

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL. ANÁLISIS DE 40 CASOS

BELÉN GARCÍA¹, JORGE IBARRA¹, ALEJANDRO SOLA¹, MARÍA DIUMENJO², SERGIO BINIA³, ELISABETH FADER¹¹Centro Oncológico de Integración Regional (COIR), ²Registro Provincial de Tumores de Mendoza, ³Fundación Escuela de Medicina Nuclear (FUESMEN), Mendoza, Argentina

Resumen Los tumores del estroma gastrointestinal representan menos del 3% de los tumores digestivos. Se localizan principalmente en el estómago y el intestino delgado. El tratamiento radical es la resección quirúrgica. Cuando son inoperables o diseminados la administración de imatinib es el tratamiento de elección. La finalidad de este estudio retrospectivo fue describir las características de los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal atendidos en nuestra institución en el período 2000-2015. Fueron analizados los casos de 40 pacientes consecutivos con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal (edad media 58 años, rango 33-84). La supervivencia media a 5 años del total de pacientes fue 30.5%. Al diagnóstico, 30 (75%) tenían enfermedad localizada; de estos, 14 recibieron imatinib adyuvante y 15 seguimiento en observación. En este grupo, el intervalo libre de enfermedad fue 55 meses. En aquellos con enfermedad diseminada, el intervalo libre de progresión fue 30 meses.

Palabras clave: tumores del estroma gastrointestinal, epidemiología, pronóstico

Abstract *Gastrointestinal stromal tumors. Analysis of 40 cases.* Gastrointestinal stromal tumors represent less than 3% of all digestive tumors. They are primarily located in the stomach and the small intestine. The curative treatment is surgical resection. In the case of unresectable tumor or advanced disease, imatinib is the treatment of choice. The purpose of this retrospective study was to describe the characteristics of patients with gastrointestinal stromal tumors treated at our institution in the period 2000-2015. We analyzed 40 consecutive patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor (mean age 58-year old, range 33-84). The mean 5-year survival was 30.5%. At diagnosis, 30 patients had localized disease (75%); 14 of them received adjuvant imatinib and 15 follow-up on observation. In this group the disease-free interval was 55 months. In patients with advanced disease, the progression-free interval was 30 months.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, epidemiology, prognosis

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) representan entre el 0.1 y el 3% de los tumores digestivos y el 85% de las neoplasias mesenquimáticas del tracto gastrointestinal^{1, 2}. La incidencia estimada en EE.UU. es 4000 a 6000 casos por año; 7-20 casos por millón de habitantes por año³, con una edad media de presentación entre los 60 y los 65 años⁴. Alrededor del 80% de los GIST se localizan en vísceras huecas digestivas y un 10% en retro-peritoneo y pelvis menor⁵.

El diagnóstico de estos tumores se basa en el análisis histopatológico e inmunohistoquímico de las muestras. En este último, el 95% expresan CD117, un receptor proteico de membrana con actividad de tirosina quinasa. El 60-70% de los GIST expresan CD34 y el 20-40% muestran positividad para actina alfa del músculo liso (SMA; *Smooth*

Muscle Actin α); ambos marcadores orientan al diagnóstico en caso de negatividad para CD117⁵⁻⁸.

Los principales factores pronósticos son el índice mitótico, el tamaño y la localización. Son también indicadores la ruptura del tumor por maniobras quirúrgicas y la presencia de márgenes de resección positivos. Con estos datos, y a efectos de estimar el beneficio potencial de tratamientos adyuvantes, los GIST se clasifican como de alto, bajo y muy bajo riesgo de recurrencia posquirúrgica de acuerdo a los criterios del AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*)⁹⁻¹¹.

La resección quirúrgica microscópica completa es el tratamiento radical estándar de esta neoplasia, con tasas de supervivencia global de 28-65% a 5 años⁵. Se plantea tratamiento farmacológico adyuvante en aquellos casos con elevado riesgo de recidiva¹²⁻¹⁴.

En tumores metastásicos o recurrentes el uso de imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa, prolonga la supervivencia sin compromiso de la calidad de vida^{15, 16}. En aquellos que progresan, el uso de sunitinib demostró beneficio en líneas sucesivas¹⁰.

Recibido: 14-III-2017

Aceptado: 28-VII-2017

Dirección postal: Dra. Belén García, República Argentina 545 sur, Santa Lucía, 5400 San Juan, Argentina

e-mail: belengarcia@gmail.com

El objetivo principal de este estudio retrospectivo es describir las características de los pacientes con GIST atendidos en el Centro Oncológico de Integración Regional (COIR) entre 2000 y 2015. Los objetivos secundarios son informar la supervivencia de los casos con seguimiento de al menos 5 años y caracterizar los factores pronósticos que condujeron a la toma de decisión terapéutica (adyuvancia vs. control).

Materiales y métodos

En 2003-2014 se diagnosticaron 61 casos de GIST en la provincia de Mendoza (4/100 000 habitantes). La edad media fue 57 años. Trece pacientes (~21%) fallecieron por la enfermedad (dato proporcionado por el Registro Provincial de Tumores de Mendoza). Los datos para realizar este estudio fueron obtenidos del registro de pacientes admitidos en el Centro Oncológico de Integración Regional en el período 2000-2015. Fueron analizadas las historias clínicas de la totalidad de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de GIST por histología y/o inmunohistoquímica. Fueron excluidos los pacientes que registraban una única visita al Centro. Se cotejó la frecuencia de la enfermedad con sexo y edad, variantes histológicas e inmunohistoquímicas de las muestras y, en solo uno de los casos, el estudio genético. Como factores pronósticos fueron evaluados: recuento de mitosis, extensión de enfermedad, localización tumoral primaria y estado de los márgenes de resección quirúrgica. Se recolectaron los datos relativos a tratamiento y se calculó la supervivencia libre de enfermedad.

Resultados

En el período 2000-2015 se admitieron 22 513 pacientes en la institución, 40 con diagnóstico de GIST (~0.2%). La edad media fue 58 años (rango 33-84); 27 (67.5%) eran varones.

Treinta y dos (80%) estaban vivos al momento de la recolección de datos; cuatro fallecieron por la enfermedad y cuatro se perdieron durante el seguimiento. Solo 13 (40.6%) tuvieron un seguimiento protocolar de cinco años. La supervivencia media del grupo para ese lapso fue 30.5%.

Dieciocho de los 40 (45%) fueron diagnosticados primariamente como GIST mediante histología y ratificados con inmunohistoquímica. El diagnóstico inicial de los otros 22 fue: tumor fusocelular (n = 6), tumor mesenquimal (n = 5), adenocarcinoma (n = 4), leiomioma (n = 3), leiomiocarcinoma (n = 2), liposarcoma (n = 1) y tumor sarcomatoide ovárico (n = 1). En éstos, se confirmó el diagnóstico de GIST mediante inmunohistoquímica (16), por revisión de anatomía patológica (1), o por ambos métodos (5).

La expresión del antígeno CD117 fue positiva en 31 especímenes (77.5%), negativa en 2 (5%) y en el resto no fue consignado en la historia clínica. Solo un caso fue analizado mediante estudio genético y mostró mutación del exón 9.

El estómago fue el órgano afectado en 22 (55%), colon y/o recto en 6 (15%) y yeyuno en 4 (10%). Otras localizaciones menos frecuentes fueron íleon, duodeno, pelvis y mediastino.

Del total de casos, 39 recibieron tratamiento quirúrgico del tumor primario; uno con tumor localizado en estómago no fue intervenido por presentar comorbilidades. De las resecciones realizadas, 26 (~67%) fueron R0 (resección completa), 12 (~31%) resultaron R1 (enfermedad residual microscópica) o R2 (enfermedad residual macroscópica) y el restante no cuenta con informe de márgenes quirúrgicos. Menos del 25% de los procedimientos fue practicado por cirujanos oncológicos. Inicialmente, 30 (75%) eran tumores localizados y 10 presentaban diseminación metastásica.

Para las neoplasias localizadas, las decisiones terapéuticas posquirúrgicas se basaron en los criterios de riesgo de recurrencia⁹⁻¹¹. Recibieron tratamiento adyuvante con imatinib 14 (~47%); observación 15 (50%) y un caso se perdió al seguimiento. El número promedio de mitosis (IM) de los tratados con imatinib fue 10.9 por cada 50 campos de gran aumento (50-CGA) y el diámetro tumoral máximo promedio (DM) fue 6.34 cm (rango 3-21). En dos casos se presentaron recidivas. En aquellos con seguimiento en observación, el IM fue 1.79 por cada 50-CGA y el DM de 4.01 cm (rango 0.4-8). Recayeron cuatro de este grupo. Los sitios de recaída fueron hígado, peritoneo, ganglios linfáticos, íleon y estómago. El intervalo libre de enfermedad en el grupo de pacientes con enfermedad localizada fue ~55 meses.

En el grupo con enfermedad diseminada (n = 10), el IM fue 19.33 por cada 50-CGA y el DM primario fue 15 cm (rango 6-34). El hígado, los ganglios linfáticos y el peritoneo fueron los sitios comprometidos por metástasis. Este grupo recibió tratamiento con imatinib; el intervalo libre de progresión fue ~30 meses. De la totalidad analizada, seis recibieron una segunda línea de tratamiento sistémico con sunitinib y uno recibió un esquema con sorafenib. Ninguno de los tratados en nuestra institución recibió tratamiento sistémico preoperatorio.

Discusión

Los GIST son los tumores mesenquimáticos más frecuentes del tracto gastrointestinal y afectan principalmente el estómago y el intestino delgado^{1, 5}.

Más de la mitad de los pacientes tratados en nuestro centro tenían localización gástrica como sitio tumoral primario. Si bien son más frecuentes en varones^{6, 7}, en nuestra serie cerca del 70% fueron mujeres.

En los casos de lesiones gástricas localizadas < 2 cm de diámetro, el seguimiento en observación es una opción^{1, 10}. La mayoría de los pacientes valorados recibieron tratamiento quirúrgico, aún con lesiones < 2 cm. Esto obedeció al criterio del cirujano y a que la confirmación del diagnóstico de GIST se obtuvo como resultado de los informes histopatológicos e inmunohistoquímicos de las piezas quirúrgicas.

La mayoría de los resultados anatomopatológicos indicaban márgenes quirúrgicos libres. Quizás esta condición, y el hecho de registrar una pequeña muestra de

pacientes con escaso seguimiento hace que nuestra tasa de recidiva sea substancialmente menor a la publicada (15% vs. 50%)^{1,14}.

El 25% de los pacientes se presentaron con enfermedad diseminada, dato coincidente con la bibliografía existente (15-47%)¹. Los órganos comprometidos por metástasis fueron hígado, peritoneo y ganglios linfáticos.

El uso del imatinib mejora el pronóstico de la enfermedad, con una probabilidad de supervivencia libre de progresión de 18-24 meses^{1, 8, 10, 15}. Para nuestra población fue de ~30 meses, explicable probablemente por la elevada tasa de resección tumoral y la prevalencia del sexo femenino en la muestra. Hipotéticamente, ambos factores estarían asociados a mejor pronóstico, debido a que un menor volumen tumoral implicaría menor resistencia a imatinib; y las mujeres presentarían respuestas más duraderas a esta droga^{7,15}.

El estudio genético en los especímenes de GIST demuestra que el hallazgo de mutación del exón 9 indica la necesidad de administrar mayor dosis de imatinib para obtener respuestas similares a los no portadores de la mutación. Contrariamente, las mutaciones del exón 11 confieren mayor sensibilidad a los inhibidores de la tirosina quinasa^{4, 8}. Los pacientes cuya neoplasia expresa mutación del receptor alfa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA- α ; *Platelet-Derived Growth Factor Receptor-Alpha*) no se benefician con el tratamiento con imatinib^{8, 17}. En nuestro medio los estudios genéticos no son una práctica corriente y el único caso investigado en nuestro estudio presentaba mutación del exón 9, recibió una dosis estándar de imatinib, y la enfermedad progresó con metástasis hepáticas. Recibió el mismo esquema terapéutico con respuesta completa hasta el momento de esta revisión. Si bien en el tratamiento de estos tumores el estudio molecular es un elemento predictivo de respuesta⁸, esta práctica no es de rutina en la institución por razones logísticas y de financiamiento.

El pronóstico de los pacientes con GIST varía según el estadio, con tasas de supervivencia más altas en aquellos en etapas tempranas. Sin embargo, otros factores pueden afectar los resultados, como la edad y el estado general de salud¹⁸. La estimación de supervivencia global a cinco años en los EE.UU. para la enfermedad localizada, extendida local o regionalmente y diseminada a distancia es 77%, 64% y 41%, respectivamente⁷. Nuestro análisis retrospectivo no permite sacar conclusiones estadísticas a largo plazo por el escaso número de pacientes con seguimiento temporalmente adecuado. La media de supervivencia para los 13 pacientes con seguimiento \geq 5 años en nuestro centro fue 30.5%.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Keung EZ, Raut CP. Management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Clin North Am* 2017; 97: 437-52.
2. Cappellani A, Piccolo G, Cardì F, et al. Giant gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach cause of high bowel obstruction: surgical management. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 172.
3. Morgan J, Raut CP. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal mesenchymal neoplasms including GIST. *UpToDate*. En: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-classification-clinical-presentation-prognostic-features-and-diagnostic-work-up-of-gastrointestinal-mesenchymal-neoplasms-including-gist>; consultado febrero 2017.
4. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii49-vii55.
5. Cichoż-Lach H, Kasztelan-Szczerbińska B, Stomka M. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 216-21.
6. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 162-8.
7. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 298-302.
8. Candelaria M, Arias DE, Herrera LA, Arce-Salinas C, Dueñas-González A. Tumores gastrointestinales estromales: aspectos biológicos y terapéuticos actuales. *Cancerología* 2006; 1: 99-112.
9. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83.
10. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8 Suppl 2: S42-4.
11. Agaimy A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3: 461-71.
12. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs. three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1265-72.
13. Essat M, Cooper K. Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: A systematic review. *Int J Cancer* 2011; 128: 2202-14.
14. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Placebo-controlled randomized trial of adjuvant imatinib mesylate following the resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Lancet* 2009; 373: 1097-104.
15. Patel S. Long-term efficacy of imatinib for treatment of metastatic GIST. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72: 277-86.
16. Barcat JA. Sobre los tumores del estroma gastrointestinal. *Medicina (B Aires)* 2002; 62: 291-4.
17. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors. Proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 889-94.
18. Survival Rates for Gastrointestinal Stromal Tumors. En: <https://www.cancer.org/cancer/gastrointestinal-stromal-tumor/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>; consultado mayo 2016.