2. Brandt Lawrence J. MD. A rare endoscopic finding of GI stromal tumor. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011; 73: 613.
3. Chaudhry U., et al. Management of Resectable Gastrointestinal Stromal Tumor. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009) 79–96.
4. Cheung Michael, et al. Disappearance of Racial Disparities in Gastrointestinal Stromal Tumor Outcomes. *J Am Coll Surg* 2009;209:7–16.
5. Grignol V. MD, et al. Gastrointestinal Stromal Tumor Surgery and Adjuvant Therapy. *Surg Clin N Am* 91 (2011) 1079–1087.
6. Gutiérrez Juan, et al. Optimizing Diagnosis, Staging, and Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Am Coll Surg* 205 (2007) 479–490. (11)
7. Lurence S, et al. Gain of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577–80.
8. Huerfano Matthew T. MD. Management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Clin N Am* 88 (2008) 599–614.
9. Kingham P. MD et al. Multidisciplinary Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Clin N Am* 89 (2009) 217–233.
10. Kitano S. Minimally invasive surgery for gastric tumors. *Surg Clin N Am* 85 (2005) 151–54.
11. Learn P, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 19 (2010) 101–113.
12. Liegl B. MD, et al. Contemporary Pathology of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009) 49–68.
13. Quek R. MD, et al. Gastrointestinal Stromal Tumor A Clinical Overview. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009) 69–78.
14. Rosen Michael, et al. Endoluminal gastric surgery: the modern era of minimally invasive surgery. *Surg Clin N Am* 85 (2005) 987–1007.
15. Somaiah N. New Therapeutic Approaches for Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009) 139–150.