

# SARCOMAS DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

*Autora*

Dra. Mayté Lima Pérez

*Colaboradores*

Dr. Jorge L. Soriano García, Dr. Joaquín González González,  
Dr. Carlos A. Domínguez Álvarez, Dr. Miguel Rodríguez Allende,  
Lic. Noris Iglesias Garía, Lic. Laura A. de León Serra,  
Lic. Marta González Dueñas, Dr. José Copo Jorge

*Servicio*

Oncología Clínica

*Participantes*

Oncología, Cirugía general, Gastroenterología, Coloproctología,  
Anatomía Patológica, Imagenología, Psicología

## INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) constituyen el tumor mesenquimal más común del tracto gastrointestinal. Clínicamente, pueden variar desde pequeños tumores indolentes (altamente curables con cirugía solamente) hasta cánceres muy agresivos, con una mortalidad elevadísima. La incidencia anual de los GIST, es de 10 a 20 casos por millón de habitantes, y de ellos, 20 al 30 % deberá ser maligno. Estas cifras pueden variar, teniendo en cuenta que después de la revisión de los nuevos criterios de clasificación de los GIST, ahora son clasificados como tales y anteriormente, eran incluidos en otras variedades de tumores del tracto gastrointestinal.

Los GIST típicamente aparecen en ancianos y personas mayores de 50 años, la edad media reportada en largas series esta en el rango entre 55 a 65 años. Solo pequeñas series muestran mayor incidencia en hombres, pero en general se muestra una distribución igual para ambos sexos. La mayoría de los GIST tienen una mutación en el proto-oncogen KIT, un receptor trans-membrana tirosina-kinasa. La activación del KIT parece tener su papel en la patogénesis, fundamentalmente en la promoción temprana del tumor. Comúnmente, los GIST malignos muestran un alto nivel de resistencia a la quimioterapia convencional. El *imatinib* mesilato es un fármaco oral que es un inhibidor selectivo de tirosina-kinasa. La gran mayoría de los pacientes con GIST maligno en etapas avanzadas y en escenario metastásico obtienen respuesta antitumoral significativa y beneficio clínico considerable. Estas respuestas han sido duraderas y los pacientes toleran muy bien el fármaco, a dosis clínicamente efectivas.

Desde hace poco más de dos años, todos los casos diagnosticados por esta enfermedad en Cuba, son vistos en nuestro centro, asumiendo el control de la enfermedad a nivel nacional en nuestro servicio

## OBJETIVOS

## **Principal**

- Incrementar las tasas de supervivencia y control de los pacientes con GIST en nuestra institución y en el país.

## **Secundarios**

- Proporcionar la terapéutica disponible basada en evidencias científicas que sea la más conveniente para el paciente y los proveedores de salud.
- Lograr reducir las complicaciones de los tratamientos oncoespecíficos a través de medidas de intervención.
- Promover la ejecución de trabajos de investigación que profundicen en la caracterización de esta enfermedad, así como en la evaluación de nuevos fármacos que incrementen las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad.

## **DESARROLLO**

### **Universo**

Pacientes diagnosticados de GIST por criterios clínicos y de inmunohistoquímica que sean previamente evaluados en la consulta multidisciplinaria para tratamiento oncoespecífico y seguimiento.

### **Procedencia de los pacientes**

Pacientes con diagnóstico de GIST previamente evaluados en la consulta de vías digestivas.

### **Criterios de admisibilidad**

Todo paciente con diagnóstico de GIST que se atienda en el Hospital Hermanos Ameijeiras.

### **Criterios de remisión de casos a los servicios especializados**

- Todo paciente remitido por sospecha de GIST debe ser remitido a la consulta de Oncología con la biopsia convencional si la realizaron.
- Clínicamente, es muy difícil distinguirla de otro grupo de enfermedades, pero debe sospecharse ante la presencia de:
  - ⊕ Edad entre 50-60 años
  - ⊕ Masa abdominal palpable (50 – 70 %)
  - ⊕ Sangramiento digestivo
  - ⊕ Trastornos de la motilidad, desde obstrucción hasta la perforación
  - ⊕ Disfagia, fiebre y pérdida de peso

### **Diagnóstico y estadiamiento**

- Examen clínico y exámenes hematológicos y de función renal y hepática.

- Rx de tórax, para evaluar si hay metástasis pulmonares. TC de tórax: solo si sospecha por Rx.
- Ecografía abdominal/pélvica simple y con contraste y/o RMN, para evaluar la extensión del proceso tumoral y como referencia para evaluar respuesta luego de instaurado el tratamiento con imatinib.
- Rx de esófago, estómago y duodeno con doble contraste y endoscopia gástrica en las localizaciones accesibles.
- Biopsia: la confirmación histológica es **obligatoria**. Histología acorde con los criterios OMS. Debe realizarse obligatoriamente IHQ con CD 117 o C-Kit, y éste debe ser positivo.

### *Principios de la biopsia*

- Considerar la biopsia según el grado de extensión de la enfermedad y la sospecha del tipo histológico; por ejemplo, linfoma.
- La biopsia es necesaria si se planifica tratamiento adyuvante
- Considerar con carácter de investigación, la detección de mutaciones para tumores GIST, especialmente los CD117 (KIT) negativos

### *Criterios pronósticos de valor en el diagnóstico anátomo-patológico*

<i>Factor</i>	<i>Bajo Riesgo</i>
<b>Más útiles</b>	
• Tamaño tumoral	< 5 cm
• Mitosis	< 5 por CMA
• Estado Ki 67	< 5 % positivo
<b>Menos útiles</b>	
• Celularidad	Baja
• Necrosis	Ausente o mínima
• Patrón de crecimiento	No infiltrativo
• Mutaciones KIT	Ausentes
• Sitio tumor primario	Estómago

<b>Clasificación de GIST</b>							
Categoría	Tamaño en cm				Mitosis x campo /50		
	0-2	2-5	5-10	> 10	<5	6-10	>10
<i>Muy bajo riesgo</i>	•				•		
<i>Bajo riesgo</i>		•			•		
<i>Riesgo intermedio</i>	•	•				•	
			•		•		
			•	•		•	•
<i>Alto riesgo</i>	•	•	•	•			•



## Tratamiento

**Quirúrgico:** la cirugía representa la principal opción terapéutica en la enfermedad localizada con intención curativa.

### *Principios de la cirugía óptima en el GIST localizado*

- El diagnóstico debe obtenerse antes de la cirugía
- No realizar linfadenectomía
- Debe realizarse resección en bloque
- Se debe obtener márgenes libres
- Considerar una nueva intervención quirúrgica, si márgenes positivos o tumor intra-mural, intentando realizar una exéresis total de la lesión

**Tabla 1:** Estrategia general del tratamiento de los GIST

Extensión	Si tumor resecable	Si tumor no resecable
Enfermedad local	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resección de la masa (intento de preservar pseudocápsula)</li> <li>• Resección completa</li> <li>• Observación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsia Anat Patol: ver criterios anteriores sobre la bio</li> <li>• Considerar tratamiento neo-adyuvante <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Imatinib</b> 400 mg/día (mínimo 6 meses) (*)</li> </ul> </li> <li>• Evaluar por cirugía (siempre que sea posible considerar) <ul style="list-style-type: none"> <li>✧ Si resecable y no evidencia de enfermedad: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Opción 1:</b> observación.</li> <li>- <b>Opción 2:</b> continuar con imatinib</li> </ul> </li> <li>✧ Si resecable y enfer. residual: continuar con imatinib</li> <li>✧ Si no respuesta o progresión (*): <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Opción 1:</b> considerar dosis imatinib a 800 mg/día</li> <li>- <b>Opción 2:</b> detener imatinib</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• A 6-8 semanas: TAC abdominal para evaluar respuesta.</li> <li>• Si progresión: ver opciones en este acápite.</li> </ul>
Enfermedad metastásica	No procede	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Imatinib</b> 400 mg/día (mínimo 3 meses) <ul style="list-style-type: none"> <li>✧ Si respuesta: continuar imatinib; evaluar resecabilidad</li> <li>✧ Si no respuesta: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Considerar aumento de la dosis a 800mg/día y</li> <li>- Evaluar a los 3-6 meses por TAC de abdomen.</li> </ul> </li> <li>✧ Si progresión (*): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar por TAC si es localizada o sistémica <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Si localizada: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Opción 1:</b> evaluar resección u otras técnicas: Quimio-embolización o radio-frecuencia</li> <li>- <b>Opción 2:</b> considerar dosis imatinib 800 mg/d</li> </ul> </li> <li>➤ Si sistémica: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Opción 1:</b> dosis imatinib 800 mg/d sí ECOG ≤ 2</li> <li>- <b>Opción 2:</b> detener imatinib sí ECOG &gt;2 o enfer</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li></ul>

		medad rápidamente progresiva) y MTS - <b>Opción 3:</b> ensayo clínico
--	--	--

**Nota:** **TAC:** Tomografía Axial Computarizada; **ECOG:** Sistema de clasificación del estado general de los pacientes del Eastern Cooperative Oncology Group, que se utiliza mundialmente, cuyo rango va del 0-4, siendo este último, el peor; **MTS:** Mejor tratamiento de soporte.

## **Criterios estándares de evaluación por imágenes respuesta al Imatinib**

### ***GIST confirmado histológicamente***

- Mejoría sintomática, respuesta por TAC (reducción de UH) o respuesta por PET: son predictores de control tumoral por imatinib
- Los criterios RECIST únicamente no son un criterio de predicción fina respecto a la supervivencia o calidad de vida de estos enfermos.
- Aunque los pacientes con respuesta parcial según criterios RECIST, generalmente se benefician del tratamiento con imatinib, también hay beneficio en pacientes con estabilización e incluso en pacientes con aumento de volumen tumoral (pero con respuesta por PET o reducción de UH)
- Consideraremos control tumoral en el GIST si:
  - ⊕ RC/RP RECIST
  - ⊕ RP/EE/P RECIST+mejoría síntomas+respuesta x PET+reducción UH
  - ⊕ RP/EE/P RECIST + mejoría de los síntomas + respuesta por PET
  - ⊕ RP/EE/P RECIST + mejoría de los síntomas + reducción de UH
  - ⊕ RP/EE/P RECIST + respuesta por PET+ reducción de UH

### ***Seguimiento***

#### **En los primeros cinco años**

- Examen clínico: cada 3-6 meses
- Examen hematológico y hemoquímico: cada 3-6 meses
- TAC abdomino-pélvica: cada 3-6 meses

#### **A partir del 6º año**

- Examen clínico: anual
- Examen hematológico y hemoquímico: anual
- TAC abdomino-pélvica: anual

## EVALUACIÓN Y CONTROL

<b>Indicadores estructura y procesos</b>	<b>Excelente%</b>	<b>Bueno%</b>	<b>Deficiente%</b>
% pacientes diagnosticados en el Centro que son vistos en Consulta especializada de GIST	> 95	90-95	<90
% pacientes con confirmación cito histológica pre-operatoria	> 95	90-95	<90
% pacientes con criterios de GIST que son vistos en Consulta Especializada antes de 21 días desde la primera consulta en el centro.	>90	80-90	<80
% pacientes con criterios quirúrgicos a los que se realizan intervenciones quirúrgicas según las guías prácticas	>90	80-90	>80
% pacientes con GIST con criterios de imatinib con esquema acorde a las Guías Prácticas.	>90	80-90	<80
%pacientes con adecuado seguimiento (acorde a las presentes guías) en el seguimiento	>90	80-90	<80
% pacientes perdidos de seguimiento	<5	5-10	>10
<b>Indicadores de resultados</b>	<b>Excelente%</b>	<b>Bueno%</b>	<b>Deficiente%</b>
% supervivencia global a 5 años	>60	40-60	<40
Mediana de tiempo de SV específica de la enfermedad primaria (en meses)	>60	50-60	<50
Mediana de tiempo de SV específica de la enfermedad recurrente o metastásica (en meses)	>20	15-20	<15
Mediana de tiempo de SV para pacientes con menos de 5 mitosis por campo (en meses)	>90	80-90	<80
Mediana de tiempo de SV para pacientes con más de 10 mitosis por campo (en meses)	>25	17-25	<17

### Información a pacientes y familiares

- Información general sobre el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, así como de los efectos secundarios y secuelas de los tratamientos empleados, así como en la rehabilitación.
- A los pacientes se le deberán realizar diversos procedimientos terapéuticos del tipo farmacológico o no farmacológico, los cuales serán explicados inicialmente o cuando haya que realizar algún cambio en la terapéutica.

- Se le deberá realizar un consentimiento informado por escrito al inicio del tratamiento, sea quirúrgico o quimioterápico (según lo requiera el caso). (Ver Anexo).
- Se confeccionará un folleto o plegable con información para pacientes y familiares sobre medidas de prevención y detección de las complicaciones.

## **Bibliografía**

1. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
2. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*. 1999; 30:1213.
3. Goss GA, Merriam P, Manola J et al. Clinical and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:559a.
4. Kindblom LG, Meis-Kindblom J, Bumming P et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST) ---a population-based study of 600 cases. *Ann Oncol* 2002; 13(suppl 5):157.
5. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299:708-10.
6. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Brief report: effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 2001; 344:1052-6.
7. Roberts PJ, Eisemberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002; 38(suppl 5):S37
8. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol* 2002; 3:655-64.
9. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347:472-80.