

DENSIDAD MICROVASCULAR COMO FACTOR PRONÓSTICO EN TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

GUSTAVO J GOTERA G¹, DAVID PARADA², MARIA BELÉN FUENTES³, SERGIO OSORIO⁴, VIRGINIA FERNÁNDEZ LILIANA DÍAZ F⁵.

¹HOSPITAL VARGAS. ²INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "LUIS RAZETTI". ³INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS. ⁴HOSPITAL CENTRAL. MARACAIBO. ⁵FACULTAD DE MEDICINA. LUZ

TRABAJO GANADOR PREMIO DR: BERNARDO GUZMÁN BLANCO: 2006

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar densidad microvascular como factor pronóstico en tumores del estroma gastrointestinal, comparar variables clínicas, patológicas conocidas.

MÉTODOS: Estudio sobre base de datos pacientes con diagnóstico tumor de estroma gastrointestinal en Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti", Hospital Vargas de Caracas. Enero 2000 diciembre 2004. Densidad microvascular: determinó alta o baja con inmunohistoquímica en bloques de parafina, se comparó junto variables clínicas, patológicas realizándose análisis de multivariadas para identificar factores de riesgo: supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, recaída metastásica, recaída local.

RESULTADOS: 36 pacientes 33,3 % sexo masculino 66,6 % femenino; media edad, seguimiento 54,4 años, 21,17 meses respectivamente; densidad microvascular alta 52,8 % baja 47,2 %; recaída local 16 (22,2 %) recaída metastásica 14 (38,9 %); murieron 9 pacientes por enfermedad (23,6 %) 9 vivos con enfermedad. Factores pronósticos supervivencia global: densidad microvascular alta $P=0,001$, tamaño tumoral > 10 cm ($P=0,039$), enfermedad diseminada como hallazgo quirúrgico ($P=0,002$) tamaño enfermedad remanente > 5 cm ($P=0,001$). Supervivencia libre de enfermedad: influyeron densidad microvascular alta ($P=0,001$), extensión por imágenes de lesión ($P=0,02$), tamaño tumoral > 10 cm ($P=0,017$), enfermedad diseminada ($P=0,001$) tratamiento

SUMMARY

OBJECTIVE: To evaluate microvascular density as prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors compare the results with well-known clinical pathologist prognostic variables. **METHODS:** Prospective trial using database diagnostic gastrointestinal tumors patients at Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti" Hospital Vargas from Caracas between January 2000 to December 2004. Microvascular density was measured in high or low by immunohistochemical biopsies, paraffin-wax molds studied about clinical pathological variables with multi variable test, observing risk factors for overall survival free survival disease, and local recurrence metastatic recurrence. **RESULTS:** 36 patients, 33.3 % male and 66.6 % female; median age, follow up 54.4 years 21.17 months respectively; microvascular density was high in 52.8 % low 47.2 %; local recurrence 16 (22.2 %) metastatic recurrence 14 (38.9 %), 9 patients death 9 still alive with active disease. Prognostic factors: global superlife high microvascular density ($P=0.001$), tumor size > 10 cm ($P=0.039$), spread disease as surgical find ($P=0.002$) residual disease higher than 5 cm ($P=0.001$). Free super life high MVD ($P=0.001$), imagine tumor extension ($P=0.02$), tumor size > 10 cm ($P=0.017$), spread disease ($P=0.001$) post surgical treatment with Imatinib ($P=0.036$). Local recurrence high microvascular disease ($P=0.012$), imagine tumor extension ($P=0.003$) tumor size > 10 cm ($P=0.001$). Metastatic recurrence risk factors high microvascular density ($P=0.001$), imagine tumor extension ($P=0.037$), tumor size > 10 cm ($P=0.014$), residual disease higher than 5 cm ($P=0.003$) disease progression on Imatinib treatment ($P=0.030$). **CONCLUSIONS:** High microvascular density, tumor size higher than 10 cm are constant prognostic factors.

KEY WORDS: Gastro intestinal tumor, microvascular density, prognosis.

Recibido : 14/06/2006 Revisado; 07/08/2006

Aceptado para Publicación: 02/11/2006

Correspondencia: Dr. Gustavo Gotera G.
Instituto Oncológico "Luis Razetti" Calle Real de Cotiza. San José Caracas. Venezuela.

Teléfono 212 6332473

E-Mail: gusgot@cantv.net

posoperatorio con Imatinib (P= 0,036). Para recaída local: densidad microvascular alta (P= 0,012), extensión por imágenes (P= 0,003) tamaño tumoral > 10 cm (P= 0,001). Recaída metastásica densidad microvascular alta (P= 0,001), extensión por imágenes (P= 0,037), tamaño tumoral > 10 cm (P= 0,014), enfermedad remanente > 5 cm (P= 0,003) progresión enfermedad bajo tratamiento con Imatinib (P= 0,030). **CONCLUSIONES:** Densidad microvascular alta tamaño tumoral fueron factores pronósticos constantes.

PALABRAS CLAVE: Tumor tracto gastrointestinal, densidad microvascular, pronóstico

INTRODUCCIÓN

Durante largo tiempo la posibilidad de identificar y clasificar adecuadamente los tumores de origen gastrointestinal no epitelial ha sido difícil y problemático⁽¹⁾.

La primera descripción de las neoplasias mesenquimales del tubo digestivo en 1941⁽²⁾, abrió las puertas a un complejo grupo de tumores con difícil histogénesis y comportamiento incierto^(3,4).

La apariencia histológica de estos tumores mesenquimales digestivos, llevó a un enfoque diagnóstico orientado fundamentalmente hacia 2 líneas de origen: tejido muscular liso (leiomiomas, leiomioblastomas, leiomiosarcomas) y a tejido de los nervios periféricos (schwanomas)^(5,6). El término GIST sugerido por primera vez por Mazur y col.⁽⁷⁾ en 1983, englobaba a un heterogéneo grupo de neoplasias no epiteliales del tracto digestivo con un comportamiento diferente al de los sarcomas de origen muscular o neural⁽⁸⁾. Esto caracterizaba a este sub grupo de tumores como poco frecuentes y de difícil abordaje donde a pesar de su baja incidencia, se constituían dentro del grupo de los tumores de origen mesenquimal de tracto gastrointestinal como los más frecuentes.

En 1990 la organización Mundial de la Salud (OMS) acordó designar a estos tumores como

“tumores estromales” y más recientemente, a raíz de la utilización de la inmunohistoquímica se ha denominado a una parte de este grupo como “Tumores del estroma gastrointestinal o GIST (por sus siglas en inglés de *Gastrointestinal Stromal Tumors*)^(1,6,9).

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) pueden considerarse raras lesiones primarias de tipo mesenquimal, originadas fundamentalmente en la pared muscular de las vísceras huecas del tracto digestivo⁽¹⁰⁾. En países con cifras epidemiológicas y datos estadísticos confiables como Estados Unidos de América, se diagnostican aproximadamente entre 1 000 a 1 500 casos nuevos por año⁽¹¹⁾. La histogénesis de estos tumores ha sido punto controversial en los últimos 30 años, debido a que su similitud a lesiones de músculo liso ha hecho parecerlos a leiomiomas y leiomiosarcomas⁽¹²⁻¹⁴⁾ y su parecido a tumores de diferenciación neural los ha hecho parecer schwanomas⁽¹⁵⁾.

La aparición de la inmunohistoquímica demostró que sólo una parte de estos tumores estromales originados en el tubo digestivo, expresaba marcadores relacionados al músculo liso y neurales, hecho común entre los leiomiomas y leiomiosarcomas así como los schwanomas, lo cual complicaba su diagnóstico y reducía los grupos de estudio⁽¹¹⁾. En función de su diferenciación se dividieron en benignos o bien diferenciados y en malignos o poco diferenciados siendo poco probable predecir a ciencia cierta su comportamiento biológico⁽¹⁶⁾.

Ante la presencia de un grupo tumoral de comportamiento incierto y poco respondedores a la terapia posoperatoria convencional, surge la necesidad de conocer y/o profundizar en su verdadero origen, para lo cual se toma como punto de apoyo el avance desmesurado de las técnicas de inmunohistoquímica, apareciendo la relación entre la presencia del C-KIT con su marcador CD117 y las células intersticiales de Cajal⁽¹⁷⁾. Estas células ubicadas en las paredes musculares del tracto gastrointestinal o sus

células madres ubicadas fuera del mismo y asociadas a la función de motilidad como verdadero marcapasos, respondían a las interrogantes del origen tumoral, ya que se encontraba presente en los GIST, no así otros marcadores musculares o neurales. El protooncogen c-kit, expresión reconocida de las células intersticiales de Cajal e identificado con el marcador CD117 se establece como diagnóstico inmunohistoquímico y definitivo para los GIST^(18,19).

Después de la controversia de su origen y diagnóstico, y debido a su particular comportamiento por no responder de igual manera que el resto de los tumores del tracto digestivo a los tratamientos complementarios convencionales, se intentaron establecer los elementos tumorales que influían como factores pronósticos, determinándose en múltiples estudios el tamaño tumoral (mayor o menor de 5 cm) y la diferenciación histológica (mayor o menor de 5 mitosis por 50 campos de gran aumento) como significativos⁽²⁰⁾. La presentación clínica de estos tumores depende de su ubicación y tamaño, ocurriendo alrededor de la edad mediana a mayor con promedio de 60 años y con una frecuencia de 5 % de todos los sarcomas. No se han establecido diferencias por sexo, predominando el estómago y seguido por el intestino delgado como ubicaciones más frecuentes^(21,22). El abordaje terapéutico inicial (y más efectivo tradicionalmente descrito) es la cirugía, aunque con frecuencia son diagnosticados incidentalmente por otras causas y diagnósticos, o no puede llegarse al diagnóstico pre operatorio por sus características propias de ubicación y origen⁽²³⁾. Las manifestaciones más importantes son inespecíficas de origen digestivo y consisten en náuseas, vómitos, sensación de plenitud, dolor, obstrucciones y sangrado.

La respuesta de los GIST en relación al tratamiento convencional de los tumores mesenquimales digestivos ha sido desfavorable,

comparados con los de origen muscular o neural debido a su poca o nula respuesta a la quimio y/o radioterapia posoperatoria⁽²⁴⁾. La concepción dentro de estos sarcomas como de peor o más sombrío pronóstico, se mantuvo hasta la aparición del Imatinib o STI571 (medicamento ingerido vía oral), con mecanismo de acción por inhibición competitiva de la Tirosin Kinasa Kit⁽²⁵⁾, la cual induce en los GIST proliferación celular por sobre expresión debido a una mutación del protooncogen C-KIT⁽²⁶⁾. Esta nueva arma terapéutica redimensionó el abordaje y concepto pronóstico de estos tumores, al lograr una nueva opción diferente a la standard, para el manejo posquirúrgico de la patología en cuestión⁽²⁶⁾. El imatinib demostró efectividad en su utilización como terapia complementaria y paliativa al disminuir y/o estabilizar la enfermedad metastásica y remanente intraabdominal⁽²⁷⁻³⁰⁾.

En el marco de la innovadora terapéutica con Imatinib, surge la necesidad de determinar nuevos factores pronósticos tumorales alternativos a los convencionales, como respuesta a las necesidades e inquietudes del complejo médico-paciente-institución y así adecuar recursos, esfuerzos y tiempo.

La angiogénesis asociada a neovascularización como respuesta tisular a la mayor demanda nutricional de los tejidos tumorales, ha sido frecuentemente asociada a pronósticos desfavorables en oncología⁽³¹⁾. La presencia de diferentes formas de su cuantificación y su compleja traducción diagnóstica y pronóstica hace difícil unificar algunos criterios de interpretación en tumores poco frecuentes.

La densidad microvascular como forma de expresión de angiogénesis a través de su marcador inmunohistoquímico CD31, es utilizada en algunos tumores de origen epitelial con representación pronóstica conocida como por ejemplo en mamas⁽³²⁾. Hasta el momento se ha investigado poco la relación de esta forma de angiogénesis (densidad microvascular) para con

los tumores de origen mesenquimal, y no ha sido descrito, investigado o publicado su relación como factor pronóstico en tumores del estroma gastrointestinal.

MÉTODOS

Se realizó estudio prospectivo sobre una base de datos ya existente (historia clínica), previa aprobación del Comité Académico, Departamento Quirúrgico y Servicio de Vías Digestivas y Partes Blandas del Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti" y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Vargas de Caracas. Fueron evaluadas y revisadas las historias clínicas de los Departamentos de Archivos y Registros Médicos en ambas instituciones, pertenecientes a todos los pacientes con diagnóstico de GIST confirmados por inmunohistoquímica y tratados en estos hospitales entre los años 2000 y 2004.

Para la recolección de la información se utilizó un formato donde se registraron los datos de identificación del paciente y los relacionados a variables clínicas, patológicas (tumoraes) y quirúrgicas. Dentro de las variables clínicas se midieron: edad, sexo, antecedentes oncológicos familiares, síntomas iniciales, ubicación de la lesión primaria, extensión de la enfermedad, tamaño tumoral en estudios diagnósticos, estudios diagnósticos iniciales, tratamiento pre operatorio, tratamiento posoperatorio, recaída local, recaída metastásica, sitio de metástasis, tratamiento con Imatinib, respuesta al tratamiento con Imatinib y muerte por enfermedad. Las variables quirúrgicas fueron: complicaciones posoperatorias, hallazgos quirúrgicos, objetivo del tratamiento quirúrgico, tipo de cirugía realizada, tamaño tumoral, enfermedad residual y tamaño de enfermedad remanente. Dentro de las variables patológicas se determinaron: resultado de biopsia pre operatoria, resultado biopsia posoperatoria, grado histológico, bordes de resección (márgenes) y densidad microvascular.

Asimismo y basado en el estatus de la enfermedad en la última consulta control, se identificaron las variables correspondientes a intervalo libre de enfermedad, sobrevida global, seguimiento y condición de vivo o muerto.

Fueron ubicadas en los archivos de los Servicios de Anatomía Patológica de los respectivos hospitales (utilizando sus números de historia clínica y biopsia como forma de registro), los bloques de parafina de los pacientes en cuestión para su revisión y nueva evaluación. En esta muestra evaluada por un primer anatomopatólogo, se confirmó el diagnóstico de GIST utilizando microscopia convencional e inmunohistoquímica con CD-117 (C-Kit), lo cual fue corroborado por un segundo anatomopatólogo.

Seguidamente se procesó de nuevo la muestra y bajo el mismo esquema de observación de patólogos, se marcó a través de técnicas standard de inmunohistoquímica la densidad microvascular utilizando CD31. Se determinó el número promedio de capilares sanguíneos (arteriales y venosos) observados por cada 10 campos para un aumento de 10x, estableciéndose convencionalmente la densidad microvascular utilizando como punto de corte 35, en alta o baja^(33,34). Se procedió a comparar el resultado obtenido de esta medición, con los factores pronósticos clásicos descritos así como con las variables relacionadas al paciente, al tumor, al tratamiento aplicado y a su evolución.

La información de todos los registros se tabuló y ordenó en hojas de cálculo del programa EXCEL versión 7.0 de MS OFFICE para WINDOWS XP. A los resultados se les realizó análisis de variable única con prueba exacta de Fisher, Chi cuadrado y Logaritmo Rank Test, así como análisis de variable múltiple a través de la Prueba de Regresión de Cox⁽³⁵⁾ con intervalo de confianza de 95 %, para determinar estadísticamente su influencia sobre el pronóstico respecto a recaída local (RL), recaída metastásica (RM), sobrevida libre de

enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG). A la densidad microvascular se le determinó la probabilidad de sobrevida y recaída a través de curvas de Kaplan – Meier⁽³⁶⁾. Se consideró una variable estadísticamente significativa cuando $P < 0,05$.

RESULTADOS

Entre enero de 2000 y diciembre de 2004 fueron tratados un total de 39 pacientes con diagnóstico de GIST en el Instituto de Oncología “Dr. Luis Razetti” y Hospital Vargas de Caracas. Fue excluido del estudio 1 paciente por importantes fallas en la base de datos y 2 por extravío o pérdida del material de biopsia. El número total de pacientes incluidos para este protocolo fue treinta y seis. La edad mínima reportada fue 23 años y la máxima 79 con media de 54,4 y se completó un seguimiento promedio de 21,17 meses con rango mínimo de 8 y máximo de 38.

VARIABLES CLÍNICAS: el grupo etario más afectado fue el de 60-69 años con 14 casos para un 38,8 %, seguido del grupo 50-59 años con 10 casos para 27,8 %, grupo 20-29 y 70-79 con 2 casos respectivamente para 5,6 % y los grupos 30-39 y 40-49 con 4 casos cada uno para 11,1 %. Al separar las edades en mayores y menores de 50 años, el 72,2 % (26 pacientes) correspondió al primer grupo y el 27,8 % (10 pacientes) al segundo. La distribución por sexo estuvo representada por 12 hombres (33,3 %) y 24 mujeres (66,6 %).

Cuando se revisó la presencia de antecedentes oncológicos en familiares directos (padres, tíos y hermanos), 16 pacientes (44,4 %) lo presentaron y 20 (55,6 %) no. Con respecto a los síntomas, se identificó el que caracterizó o condujo al paciente a consultar inicialmente, siendo los de origen digestivo (dispepsias, plenitud precoz o posprandial, sensación de peso y dolor abdominal inespecífico) los más importantes representando el 44,4 % (16

pacientes), seguido de las masas abdominales dolorosas 27,7 % (10 pacientes), síntomas hemorrágicos digestivos 16,7 % (6 pacientes) y las masas abdominales indoloras en 11,1 % de los casos (4 pacientes).

La ubicación anatómica se refirió al órgano primario de asiento de la tumoración o lesión, siendo el estómago el más frecuentemente afectado con 22 casos para 61,5 %, seguido del intestino delgado con 10 para 27,8 % y finalmente el colon con 4 para un 11,1%. No se reportaron casos de esófago. La extensión se consideró como la presencia de elementos clínicos o imaginológicos de sospecha de ubicación de la enfermedad sólo en el órgano afecto o fuera del mismo, estableciéndose en un solo órgano (ubicación primaria) en 12 casos (33,3 %), en más de 1 órgano en 8 (22,2 %), fuera de órganos digestivos en 10 (27,8 %) y diseminado en 6 (16,7 %).

Fue revisado el tamaño por imágenes de la lesión primaria, utilizando punto de corte en 10 cm determinándose en mayor a 10 el tamaño tumoral en 16 oportunidades (44,4 %), y menor a 10 en 20 (55,6 %). Los estudios diagnósticos inicialmente practicados ante la presencia de síntomas de sospecha tumoral fueron, tomografía abdominal en 72,2 % de los casos (26 pacientes), endoscopia digestiva superior (EDS) en 22,2 % (8 pacientes) y ecosonografía abdominal en 5,6 % equivalente a 2 pacientes.

Con respecto a la aplicación de tratamiento pre operatorio tipo quimioterapia (haciendo resaltar que para ese momento no estaba claro el diagnóstico), se reportaron únicamente 2 casos para 5,6 % y no tratamiento en 34 casos para 94,4 %. Una vez tratados quirúrgicamente y con diagnóstico definitivo, se le aplicó tratamiento posoperatorio tipo quimioterapia a 18 pacientes (50,0 %) mientras que no se hizo en el restante 50,0 % o sea 18 pacientes.

Se evaluó la recaída local como la presencia de enfermedad local o regional al sitio de la lesión primaria posterior a una resección

completa, presentándose ésta en 8 pacientes (22,2 %), siendo ausente en 28 (77,8 %). La aparición de metástasis se identificó en 14 (38,9 %) de los pacientes, mientras que la ausencia de estas se corroboró en 22 (61,5 %). El sitio de metástasis más frecuente fue el hígado en 12 casos (33,3 %), seguido de la combinación de metástasis en hígado y pulmón en 2 (5,6 %) de los casos, no presentándose en pulmón en forma aislada.

Con respecto al tratamiento con Imatinib, 20 (55,6 %) no lo recibieron y 16 (44,4 %) si lo hicieron. La respuesta al Imatinib fue determinada como de estabilización de la enfermedad en 10 pacientes (27,7 %), progresión de la misma en 4 (11,1 %) y regresión en 2^(5,6). Del total de pacientes en el estudio (y hasta el cierre del mismo), se diagnosticó muerte por causa inherente a la enfermedad en 23,6 % de los casos (9 pacientes), permaneciendo vivos 27 (76,4 %), de los cuales 9 lo están pero con enfermedad local o metastásica activa.

VARIABLES QUIRÚRGICAS: fueron evaluadas las complicaciones quirúrgicas perioperatorias, no detectándose o estando ausentes en 24 (66,6 %), mientras que se presentaron complicaciones de pared tipo absceso o dehiscencia en 4 (11,1 %), obstrucciones o íleo prolongado en 4 (11,1 %) y fístulas en 4 (11,1 %). Con respecto a los hallazgos quirúrgicos, estos fueron determinados en el momento de la cirugía describiendo la extensión de la enfermedad, siendo esta negativa o lesión localizada en el órgano primario o asiento de la lesión en 16 casos (44,4 %), afectando otro órgano digestivo 4 (11,1 %), afectación de hígado 6 (16,7 %), ganglios 2 (5,6 %), peritoneo 6 (16,7%) y metastásica 2 (5,6 %).

El objetivo del tratamiento quirúrgico se estableció como paliativo en 22,2 % de los casos (8 pacientes) y curativo en 77,8 % (28 pacientes). El tipo de cirugía realizado fue gastrectomía total en 10 casos (27,8 %), gastrectomía parcial en 12 (33,3 %), resección

segmentaria de intestino delgado en 10 (27,8 %), colectomía parcial en 2 (5,6 %) y otras en 2 (5,6 %). El tamaño real de la enfermedad fue determinado en la pieza quirúrgica y medido en mayor a 10 cm en 61,1 % o 22 casos y en menor a 10 cm en 38,9 % o 14 casos. Permaneció enfermedad residual posterior a la cirugía primaria en 8 casos (22,2 %), mientras que fue completamente resecada en el resto de los pacientes (28 casos o 77,8 %). El tamaño de la enfermedad remanente posterior a intento de resección quirúrgica primaria fue determinado en mayor o menor a 5 cm, siendo todos los pacientes con enfermedad residual (8 % o 22,2 %) portadores de un volumen mayor a 5 cm. El resto de estos pacientes no presentó tumor remanente (28 % o 77,8 %).

VARIABLES PATOLÓGICAS: del total de pacientes evaluados le fue practicada biopsia pre operatoria a 16 (44,4 %) pacientes (todas de tipo endoscópico), mientras que el procedimiento se obvió, omitió o descartó en 20 (55,6 %) pacientes. Cuando se analizaron los resultados de las biopsias preoperatorias tomadas, en 12 casos (33,3 %) no fue diagnóstica y en 4 (11,1 %) el resultado fue compatible con tumor mesenquimal no específico. El resultado de la biopsia posoperatoria efectuada a la pieza quirúrgica antes de la confirmación inmunohistoquímica de GIST, fue compatible con tumor miogénico en 12 pacientes (33,3 %), tumor neurogénico en 2 (5,6 %), tumor indiferenciado 4 (11,1 %), GIST 4 (11,1 %) y tumor mesenquimal no específico en 14 casos para un 38,9 %.

El grado histológico fue determinado tomando en consideración la celularidad, índice mitótico, diferenciación, necrosis y pleomorfismo, reportándose como alto grado en 22 pacientes para 61,1 % y en bajo grado en 14 casos para 38,9 %. Los bordes de resección o márgenes fueron reportados en función de la presencia o no de tejido tumoral en los extremos de sección proximal y distal del órgano afectado, siendo negativos en 28 (77,8 %) de los casos y

positivos en 8 (22,2 %) de los pacientes. La densidad microvascular (DMV) se estableció a través del conteo de capilares arteriales y venosos marcados con CD31 por 10 campos de gran aumento, en alta densidad para el 52,8 % de los casos o 19 pacientes y en baja densidad para 47,2 % o 17 casos.

Sobrevida global (SG): las variables estadísticamente significativas identificadas como pronósticas para sobrevida global que se establecieron fueron: tamaño tumoral mayor a 10 cm ($P=0,039$), hallazgo quirúrgico de enfermedad diseminada ($P=0,002$), presencia de enfermedad remanente mayor a 5 cm ($P=0,001$) y la progresión en respuesta al tratamiento con Imatinib ($P=0,001$) (Cuadro 1). La densidad microvascular alta identificada como factor pronóstico en forma individual fue estadísticamente significativa con un valor de $P=0,001$ y la curva de sobrevida de Kaplan-Meier también lo fue con $P=0,025$ (Figura 1).

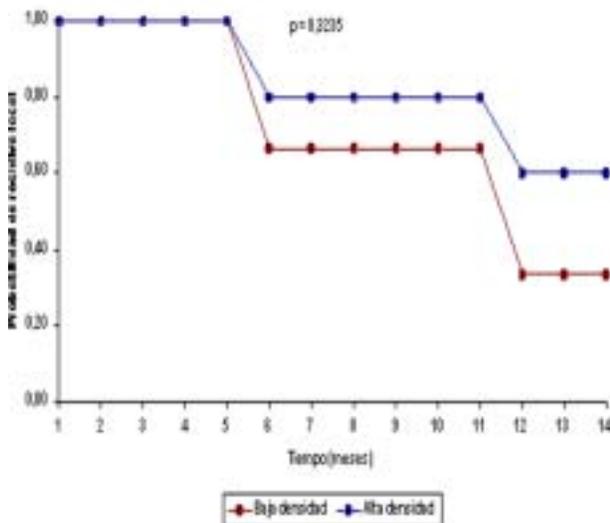


Figura 1. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de la densidad microvascular (en pacientes con recidiva local).

Sobrevida libre de enfermedad: fueron estadísticamente significativas como factores de riesgo para sobrevida libre de enfermedad, la extensión de la lesión fuera de su órgano de asiento identificada en estudios pre operatorios con $P=0,020$, el tamaño real mayor a 10 cm ($P=0,017$), la enfermedad diseminada como hallazgo quirúrgico con $P=0,001$, la presencia de tratamiento posoperatorio con Imatinib ($P=0,036$) y la progresión bajo esquema de Imatinib con $P=0,001$. La densidad microvascular alta fue considerada estadísticamente significativa como factor de riesgo con una $P=0,001$ y la probabilidad de sobrevida calculada a través de las curvas de Kaplan-Meier fue marcadamente significativa con $P=0,0001$ (Figura 2).

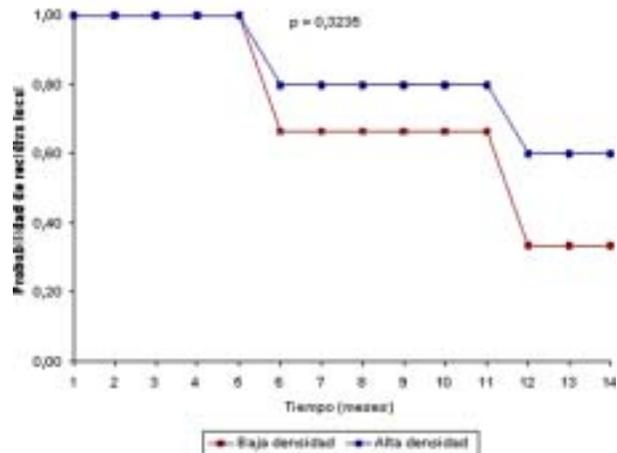


Figura 2. Densidad microvascular y recaída local. Curva de sobrevida Kaplan-Meier.

Recaída local: la extensión imagenológica de la lesión fuera del órgano primario ($P=0,003$), el tamaño real mayor a 10 cm ($P=0,001$) y la progresión de la enfermedad bajo tratamiento de Imatinib fueron las variables estadísticamente significativas como pronósticas para recaída

local. La densidad microvascular alta representó un factor estadísticamente significativo con un valor $P= 0,012$, pero la curva de supervivencia de Kaplan-Meier no presentó diferencias ($P= 0,3235$) (Figura 3).

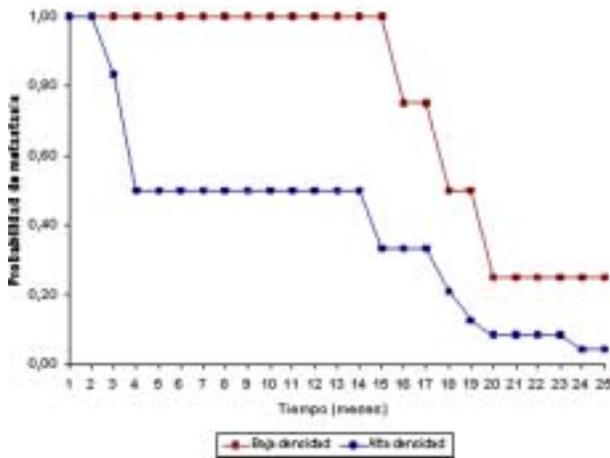


Figura 3. Densidad microvascular y recaída metastásica. Curva de supervivencia Kaplan-Meier. $P= 0,2063$.

Recaída metastásica: entre los factores que fueron pronósticos para recaída metastásica se mencionan, la extensión de la enfermedad fuera del órgano primario en los estudios imagenológicos ($P= 0,037$), el tamaño real de la tumoración mayor a 10 cm ($P= 0,014$), el tamaño de la enfermedad remanente mayor a 5 cm ($P= 0,003$), la presencia de tratamiento con Imatinib posquirúrgico y la progresión de la enfermedad bajo ese régimen con $P= 0,025$ y $P= 0,030$ respectivamente. La densidad microvascular como variable fue altamente significativa para metástasis con $P= 0,001$ en cambio la curva de Kaplan-Meier de probabilidad no lo fue ($P= 0,2063$) (Figura 4).

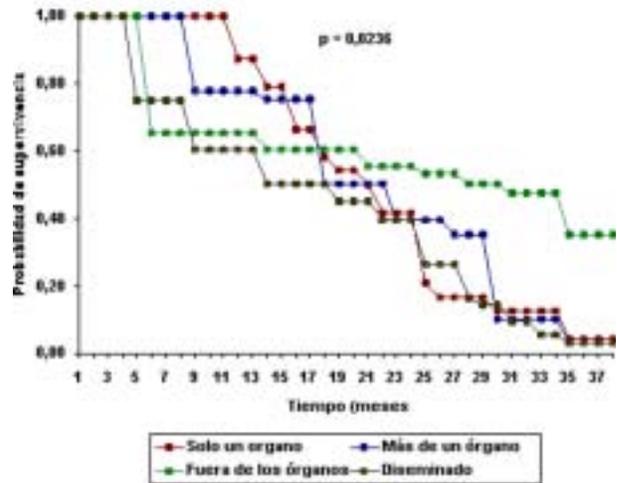


Figura 4. Hallazgos quirúrgicos y supervivencia global. Curva de supervivencia Kaplan-Meier.

Adicionalmente, se realizaron análisis de curvas de probabilidad de supervivencia global (Figuras 5, 6 y 7), siendo los hallazgos quirúrgicos, la presencia de enfermedad remanente y la progresión de la enfermedad estadísticamente significativas con valores de $P= 0,0236$, $P= 0,002$ y $P= 0,036$ respectivamente.

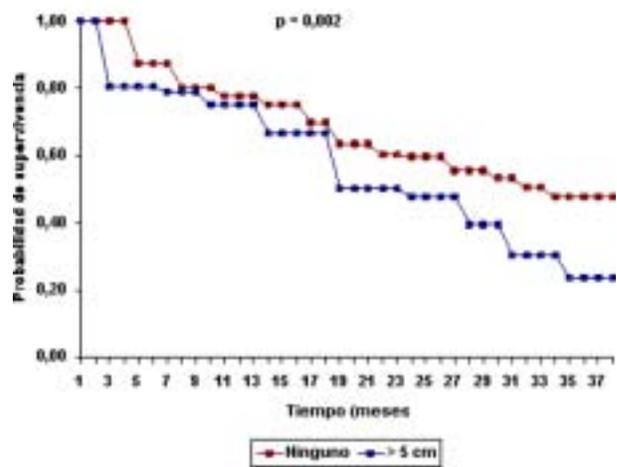


Figura 5. Enfermedad remanente y supervivencia global. Curva de supervivencia Kaplan-Meier.

DISCUSIÓN

El complejo abordaje diagnóstico y terapéutico de los tumores malignos, no discrimina su origen histológico, comportamiento o frecuencia de aparición. Nos encontramos en el caso de los GIST, como una variante tumoral poco frecuente y cada vez más estudiada en función de su impacto en el pronóstico del paciente y más recientemente de una terapéutica efectiva para su manejo y control⁽³⁷⁻³⁹⁾.

La limitación de la infraestructura y disponibilidad de recursos conlleva a una orientación en investigación dirigida a elementos de tipo clínicos y patológicos específicos, soportando las bases moleculares en estudios previos^(40,41). En el caso de los GIST se hace notoria la necesidad de fundamentar el pronóstico no sólo en elementos clínicos sino también ultra estructurales y genéticos⁽⁴²⁾. En nuestro caso, la presencia de un limitado número de pacientes condiciona los resultados a análisis limitados, no por ello menos significativos desde el punto de vista estadístico o menos valederos que otras series^(43,44).

Los resultados obtenidos en este trabajo coinciden con la mayoría de las series para factores pronósticos en cuanto a edad, sexo, ubicación, pero no lo hace con respecto a la forma de presentación o síntomas iniciales^(45,46). En este estudio se incluyen algunos factores no tradicionalmente mesurables como lo son las imágenes, las cuales tienen la desventaja de la dependencia e interpretación del observador, sin embargo, vale la pena destacar que resultó significativo el hecho de poder identificar en el preoperatorio la enfermedad diseminada por estudios de extensión.

La presencia de enfermedad metastásica fue ligeramente menor que la literatura mundial^(48,49) que la establece alrededor del 50 % mientras que la nuestra fue de aproximadamente 38 %; asimismo el tiempo de aparición de metástasis en un rango de 0 (en pacientes que se presentaron

con MT iniciales) a 25 meses con una media de 11,83 corresponde con los reportes de otras series. La aparición de la recaída local se determinó en un rango de 6 a 14 meses con una media de 11,50, situación poco explorada en otros estudios.

Los factores pronósticos de mayor relevancia internacionalmente descritos, establecen al grado histológico y el tamaño tumoral como los más representativos⁽⁵⁰⁻⁵²⁾, sin embargo, en nuestra serie sólo el tamaño tumoral representó una variable significativamente predictora de la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, recaída local y recaída metastásica.

En cuanto a la densidad microvascular como elemento novedoso de pronóstico en los tumores del estroma gastrointestinal, su presencia calificada como de alta densidad, al igual que el tamaño tumoral mayor a 10 cm fue muy representativa y estadísticamente significativa para los parámetros en estudio inclusive para la probabilidad de sobrevida global y libre de enfermedad por análisis de K-M.

Es de especial interés llamar la atención en cuanto a la forma de medición de la densidad microvascular, ya que por ser una técnica aplicada por primera vez a este tipo de tumores, no tiene patrón de comparación y se requerirían series más grandes con un seguimiento mayor para validar la cuantificación en función de sus relaciones pronósticas. Solo Takahashi y col.⁽⁵³⁾ tienen estudios de angiogénesis y formas de cuantificación en GIST pero no con la utilización de CD31, por lo cual las referencias patológicas extrapolables serían de tumores epiteliales, sin embargo, siendo el comportamiento biológico tan diferente sería poco fidedigno una aplicación en estas circunstancias. Conclusiones y recomendaciones: La densidad microvascular como forma de medición de angiogénesis, resultó ser un factor pronóstico relevante en este estudio, determinándose su importancia para ayudar a predecir el comportamiento de estos tumores. Se confirmó el tamaño tumoral

como de suma importancia biológica, no así el grado histológico. Se sumaron otras variables poco usadas o habitualmente poco determinadas, al arsenal de elementos de juicio clínico de esta enfermedad.

Los GIST son lesiones poco frecuentes dentro de un marco general de tumores, sin embargo, son los más frecuentes del tracto digestivo con origen mesenquimal. La reciente aparición de formas de diagnóstico específico ha aumentado el interés en estas lesiones por lo complejo de su origen. Sumado a esto la aparición de una droga efectiva en el manejo posoperatorio (Imatinib) de un no despreciable número de casos, ha hecho de los tumores del estroma gastrointestinal un objeto de amplio estudio.

Ganados a la idea de su identificación para su óptima terapéutica, es recomendable revisar todos los diagnósticos de tumores de origen

digestivo no epiteliales y practicar estudios de inmunohistoquímica con CD117 para diagnosticarlos, reclasificarlos y reorientarlos en cuanto a tratamiento. También es importante llamar la atención de los gastroenterólogos y cirujanos, quienes son los primeros en contacto con estos tumores para pensar en ellos, sospecharlos, detectarlos y así canalizar su estudio.

Debe considerarse la densidad microvascular junto al tamaño tumoral y el grado histológico como una forma relativamente sencilla de obtención de valiosa información pronóstica y orientadora en una patología tan compleja como ésta. Finalmente, deben continuarse los estudios de esta enfermedad, centralizando la información para poder elaborar una base de registros general, donde esté al alcance de los interesados los elementos de trabajo para futuras investigaciones.

REFERENCIAS

1. Machado A, Rosas L, Ruiz M. Tumores mesenquimáticos del tubo digestivo: Estudio clínico patológico e inmunohistoquímico. *Rev Venez Oncol*. 2004;16(2):86-95.
2. Golden T, Stout A. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. *Surg Gynecol Obstet*. 1941;73:784-10.
3. Franquemont D. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumor. *Am J Clin Pathol*. 1995;103(1):41-47.
4. Emory T, Sobin L, Lukes L, Lee DH, Olerary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors. Dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:82-87.
5. Miettinen M, Sarlono M, Lamsola J. Gastrointestinal stromal tumors: Recent advances in understanding of their biology. *Human Pathol*. 1999;30(10):1213-1220.
6. Seidal T, Edvarson H. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors by fine needle aspiration biopsy: A cytological and immunocytochemical study. *Diagn Cytopathol*. 2000;23(6):397-301.
7. Mazur M and Clark H. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983;7:507-519.
8. Crosby J, Catton C, Davis A, Couture J, O'sullivan B, Kandel R, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: A review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(1):50-59.
9. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol*. 1996;13(4):297-313.
10. Matsumoto K, Min W. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: Immunohistochemical and ultrastructural studies in cases of gastrointestinal stromal tumors. *International Pathol*. 1997;47:308-314.
11. Gibbs J. Gastrointestinal stromal tumors. Problems in

- General Surgery 1999;16(3):107-113.
12. Braasch J, Mon A. Primary retroperitoneal tumors. *Surg Clin Nort Am.* 1967;47:663-678.
 13. Bland K, McCoy D, Kinard R. Application of magnetic resonance imaging and computerized tomography to the surgical management of soft tissue sarcomas. *Ann Surg.* 1987;205:473-481.
 14. Killkeny L, Bland K, Copeland E. Retroperitoneal sarcomas. The University of Florida Experience. *J Amer Coll Surg.* 1996;182:329-339.
 15. Strickland L, Letson D, Muru C. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control.* 2001;8(3):252-261.
 16. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Sem Diag Pathol.* 1996;13(4):297-313.
 17. Heinrich M, Blanke C, Druker B, Corless C. Inhibition of KIT Tyrosine kinase activity: A novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1692-1703.
 18. O'Leary T, Berman J. Gastrointestinal Stromal Tumors: Answers and questions. *Hum Pathol.* 2002;33(5):456-458.
 19. Fletcher CD, Bermann JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal Stromal Tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33(5):459-465.
 20. Lauwers G, Erlanson R, Casper E, Brennan M, Woodruff J. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol.* 1993;17(9):887-897.
 21. Connolly E, Gaffney E, Reynolds J. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg.* 2003;90:1178-1186.
 22. De Matteo R, Heinrich M, El-rifai W, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol.* 2002;33(5):466-477.
 23. Li SQ, O'leary T, Buchner A, Przegodzki RM, Sobin LH, Erozan YS, et al. Fine needle aspiration of gastrointestinal stromal tumors. *Acta Cytol.* 2001;45(1):9-17.
 24. Heinrich M, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetics aspects of gastrointestinal stromal tumors. Kit activación and citogenetics alterations. *Hum Pathol.* 2002;33(5):484-495.
 25. Joensuu H, Dimitrijevic S. Tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) as an anticancer agent for solid tumors. *Ann Med.* 2001;33:451-455.
 26. DeMatteo R. The GIST of target cancer Therapy: A tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (c-kit), and a molecular inhibitor (STI571). *Ann Surg Oncol.* 2002;9(9):831-839.
 27. Buchdunger E, O'reilly T, Wood J. Pharmacology of Imatinib (STI571). *Eur J Cancer.* 2002;38(5):28-36.
 28. Shaver L, Slamon D, Ullrich A. Smart drugs: Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Cancer Cell.* 2002;1(2):117-123.
 29. Heikki J, Dimitrijevic S. Tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) as an anticancer agent for solid tumors. *Ann Med.* 2001;33:451-455.
 30. Yokoi K, Yamashita K, Tanaka N, Kyouonos S, Ishikana N, Seya T, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach diagnosed preoperatively. *Nippon Med Sch.* 2001;68(5):435-441.
 31. Takahashi R, Tanaka S, Hiyama T, Ito M, Kitadai Y, Sumii M, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha expression and angiogenesis in gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Oncol Rep.* 2003;10(4):797-702.
 32. Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Perret G. Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Cancer Res.* 2004;64(9):2941-2955.
 33. Lindmark G, Gerdim B, Sumberg C. Prognosis significance of the microvascular count in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:461-466.
 34. Kumar S, Ghellal A, Li C. Breast carcinoma: Vascular density determined using CD-31 correlates with tumor prognosis. *Cancer Res.* 1999;59(4):856-861.
 35. Cox D. Regression models and life tables. *J Royal Stat Soc.* 1972;34:187-120.
 36. Kaplan E, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc.* 1958;53:457-481.
 37. Miettinen M, Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Hum Pathol.* 2002;33(5):478-483.
 38. Dei Tos A. The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: From stoud to the KiIT revolution. *Virchows Arch.* 2003;442:421-428.
 39. Heinrich M, Blanke C, Druker B, Corless C. Inhibition of KIT Tyrosine kinase activity: A novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1692-1703.
 40. Sarlono M, Rifai W, Latineen T. Different patterns of DNA copy number changes in gastrointestinal stromal

- tumors, leiomyomas and schwannomas. *Human Pathol.* 1999;29:476-481.
41. Robinson TL, Sircar K, Hewlett B. Gastrointestinal stromal tumors may originate from a subset of cd34-positive interstitial cells of cajal. *Am J Pathol.* 2000;156(4):1157-1163.
 42. Tazawa K, Tsukada K, Makuuchi H, Tsutsumi Y. An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int.* 1999;49(9):786-798.
 43. Wong N, Young R, Malcomson R. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: A clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of stomach. *Histopathology.* 2003;43:118-126.
 44. DeMatteo R, Lewis J, Leung D. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence pattern and prognostic factors of survival. *Ann Surg.* 2000;231:51-58.
 45. Matsumoto K, Min W, Yamada N, Asano G. Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors. Immunohistochemical and ultrastructural studies in cases of gastrointestinal stromal tumor. *Pathology International.* 1997;47:308-314.
 46. Young W, Nayar M. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: A clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology.* 2003;43:118-126.
 47. Berman J, O'Leary T. Gastrointestinal stromal tumors workshop. *Hum Pathol.* 2001;32:578-582.
 48. McGrath P, Neifeld J, Lawrence W, Kay S, Horsley J, Parker GA. Gastrointestinal sarcomas: Analysis of prognostic factors. *Ann Surg.* 1987;206:706-710.
 49. Ng E-H, Pollock R, Munsell M, Atkinson EN, Romsheld M. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Indications for surgical management and staging. *Ann Surg.* 1992;215:68-77.
 50. Clary B, De Matteo R, Lewis J, Leung D, Brennan H. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: A clinical comparison. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(4):290-299.
 51. Ueyama T, Guo K, Hashimoto Hn, Daimaru Y, Enyoli M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer.* 1992;69(4):947-955.
 52. Miettinen M, Sarlono M, Sobin L, Lamsola J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon. *A J Surg Pathol.* 2000;4(10):139-152.
 53. Takahashi R, Tanaka S, Kitadai Y, Sumii M, Haruma K, Chayama K. Expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in gastrointestinal stromal tumors. *Oncology.* 2003;64(3):266-274.