

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Departamento de Postgrado

**METÁSTASIS HEPÁTICAS DE TUMORES
MESENQUIMÁTICOS DEL TRACTO
GASTROINTESTINAL (GIST)**

Carrera de Especialista Universitaria en Cirugía Hepato pancreato biliar

Director: Carlos Eduardo Castilla

Autor: **Franco Antonio De Francesco**

Lugar de realización: **UNACIR BS AS**

Dirección de e-mail del autor: **francodf22@hotmail.com**

INTRODUCCIÓN

Las primeras descripciones de tumores mesenquimáticos del tracto gastrointestinal datan de la década del 40 ¹. Durante años fueron clasificados como tumores derivados de células musculares lisas basados en el parecido histológico con estas células, así fueron llamados leiomiomas bizarros, leiomiomas celulares y leiomiosarcomas ².

Con el advenimiento de la microscopia electrónica se demostró que sólo algunos de estos tumores mostraban evidencias ultraestructurales de presentar diferenciación muscular lisa. La caracterización inmunohistoquímica ha permitido conocer los distintos tipos de diferenciación que presentan estos tumores. En 1984, Herrera et al ³ describieron una diferenciación neuronal autonómica en algunos subtipos de este tumor que desde 1983, gracias al trabajo de Manzur y Clark ⁴, se habían denominado genéricamente como “tumores estromales”. Pese a los avances, aun en la década de los 80 persistían las dudas dado que estos tumores poseen diferenciación miogénica, neural, pero también pueden presentar diferenciación mixta o sencillamente no presentar diferenciación específica. Otro hito en la historia de esta enfermedad lo marcó Hirota et al. que en

1998 descubre mutaciones funcionantes en el protooncogén c-kit de los GIST, lo que permitió a la larga una clasificación adecuada de los tumores, así como el desarrollo de una novedosa terapia molecular dirigida contra la tirosina kinasa ⁵.

Se ha sugerido que los GIST se originan de las células intersticiales de Cajal o desde células precursoras primitivas que se diferencian hacia células intersticiales de Cajal y hacia células fenotípicamente musculares lisas ⁶. Las células intersticiales de Cajal se encuentran intercaladas entre los nervios autonómicos y las células musculares lisas, su principal función es generar el ritmo autónomo de contracciones involucradas en la digestión y peristaltismo, de modo que son también llamadas células marcapaso del tracto gastrointestinal.

Los GIST constituyen un grupo relativamente poco frecuente de neoplasias, representa menos del 1% de los tumores primarios del tracto gastrointestinal y tiene una incidencia aproximada de entre 10 y 20 por millón ⁷, la cual parece ser constante en las distintas áreas geográficas y etnias. Tres trabajos recientes ⁸⁻⁹⁻¹⁰, en el norte de Europa, basados en estudios poblacionales y usando similares criterios diagnóstico informan la incidencia anual de GIST en 14,5 por millón en Suecia, 11 por millón en Islandia y 12,7 por millón en Holanda, en estas poblaciones aproximadamente un 10% de los casos son diagnosticados por endoscopia o imágenes abdominales o cirugía por otras condiciones. Aparecen predominantemente en edades medias y ancianos (60 años en promedio). No habrían diferencias entre sexos, excepto en pacientes portadores de la triada de Carney ¹¹ (GIST gástrico maligno, condroma pulmonar y paraganglioma extra adrenal funcionante), que ocurre más

frecuentemente en mujeres. No tienen factores de riesgo conocidos, sin embargo, parece haber una influencia genética que se aprecia en reportes de GIST familiares y otros asociados a la enfermedad de von Recklinghausen ¹². Son tumores muy heterogéneos que varían en tamaño, morfología y conducta biológica, son un conjunto de neoplasias con potencial maligno incierto comportándose virtualmente como tumores benignos hasta cánceres muy agresivos, muchas veces metastásicos al diagnóstico. El grupo de tumores agresivos representa entre un 20 y un 45% de todos los GIST ^{7,8} y tendría una incidencia de 5 por millón de habitantes.

El GIST puede producirse en cualquier punto del tracto gastrointestinal desde el esófago hasta el ano, sin embargo el estómago (39 a 60%) y el intestino delgado (30 a 42%) son los sitios más frecuentes de localización de estos tumores. En colon, recto, apéndice, esófago, mesenterio, retroperitoneo y otros órganos intraabdominales son ubicaciones inhabituales del GIST ^{7,13}.

Los pacientes portadores de GIST tienen un alto riesgo de presentar segundos tumores primarios del tracto gastrointestinal, lo que ha sido reportado en pequeñas series y reportes de casos. Su incidencia no está claramente definida, sin embargo parece ser tan alta como 14%. Los segundos tumores primarios más frecuentes en pacientes portadores de GIST son carcinoma gástrico, carcinoma de colon y linfoma gástrico ¹⁴.

El tipo agresivo del GIST se presenta con compromiso local en cavidad abdominal (en peritoneo, mesenterio, omento) o como compromiso a distancia con metástasis hepáticas. La metástasis extraabdominal es rara. La sintomatología del GIST metastásico es inespecífica, así como en otros

tumores metastásicos sus manifestaciones clínicas más frecuentes son baja de peso y dolor abdominal mal precisado ¹⁵.

DESARROLLO

Definición actual El protooncogén c-kit, localizado en el brazo largo del cromosoma 4, codifica el receptor transmembrana de tirosina kinasa tipo III.

El producto de este gen, la proteína kit tiene un dominio extracelular que es un receptor y un dominio intracelular ligado a una tirosina kinasa. El ligando del receptor es un factor de crecimiento de células precursoras, una vez ligado produce dimerización del receptor, gatillando la fosforilación del dominio kinasa, esto genera una cascada de señales desde el citoplasma al núcleo donde afecta el comportamiento de la célula en su proliferación, diferenciación, adhesión y apoptosis. La expresión de kit (o CD 117 según la terminología estandarizada de antígenos leucocitarios) es extremadamente importante para algunas líneas celulares normales como células precursoras hematopoyéticas, mastocitos, células germinales (espermatogonias y espermátidas), células de Leydig, melanocitos, algunas células epiteliales (del estrato basal de la piel y epiteliales de mama) y también para las células intersticiales de Cajal, células tumorales de Leucemia Mieloide Crónica y GIST

¹⁶⁻¹⁷.

La expresión de CD 117 ha emergido como el marcador para discriminar el GIST de otros tumores mesenquimáticos gastrointestinales, así su expresión ha pasado a ser casi sinónimo de GIST ⁷. Sin embargo, pese a ser altamente

sensible es menos específico, ya que puede encontrarse expresado en células tumorales de Sarcoma de Ewing, angiosarcoma, melanoma, cáncer pulmonar de células pequeñas, carcinoma ovárico, linfoma, leucemia, seminoma y neuroblastoma ¹⁸. La caracterización inmunohistoquímica de los GIST incluye además del CD 117 al CD34 (marca positividad alrededor de los ganglios del plexo mioentérico de Auerbach en el tracto gastrointestinal). Ambos, CD117 y CD34 son positivos en GIST en valores superiores al 90%. Otros marcadores de inmunohistoquímica sirven para determinar el tipo de diferenciación del tumor, así la inmunoreacción focal de actina de músculo liso (SMA) es diagnóstica de diferenciación muscular y otros, como el S-100 lo es de diferenciación neural ¹⁹. Los GIST frecuentemente son vimentina positivo y usualmente desmina negativo. Todos ellos son importantes en el diagnóstico diferencial de otros tumores que pueden expresar CD 117 como melanoma y plasmocitoma ²⁰.

Las secuencias de ADN para c-kit demuestran una alta frecuencia de mutaciones que determinan la activación de la tirosina kinasa en ausencia de la estimulación por su ligando fisiológico presentando de este modo una proliferación celular aberrante y resistencia a la apoptosis. La mutación más frecuente identificada está en el exón 11 (dominio yuxtamembrana), otras mutaciones en el gen c-kit incluyen defectos en el exón 9, 13 y 17, pero son mucho menos frecuentes ²¹. Existe un grupo entre un 5 y un 15% de los GIST que no expresan el CD 117, en estos pacientes hay mutaciones del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas o PDGFRA, otra tirosina kinasa, pero este marcador no logra caracterizar a la mayoría de los GIST.

Esta mutación provee de un mecanismo oncogénico alternativo a estos tumores ^{22,23}.

Morfología y criterios de malignidad: Macroscópicamente van de unos pocos mm hasta varios cm (hay tumores de 30 y más cm), son lesiones difusas, encapsuladas o multinodulares, fibrosos al corte con áreas de hemorragia, degeneración quística y necrosis central. Habitualmente son tumores intramurales, usualmente comprometen la submucosa y la muscular propia. Los tumores grandes pueden colgar hacia el lumen o hacia la cavidad peritoneal. Sin embargo, su apariencia macroscópica, salvo en el compromiso metastásico evidente, no orienta hacia un fenotipo agresivo.

Microscópicamente pueden ser tipo células fusadas en 70% de los casos, epitelioides en un 20%, y el resto es del tipo mixto. Un pequeño porcentaje, menor a 5%, tiene un marcado pleomorfismo nuclear.

A veces es difícil predecir cuáles tumores tendrán un comportamiento agresivo, sin embargo existen factores clínico-patológicos o citogenéticos que se consideran predictores de malignidad en GIST ⁸.

I. Factores pronóstico clínicos y patológicos

A. Presencia de metástasis. La presencia de metástasis peritoneales y hepática al diagnóstico es un factor pronóstico adverso asociado con una breve supervivencia ²⁴.

B. Tamaño tumoral, ubicación del tumor primario y actividad mitótica. Según el tamaño tumoral y el conteo mitótico pueden definirse grupos de distinto riesgo (Tabla 1).

La ubicación del tumor primario parece ser un factor de riesgo independiente del tamaño tumoral y del conteo mitótico, por ejemplo, el tumor de intestino delgado tiene peor pronóstico, así puede evaluarse cada tumor de manera sitio específica. Según esto se han definido 3 categorías: **tumor benigno, maligno y de comportamiento incierto o bajo potencial maligno**²⁵ (Tabla 2).

C. Tipo epitelioide, el patrón celular es positivo en 1/3 de los tumores gástricos pero tiene mayor potencial maligno si se ubica en intestino. La baja celularidad se considera un factor pronóstico favorable.

D. Invasión de la mucosa es rara de ver en GIST pero se la considera un factor pronóstico adverso. Debe diferenciarse de la ulceración por compromiso isquémico que puede verse en los fenotipos benigno y maligno y no constituye un factor pronóstico²⁶.

Tabla 1. Categorías de riesgo de malignidad según tamaño tumoral y conteo mitótico (por histología)

Categoría de riesgo	Tamaño tumoral (cm)	Conteo mitótico (mitosis por campo)
Muy bajo riesgo	<2	<5
Bajo riesgo	2-5	<5
Riesgo intermedio	<5	6-10
	5-10	<5
Alto riesgo	>5	>5
	>10	cualquier conteo
	cualquier tamaño	>10

Tabla 2. Criterios histológicos de malignidad en GIST

Categoría	Criterio
GIST benigno	Tumor intestinal \leq de 2 cm y no más de 5 mitosis Tumor gástrico de \leq 5 cm y no más de 5 mitosis
Malignidad Intermedia	Tumor intestinal >2 cm pero \leq 5 cm y no más de 5 mitosis Tumor gástrico > 5 cm pero \leq 10 cm y no más de 5 mitosis
GIST maligno	Tumor intestinal > 5 cm o más de 5 mitosis Tumor gástrico > 10 cm o más de 5 mitosis

II. Marcadores citogenéticos.

La predicción del comportamiento biológico en base a parámetros clínicos y patológicos no siempre es posible. Existen distintos parámetros que se perfilan como útiles factores pronóstico a partir de estudios citogenéticos.

- A. C-kit y mutaciones del PDGFRA, las mutaciones de ambos son conocidas por ser pasos críticos en la iniciación de eventos oncogénicos, sin embargo, el valor pronóstico y su utilidad terapéutica

aún se encuentran en fase de investigación. Se sabe que mutaciones (delecciones) del exón 11 son por ej. Predictores independientes de sobrevida libre de enfermedad ²⁷.

B. Aberraciones cromosómicas, se ven en todos los tipos de GIST independientemente del tipo, por lo que parecen relacionarse con eventos muy precoces en la patogenia del tumor, sin embargo se ven algunos cambios como la pérdida de zonas del cromosoma como 1p, 9q y 9p en fenotipos agresivos o hay más frecuencia de delecciones en los tumores recurrentes que en los primarios. Estos parecen ser eventos más tardíos y jugarían un rol en la progresión tumoral ²⁸.

C. Actividad de telomerasa. La telomerasa es una enzima que se encuentra reprimida en células somáticas y activa en células germinales y tumorales, así las células sufren acortamiento de la longitud del telómero con las divisiones sucesivas, esto detiene el ciclo celular, sin embargo algunos clones estabilizan sus cromosomas y adquieren la propiedad de crecer indefinidamente. La actividad de telomerasa ha sido detectada en GIST maligno y está ausente en tumores benignos ²⁹.

Imatinib

En 2001, Joensuu et al ³⁰ publicaron lo que se considera el paciente cero en el uso clínico de imatinib. En su artículo se describe la extraordinaria respuesta de un enfermo con GIST avanzado al empleo del fármaco, lo que supone una auténtica revolución no solo por el excelente resultado obtenido, sino por la lógica científica subyacente. El mesilato de imatinib es un inhibidor selectivo y potente de una familia de tirosincinasas entre las que se encuentran el KIT, la familia ABL y el PDGFRa ^{31,32,33}. Dado que los GIST presentan una forma mutada y activada de KIT ³⁴; que la mayor parte de los GIST presentan mutaciones del gen c-kit (que da lugar a la constitución de formas activas del KIT que generan una señal oncogénica ³³) y que imatinib inhibe el receptor KIT, el empleo de este fármaco para tratar el GIST tiene una justificación científica muy sólida. Este es un claro ejemplo de lo que se ha definido como terapia molecular dirigida ³⁵. Rápidamente se pusieron en marcha múltiples estudios multiinstitucionales que tenían por objeto estudiar el papel de imatinib en GIST avanzado.

La dosis de entrada será de 400mg/día, salvo que el tumor posea una mutación en el exón 9 de c-kit, en cuyo caso esta dosis será de 800mg/día ³².

METASTASIS HEPÁTICAS

En el término GIST avanzado se incluyen los tumores que se presentan como irresecables en el momento de su diagnóstico, ya sea por su avanzado estadio locorregional (tumor que por su tamaño o localización, impide su resección completa o la consecución de unos márgenes libres de enfermedad -R0- u obliga, para conseguir estos objetivos, a la ejecución de cirugías muy agresivas y mutilantes, 15%) o por la presencia de metástasis a distancia (20%). Hemos de destacar que, tras la resección primaria de un GIST, un 40-60% de los pacientes sufrirán recidiva en un plazo de unos 2 años, en forma de enfermedad metastásica o recurrencia local ^{35,36,37,38}.

La lógica del tratamiento neoadyuvante en GIST avanzado es similar a la de otros tipos tumorales ^{35,39,40}. La mayoría de los GIST responden a imatinib, y muchos de ellos se hacen más pequeños y menos friables. Esto hace resecables muchos tumores inicialmente irresecables, permite una cirugía menos agresiva y mutilante con menor morbimortalidad, tanto en tumores localmente avanzados como metastásicos y, además, hace oncológicamente más segura la cirugía al disminuir el riesgo de siembra tumoral del campo quirúrgico ^{35,39}. Más aún, el tratamiento preoperatorio mejoraría el resultado oncológico de la cirugía al tratar micrometástasis ocultas y seleccionar a enfermos de mejor pronóstico para la cirugía al descartarse para esta a aquellos que desarrollan metástasis durante el tratamiento con imatinib ^{40,41}.

Algunos autores enfatizan que la neoadyuvancia proporciona un incremento de la resecabilidad tumoral junto con una mayor preservación de órganos

gracias a una disminución del tamaño tumoral estimada en un 85% como media ^{42, 43,44,45}.

El tratamiento neoadyuvante, sin embargo, plantea diversos problemas como la elección del momento óptimo de la cirugía, en la que es clave la valoración de la respuesta a la terapia, o el momento para la interrupción y la reinstauración de imatinib en relación con la cirugía ⁴⁶.

Diversos autores recomiendan el empleo de biopsia más análisis mutacional junto con tomografía por emisión de positrones (PET) en el GIST avanzado, sobre todo si se planea un tratamiento neoadyuvante ⁴⁶. Se ha observado que la respuesta a imatinib cambia según el tipo de mutación implicado en el tumor ^{47,48}. Por otra parte, el empleo del PET en los primeros 15 días tras iniciarse la terapia permite predecir la respuesta al tratamiento, pues los resultados funcionales preceden con mucho a los morfológicos ^{49,50,51}. Gracias a estas dos técnicas se puede predecir la respuesta a imatinib y modificar el abordaje (ajustar dosis, emplear agentes de segunda línea o pasar directamente a cirugía) ^{52,53}.

El tratamiento con imatinib se mantendría hasta el momento óptimo para la cirugía, esto es, hasta que el tumor se hiciera resecable, normalmente tras un periodo de 6–12 meses ^{42,54,55}. La respuesta máxima puede definirse como la ausencia de mejora radiológica tras dos tomografías computarizadas (TC) de control. A pesar de lo dicho, no siempre es preciso esperar a la máxima respuesta para efectuar la cirugía; basta con obtener un resultado que la permita. Por ello resulta clave la valoración interdisciplinaria de esta respuesta para elegir el mejor momento de la cirugía ⁴⁹.

La utilidad de la cirugía en el GIST metastásico tratado con imatinib no está claramente definida. La lógica de su empleo está basada en que en los enfermos que responden al tratamiento suelen desarrollar, en unos 2 años, una manifiesta resistencia a imatinib ^{47,56}. Además, la respuesta patológica completa es rara (< 5%) ^{56,57,58,59} y se hallan células viables incluso tras respuesta completa ^{60,61}. Por ello la cirugía, al eliminar los focos tumorales remanentes (citorreducción oncológica), ayudaría a retrasar o prevenir la recurrencia tumoral evitando el desarrollo de mutaciones secundarias, con lo que se incrementa la tasa de respuesta mantenida ^{46,62}.

Imatinib es el tratamiento de elección y primera línea terapéutica en GIST avanzado ^{49,63}. Solo en el pequeño grupo de enfermos con tumores primarios y enfermedad metastásica sincrónica de escaso volumen, y por ello localizada y resecable, podría indicarse cirugía de entrada en un intento de lograr una resección RO ^{35,47}. Así, la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 2 años de los enfermos con GIST metastásico operados de entrada fueron del 83 y el 55%, respectivamente, frente al 70 y el 52% de los tratados de entrada con imatinib (sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos). Estos datos demuestran que la cirugía en el contexto del GIST avanzado es adyuvante al tratamiento con imatinib, y no al revés, y debe ser empleada para prolongar el tiempo durante el cual los pacientes pueden ser tratados con el fármaco ⁵⁴.

No todos los enfermos con enfermedad avanzada y tratados con imatinib son candidatos a cirugía. La selección de enfermos debe basarse en el grado y la duración de la respuesta a imatinib y el patrón de resistencia observado. Los criterios de selección resultan de la modificación y adaptación de criterios

radiológicos preexistentes ^{55,64,65,66} diferenciaremos entre pacientes con respuesta completa (en quienes se objetiva la completa desaparición de toda enfermedad medible o evaluable), respuesta parcial (disminución >50% del tamaño de las lesiones evaluadas), estabilización de la enfermedad (la respuesta no cumple criterios de respuesta completa o parcial), resistencia focal (crecimiento tumoral en 1 punto) y progresión de la enfermedad (incremento del tamaño tumoral >50%, reaparición de lesiones antes desaparecidas o aparición de nuevas lesiones).

Las tasas de resecabilidad, esto es, el porcentaje de enfermos que con enfermedad avanzada son intervenidos tras un periodo de tratamiento con imatinib, son realmente bajas, entre el 10% de Bonvalotetal ⁵⁵ y el 24% de Gronchietal ⁶⁵. Existe una extraordinaria diferencia ^{55,64,65,66,67} entre las tasas de supervivencia y de SLE entre los enfermos operados en respuesta (a los 2 años el 100% y >60% respectivamente) frente a los que estaban en progresión (a los 2 años, un 0–60% y 0% respectivamente). Es evidente que la cirugía en el caso de enfermedad en progresión no controlada con imatinib ofrece pésimos resultados, por lo que estaría indicada solo con un objetivo paliativo para el control de complicaciones como dolor, sangrado o fístulas. De hecho, algunos centros, como Villejuif ⁵⁵, Essen ⁶⁸ o Milán ⁶¹, excluyen a los pacientes en progresión para la cirugía. Estos pacientes deben ser tratados con imatinib a altas dosis, en función de la tolerancia, o con agentes de segunda línea como el Sunitinib.

La cirugía adyuvante queda reservada para los enfermos en respuesta. En este grupo, los resultados obtenidos son excelentes con tasas de supervivencia del 100% y de SLE >60% a los 2 años ^{61,62}.

Un aspecto de gran interés es que el tipo de resección quirúrgica, esto es, su calidad (R0, R1oR2), depende del tipo de respuesta a imatinib. Así, un reciente estudio del MD Anderson Cancer Center ⁶⁴ sobre 35 pacientes encuentra que hasta en el 91% de los pacientes en respuesta se lograba una resección R0, mientras que en caso de progresión, en el 96% de los casos se obtenían resecciones R1 o R2. Más aun, estas diferencias poseían implicancias pronósticas, pues la supervivencia de los enfermos en los que se logró una R0 era del 100% a los 30 meses frente al 80% a los 12 meses en el caso de resecciones R1 o R2.

En el caso de enfermedad estable, ya sea de entrada o tras un breve periodo inicial de respuesta, el papel de la cirugía es controvertido. Para algunos el tumor es metastásico, y por ello la cirugía es ineficaz. Otros, por contra, opinan que la cirugía actuaría como citorreductora, de modo que podríamos minimizar la enfermedad residual y evitar la aparición de clones resistentes

^{35, 38,49}

En caso de progresión o resistencia focal, donde se observa una respuesta diferencial a imatinib con lesiones que responden y otras no, o en situaciones en las que, tras observarse respuesta, focalmente se identifican focos de crecimiento tumoral (clones resistentes a imatinib), el papel de la cirugía resulta controvertido ⁶⁵. La mayoría de los autores abogan por la resección temprana de lesiones calientes focales ^{69,70}. Los datos disponibles ^{62, 69, 71,72} muestran que la cirugía ofrece peores resultados que en respuesta completa, pero mejores que en progresión, con tasas de supervivencia a 1 año o de un 86-100% y de SLE de un 25–48%. La cirugía podría prolongar la SLE y la supervivencia total mientras que el resto de la enfermedad se controle con

imatinib. Otras opciones terapéuticas incluyen la radiofrecuencia (RFA) o la quimioembolización ^{73,74}.

Las indicaciones de la cirugía en GIST metastásico tras tratamiento con imatinib son: a) enfermedad estable o en respuesta si la cirugía puede lograr una R0; b) progresión focal de clones resistentes a imatinib luego de respuesta inicial al fármaco, siempre y cuando el resto de la enfermedad este controlada, y c) desarrollo de complicaciones como hemorragia, perforación, obstrucción o abscesos. La cirugía estaría contraindicada en caso de progresión generalizada de la enfermedad ^{49,63,75}. Desde el punto de vista técnico, la cirugía en estos pacientes debe tener como principal objetivo conseguir resecciones R0, y es clave mantener el tratamiento con imatinib hasta el día previo a la cirugía. El timing quirúrgico, esto es, la elección del momento más idóneo para la cirugía, debe hacerse de forma conjunta y coordinada entre cirugía, radiología y oncología ^{49,63}.

El manejo de la enfermedad metastásica hepática es muy complejo, pues con frecuencia esta es difusa y bilobular, lo que impide resecciones clásicas estándar, por lo que suele ser necesaria una combinación de cirugía resectiva atípica mas RFA ⁷⁴ o crioterapia ^{46,61,76}. Algunos autores argumentan a favor del empleo de la RFA, en caso de menos de cinco lesiones o 4 cm de diámetro, y de la embolización arterial en caso de enfermedad de gran tamaño ^{46, 73,77}.

Todos los pacientes sometidos a cirugía adyuvante, independientemente si ésta logró una citorreducción completa o no, deben ser sometidos a imatinib postoperatorio ⁷⁸, que puede restaurarse a las 2 semanas de la intervención.

No sólo no se afecta a la cicatrización postoperatoria, sino que se evita la recidiva precoz ⁶¹.

Una cuestión aún no resuelta es saber cuánto tiempo deben estar los enfermos con tratamiento médico antes de ser sometidos a cirugía ⁷⁹. Los defensores de una cirugía temprana argumentan a su favor que con ella se reduce la posibilidad de resistencias, posibilidad directamente proporcional al número de células tumorales viables y a la duración de la terapia médica ⁸⁰. Asimismo, argumentan que se evita la posibilidad de hemorragias digestivas o intraperitoneales, que se producen hasta en un 5% de los pacientes. Otros autores, por el contrario, favorecen una cirugía tardía, para así lograr la mayor tasa de respuesta posible y, con ello, de resecciones R0, preservación de órganos y menor morbilidad operatoria ⁸⁰. Dado que el tiempo medio hasta la aparición de resistencias a imatinib es de aproximadamente 2 años ^{81,82} y que a partir de los 9 meses no se observan respuestas ^{62,83} la mayoría de las series abogan por la cirugía entre 3 y 5 meses después de iniciado el tratamiento, toda vez que se demuestre estabilización o respuesta morfológica.

CONCLUSIONES

El tratamiento del GIST se ha beneficiado de los avances y la aplicación práctica de la medicina basada en la evidencia; prueba de ello son los múltiples estudios prospectivos multiinstitucionales puestos en marcha y guías publicadas hasta la fecha, el cambio de mentalidad quirúrgica (pues el cirujano ha incluido en su repertorio los conceptos de neoadyuvancia y citorreducción) y la investigación traslacional en biología molecular (imatinib).

Debemos considerar que, si bien el imatinib es el tratamiento estándar en GIST avanzado, la resección quirúrgica es la mejor opción terapéutica, por lo que debe ser valorada en todos los pacientes y en cada estadio de la historia natural de la enfermedad. Para ello, es clave la coordinación interdisciplinaria cirugía-radiología-oncología, pues se debe tomar las decisiones sólo de forma individualizada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - GOLDEN T, STOUT AP. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. *Surg Gynecol Obstetric* 1941; 73: 784-810.
- 2 - STOUT AP. Bizarre smooth muscle tumors of stomach. *Cancer* 1976; 15: 400-9.
- 3 - HERRERA GA, PINTO DM, GRIZZLE WE, HAN SG. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). Light and microscopic study confirm the origin of neoplasm. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 275-84.
- 4 - MANZUR MT, CLARK HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-19.
- 5 - HIROTA S, ISOZAKI K, MORIYAMA Y, HASHIMOTO K, NISHIDA T, ISHIGMO S ET AL. Gain of function mutation of c kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80.
- 6 - RUBIN BP, FLETCHER JA, FLETCHER CD. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 8: 5-10.
- 7 - MIETTINEN M, LASOTA J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
- 8 - NILSON B, BUMMING P, MEIS-KINDBLOM JM, ODEN A, DORTOK A, GUSTAVSSON B ET AL. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course and pronostication in the pre imatinib mesylate era. *Cancer* 2005; 103: 821-9.
- 9 - GOETTSCHE W, BOS SD, BREEKVELDT-POSTMA N, CASPARIE M, HERINGS RM, HOGENDOORN PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: Results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2868- 72.
- 10 - TRYGGVASON G, GISLASON HG, MAGNUSSON MK, JONASSON JG. 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: 289-93.
- 11 - CARNEY JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary condroma and extra adrenal paraganglioma (Carney triad): Natural history, adreno cortical component and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 543-52.
- 12 - GIULY JA, PICARD R, GIULY D, MONGES B, NGUYEN-CAT R. Von Recklinghausen disease and gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg* 2003; 185: 86-7.
- 13 - EINSENBERG BL, JUDSON I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 465-75.
- 14 - WRONSKI M, ZIARKIEWICZ-WROBLEWSKA B, GORNICKA B, CEBULSKI W, SLODKOWSKI M, WASIUTYNSKI A ET AL. Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal

- tumors and other primary gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 53602.
- 15 - BUCHER P, VILLIGER P, EGGER JF, BUHLER L, MOREL PH. Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment. *Swiss Med WKLY* 2004; 134: 145-53.
 - 16 - VLIAGOFTIS H, WOROBAK AS, METCALFE DD. The proto oncogen c-kit and c-kit ligand in human disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 435-40.
 - 17 - ARBER DA, TAMAYO R, WEISS LM. Paraffin section detection of the c kit gene product (CD 117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol* 1998; 28: 498-504.
 - 18 - CARVAJAL C, ITURRA S, JUSTINIANO P, BUSTAMANTE M, CONTRERAS JE, LOMBARDI J ET AL. Tumores estromales gastrointestinales duodenales. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 481-4.
 - 19 - LIU FY, QI JP, WU AP. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4161-5.
 - 20 - BUCHER P, VILLIGER P, EGGER JF, BUHLER L, MOREL PH. Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment. *Swiss Med WKLY* 2004; 134: 145-53.
 - 21 - CORLESS CL, FLETCHER JA, HEINRICH MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813-25.
 - 22 - HEINRICH MC, CORLESS CL, DEMETRI GD, BLANKE CD, VON MEHREN M, JOENSUU H. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342-9.
 - 23 - HEINRICH MC, CORLESS CL, DUENSING A, MC GREEVEY L, CHEN CJ, JOSEPH N ET AL. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-10.
 - 24 - DEMATTEO RP, LEWIS JJ, LEUNG D, MEDAN SS, WOODRUFF JM, BRENNAN MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 151-8.
 - 25 - FLETCHER CD, BERMAN JJ, CORLESS C, GORSTEIN F, LASOTA J, LONGLEY BJ. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 81-9.
 - 26 - MIETTINEN M, EL RIFAI W, SOBIN HL, LASOTA J. Evaluation of malignancy and prognostic of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002; 33: 478-83.
 - 27 - SINGER S, RUBIN BP, LUX ML, CHEN CJ, DEMETRI GD, FLETCHER CD. Prognostic value of kit mutation type, mitotic activity and histologic sub type in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3898- 905.

- 28 - ANTONESCU CR, SOMMER G, SARRAN L, TSCHERNYAVSKY SJ, RIEDEL E, WOODRUFF JM ET AL. Association of kit exon 9 mutations with non gastric primary site and aggressive behavior: kit mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3329-37.
- 29 - SAKURAI S, FUKAYAME M, KAIZAKI Y, SAITO K, KANAZAWA K, KITAMURA M. Telomerase activity in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 1998; 83: 2060-6.
- 30 - Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7:507-19.
- 31 - Fletcher JA. Efecto de imatinib sobre la señalización de tirosin quinasa. En: Sarcoma EIS y GIST. ESMO international Symposium. Milán, 2006. El modelo GIST: impacto anti-tumoral del tratamiento dirigido a la tirosin quinasa:4-5.
- 32 - Glivec (imatinib).Ficha tecnica. East Hannover: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2007.
- 33 - Tamborini E. Actualización sobre los mecanismos de acción del tratamiento dirigido molecular. En: Sarcoma EIS y GIST. ESMO internacional Symposium. Milán, 2006. Tumores estromales gastrointestinales: una actualización exhaustiva. p.23-5.
- 34 - Tornillo L, Terracciano LM. An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol.* 2006;59: 557-63.
- 35 - Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy. The gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 244(2): 176-184
- 36 - Kindblom LG. Diagnosis, epidemiology, prognosis. Chicago: ASCO Annual Meeting; 2003.
- 37 - Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg.* 1992;215:68-77.
- 38 - Artigas-Ravento's V, López-PousaA. Tumores del estroma gastrointestinal: nuevos conceptos y estrategias terapéuticas multidisciplinarias medico-quirurgicas.*CirEsp.*2006;79:1-2.
- 39 - Gold JS, Dematteo RP. Neoadjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumor (GIST): racing against resistance. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1247-8.
- 40 - Katz D, Segal A, Alberton Y, Jurim O, Reissman P, Catane R, et al. Neoadjuvant imatinib for unresectable gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Drugs.* 2004;15:599-602.
- 41 - Salazar M, Barata A, Andre' S, Venancio J, Francisco I, Cravo M, et al. First repor to fa complete pathological response of a pelvic GIST treated with imatinib as neoadjuvant therapy. *Gut.* 2006;55:585-6.
- 42 - Haller F, Detken S, Schulten HJ, Happel N, Gunawan B, Kuhlitz J, et al. Surgical management after neoadjuvant imatinib therapy in gastrointestinal stromal tumors

- (GISTs) with respect to imatinib resistance caused by secondary KIT mutations. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:526–32.
- 43 - Shah JN, Sun W, Seethala RR, Livolsi VA, Fry RD, Ginsberg GG. Neoadjuvant therapy with imatinib mesylate for locally advanced GI stromal tumor. *Gastrointest Endosc.* 2005;61: 625–7.
- 44 - Wasserberg N, Nunoo-Mensah JW, Beart Jr RW, Ker TS. Is there a role for neoadjuvant treatment with Gleevec for large rectal gastrointestinal stromal tumors?. *Int J Colorectal Dis.* 2007; 22:981–2.
- 45 - Mohiuddin K, Nizami S, Munir A, Memon B, Memon MA. Metastatic duodenal GIST: role of surgery combined with imatinib mesylate. *Int Semin Surg Oncol.* 2007; 29:9.
- 46 - Gronchi A. Surgery in advanced/metastatic GIST. En: Gronchi A, Mazzaferro V, directores. *Surgery for NET & GIST tumors. An international workshop on surgery and new treatment strategies for neuroendocrine and gastrointestinal stromal tumors.* Milan; 2007.
- 47 - Van der Zwan SM, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer.* 2005;104:1781–8.
- 48 - Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, Wasag B, Verweij J, Brown M, EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, et al. Use of c-KIT/PDGFRα mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer.* 2004;40:689–95.
- 49 - Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, NCCN Task Force, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) —up-date of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5(Suppl2):S1–S29.
- 50 - Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group, et al. Measurement of clinical and subclinical tumor response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *Eur J Cancer.* 1999;35:1773–82.
- 51 - Van den Abbeele AD, for the GIST Collaborative PET Study Gro OHSU. F18-FDG-PET Provides Early Evidence of Biological Response to STI571 in Patients with Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20 abstract 1444.
- 52 - Von Mehren M. Beyond imatinib: second generation c-KIT inhibitors for the management of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Colorectal Cancer.* 2006;6(Suppl 1):S30–4.
- 53 - Judson IR, Casali PG, Garrett CR, Blackstein ME, Shah M, Verweij J, et al. Updated results from a phase III trial of sunitinib in advanced gastrointestinal stromal tumor (gist). *Ann Oncol.* 2006(Suppl 9):162.

- 54 - Tarn C, Godwin AK. The molecular pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Colorectal Cancer*. 2006; 6(Suppl 1):S7–S17.
- 55 - Bonvalot S, Eldweny H, Pechoux CL, Vanel D, Terrier P, Cavalcanti A, et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1596–603.
- 56 - Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004;364:1127–34.
- 57 - Bauer S, Hartmann JT, Lang H. Imatinib may enable complete resection in previously unresectable or metastatic GISTs. *Proc ASCO*. 2004;23:9023.
- 58 - Bummig P, Andersson J, Meis-Kindblom JM, Klingenstierna H, Engström K, Stiernér U, et al. Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients. *Br J Cancer*. 2003;89:460–4.
- 59 - Scaife CL, Hunt KK, Patel SR, Benjamin RS, Burgess MA, Chen LL, 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.
- 60 - Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res*. 2005;11:4182–90.
- 61 - Gronchi A, Fiore M, Miselli F, Lagonigro MS, Coco P, Messina A, et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg*. 2007;245:341–6.
- 62 - DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg*. 2007;245:347–52.
- 63 - Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. GIST consensus meeting panelists. 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.
- 64 - Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PW, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14:14–24.
- 65 - Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Bonvalot S, Eisenberg B. Management of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib era: selected case studies. *Oncologist*. 2006;11: 9–20.
- 66 - Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, Chang HM, Kim TW, Kim HC, et al. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Surg Oncol*. 2008;98:27–33.

- 67 - Hohenberger P, Langer C, Pistorius S, Iesalnieks I, Wardelmann E, Reichardt P. Indication and results of surgery following imatinib treatment of locally advanced or metastatic GI stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol.* 2006; ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1:9500.
- 68 - Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, Lang H, Grabellus F, Antoch G, et al. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer.* 2005;117:316–25.
- 69 - Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2006;24: 2325–31.
- 70 - Jamali FR, Darwiche SS, El-Kinge N, Tawil A, Soweid AM. Disease progression following imatinib failure in gastrointestinal stromal tumors: role of surgical therapy. *Oncologist.* 2007;12:438–42.
- 71 - Al-Batran SE, Hartmann JT, Heidel F, Stoehlmacher J, Wardelmann E, Dechow C, et al. Focal progression in patients with gastrointestinal stromal tumors after initial response to imatinib mesylate: a three-center-based study of 38 patients. *Gastric Cancer.* 2007;10:145–52.
- 72 - Hasegawa J, Kanda T, Hirota S, Fukuda M, Nishitani A, Takahashi T, et al. Surgical interventions for focal progression of advanced gastrointestinal stromal tumors during imatinib therapy. *Int J Clin Oncol.* 2007;12:212–7.
- 73 - Kobayashi K, Gupta S, Trent JC, Vauthey JN, Krishnamurthy S, Ensor J, et al. Hepatic artery chemoembolization for 110 gastrointestinal stromal tumors: response, survival, and prognostic factors. *Cancer.* 2006;107:2833–41.
- 74 - Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla EK, Pollock RE, Ellis LM, Curley SA. Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver. *Arch Surg.* 2006; 141:537–43.
- 75 - Clinical management of GIST. Understanding the new paradigms. An educational newsletter including highlights from the 2003 CTOS annual meeting and Helsinki GIST symposium. *Novartis Oncology.* April 2004.
- 76 - Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P, Dziewirski W, Grzesiakowska U, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol.* 2006;93: 304–11.
- 77 - Maluccio MA, Covey AM, Schubert J, Brody LA, Sofocleous CT, Getrajdman GI, et al. Treatment of metastatic sarcoma to the liver with bland embolization. *Cancer.* 2006;107: 1617–23.
- 78 - Demetri GD, Desai J, Fletcher JA, Morgan JA, Fletcher CDM, Kazanovicz A, et al. SU11248, a Multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib (IM) resistance caused by diverse genomic mechanisms in patients (pts) with metastatic gastrointestinal

- stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol* 2004; ASCO Annual Meeting Proceedings: 3001.
- 79 - Yoon SS, Tanabe KK. Should surgical resection be combined with imatinib therapy for locally advanced or metastatic gastrointestinal stromal tumors?. *Ann Surg Oncol*. 2007;14: 1784-6.
- 80 - DeMatteo RP. Treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: a marriage of targeted therapy and surgery?. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1-2.
- 81 - Blanke CD, Demetri G, Von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol*. 2008;26:620-5.
- 82 - Eisenberg BL. Combining imatinib with surgery in gastro- intestinal stromal tumors: rationale and ongoing trials. *Clin Colorectal Cancer*. 2006;6(Suppl 1):S24-9.
- 83 - Poveda A, Maurel J, Marti'n J, Artigas V, Casado A, Cervera J, Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS), et al. Guía de práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales. *Cir Esp*. 2005;78.