

Tumores Estromales del Esófago.

Presentación de dos casos clínicos y Revisión de la Literatura.

Dres. Pablo Santiago^(*), Luis Maina^(**), Andrés Salom^(*),
Luis Taroco^(****), Luis Carriquiry^(****)

Resumen

Objetivo: se presenta la historia clínica de dos pacientes con tumores estromales esofágicos. Se analizan todos los aspectos vinculados a su manejo tanto clínico, paraclínico como terapéutico. Se realiza una revisión de la literatura nacional e internacional y se presenta una puesta al día del tema.

Pacientes y Método: a propósito de dos casos clínicos de tumores estromales del esófago documentados por los autores, se analizan retrospectivamente los mismos. Mediante búsqueda

Seccional de Cirugía Esófago-Gástrica del Departamento de Cirugía del H.C.FFAA.

electrónica en Internet, se recopila y analiza en forma crítica la literatura que refiere al tema. Se realiza además una búsqueda en la literatura nacional.

Palabras clave:

Tumores estromales gastrointestinales,
Esófago
Leiomioma
Leiomiomasarcoma

Presentado en la Sesión Científica de la Sociedad de Cirugía del Uruguay del día 16 de noviembre de 2005.

(*) *Cirujanos del Departamento de Cirugía del H.C.FFAA.*

(**) *Residente de Cirugía del H.C.FFAA.*

(***) *Jefe de la Seccional de Cirugía Esófago-Gástrica del Departamento de Cirugía del H.C.FFAA.*

(****) *Prof. Director de Clínica Quirúrgica 2 del Hospital Maciel.*

*Correspondencia: Suárez 3437 (103) CP 11700
Montevideo (Dr. P. Santiago)
e-mail: friosanpab@yahoo.com*

Abstract

Objective: Clinical history of two patients with oesophagic stromal tumors. Analysis of all aspects connected with its management, both clinical and paraclinical, for the purpose of therapy.

There was a revision of national and international literature as well as its updating.

Patients and Method: Retrospective analysis of two clinical cases of stromal tumors of oesophago-

gus, documented by the authors. Internet search led to compilation and critical analysis of this condition. A search was also conducted with respect to national literature.

Key words:

Gastrointestinal stromal tumors

Esofagus

Leiomyoma

Leiomyosarcoma

Caso Clínico N° I. GIST Esofágico.

Historia Clínica

S.F. Paciente mujer de 22 años sin antecedentes personales a destacar. Comienza varios meses previo a la consulta con cuadro caracterizado por disfagia para sólidos de carácter orgánico (permanente pero no progresiva). No regurgitaciones ni sialorrea. No elementos de síndrome mediastinal. No repercusión general.

El examen clínico es normal no apreciándose elementos de repercusión hematológica ni nutricional.

Dada la edad de la paciente surgen dudas en cuanto al planteo clínico de lesión orgánica esofágica.

Paraclínica

- **Fibroesofagogastroscoopia:** a 20 -22 cm de la arcada dentaria sobre cara posterior del esófago, se aprecia una lesión alargada recubierta por mucosa de aspecto algo irregular, que permite el pasaje del endoscopio. Resto del esófago y estómago sanos. Se biopsia la lesión.
- **Anatomía patológica:** el material examinado consiste en tejido inflamatorio inespecífico, y material necrótico, no identificándose elementos de valor diagnóstico.
- **Esofagoduodeno con doble contraste:** se aprecia en el tiempo esofágico

una dilatación moderada del órgano, con imágenes de sustracción de contraste en su interior que sugieren la presencia de una lesión orgánica sobre todo en el tercio superior y medio del esófago torácico. Buen pasaje del medio de contraste al estómago que se presenta sin elementos radiológicos a destacar. (Imagen 1)

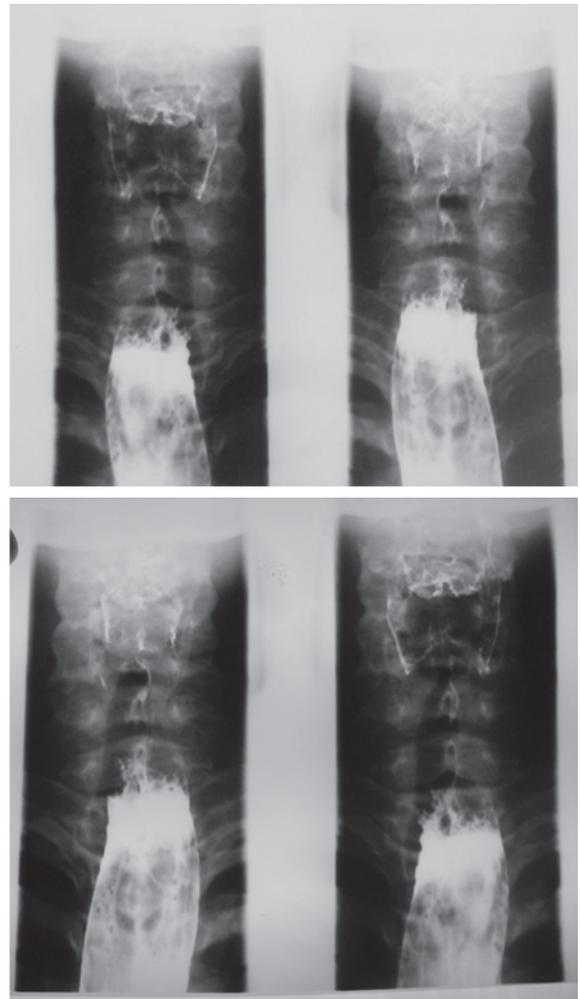


Imagen 1. EGD. Caso Clínico 1.

- **TC Tórax:** a nivel de esófago torácico superior y medio se aprecia un órgano dilatado con imagen sólida vinculada a la cara posterior y que protruye hacia la luz. (Imagen 2).

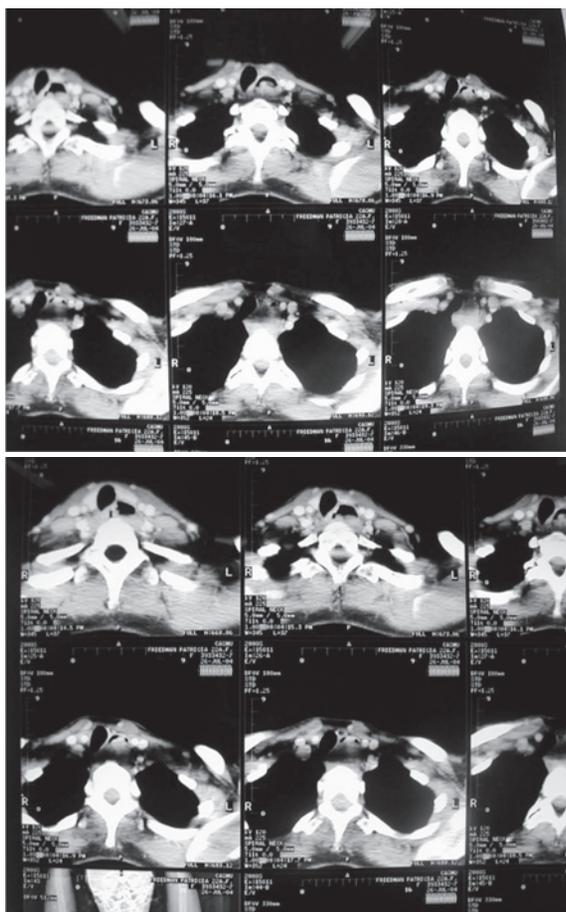


Imagen 2. TC Tórax. Caso Clínico 1.

- **Eco Endoscopia:** lesión sólida parietal esofágica que se extiende por el plano submucoso y parece originarse a nivel de la capa muscular. (Imagen 3).

Tratamiento

Luego de la valoración paraclínica, y con el planteo de tumor estromal del esófago, se decide la resolución quirúrgica del cuadro.

Se plantea en primer término un abordaje torácico mediante una torcotomía posterolateral derecha.

De la exploración se destaca un esófago dilatado, de paredes engrosadas pero macroscópicamente sanas.

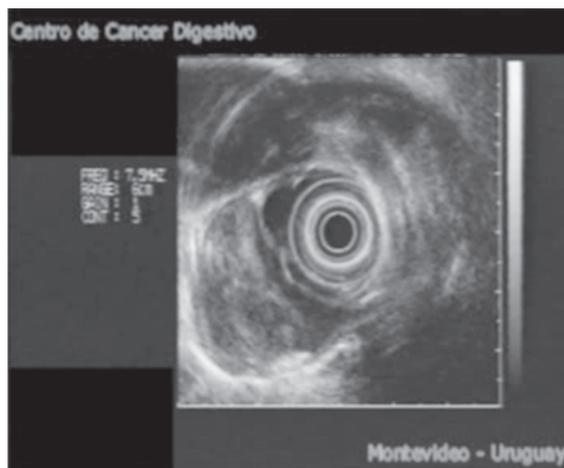


Imagen 3. Ecoendoscopia. Caso Clínico 1.

Se realiza una apertura longitudinal del órgano con el objetivo de completar la valoración anatómo topográfica de la lesión y eventualmente valorar la posibilidad de una enucleación, con el fin de conservar la integridad anatómo funcional del órgano.

Una vez realizada esta maniobra se constata en el interior de la luz una lesión ahusada que impresiona cubierta de mucosa, no pudiéndose identificar el punto de contacto o implantación en la pared del órgano. (Imagen 4 y 5).

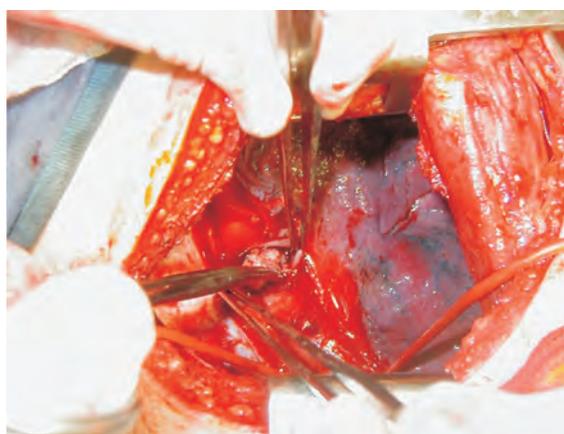


Imagen 4. Apertura intraoperatoria del esófago. Caso Clínico 1.

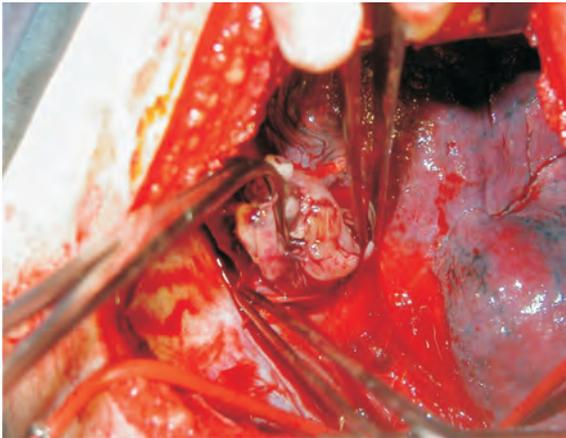


Imagen 5. La masa tumoral impresiona intraesofágica, no pudiéndose identificar el punto de origen en la pared del órgano.



Imagen 6. Pieza de resección. Caso Clínico 1.

Dado el tamaño tumoral, y sobre todo por la imposibilidad de definir los límites de resección, se decide proceder a realizar una esofagectomía casi total.

Se cierra la brecha esofágica realizada y se moviliza el órgano en sentido proximal y distal en forma completa. Se deja un drenaje pleural y se cierra la toracotomía.

Se cambia de posición a la enferma y se realiza un abordaje abdominal por incisión mediana supraumbilical. Se completa la movilización esofágica por vía transhiatal. Por una cervicotomía preesternocleidomastoidea izquierda se completa la movilización y sección esofágica. Se extrae la pieza por el abdomen y se decide utilizar como órgano de reemplazo esofágico el colon. Se realiza una esófagocoloplastia posicionada en mediastino posterior y anastomosada al cuello.

La paciente tuvo una buena evolución postoperatoria, sin complicaciones.

Estudio Anátomo Patológico de la Pieza

Macroscopía: se reciben múltiples fragmentos de aspecto blanquecino amarillento, friables, que se incluyen para estudio histológico. No involucran la mucosa. (Imágenes 7 y 8).



Imagen 7. Aspecto macroscópico del tumor. Caso Clínico 1.



Imagen 8. Aspecto macroscópico del tumor al corte. La lesión respeta la mucosa. Caso Clínico 1.

Microscopía: proliferación submucosa de células fusiformes con citoplasma eosinófilo. Aspecto histológico de tumor estromal. (Imagen 9).

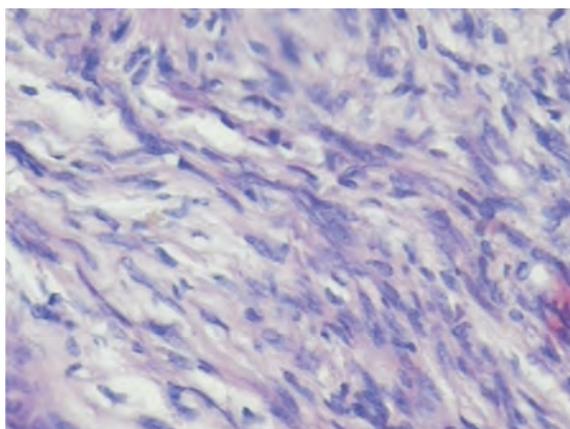


Imagen 9. Microscopía. Células de aspecto fusiforme. Caso Clínico 1.

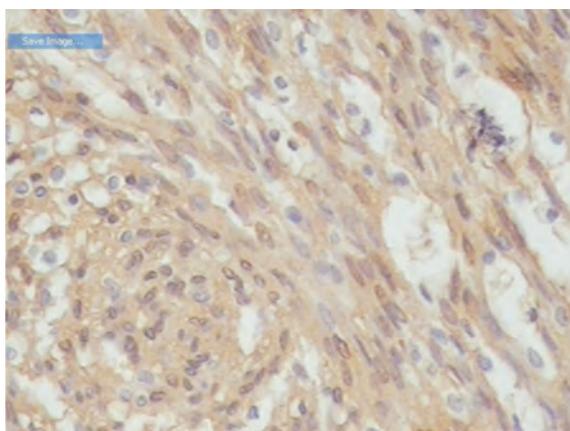


Imagen 10. Inmunohistoquímica. CD117 + en forma difusa y homogénea. Caso Clínico 1.

Inmunohistoquímica: CD117+. (Imagen 10).

Conclusión: GIST esofágico con patrón histológico de alto grado.

Caso clínico N° 2. Leiomioma esofágico.

Historia Clínica. N° 399131. H.C.FFAA.

S.V. Mujer. 32 años. Antecedentes personales de HTA tratada IECA. En estudio por HTA primaria. Historia clínica caracterizada por disfagia para sólidos que es intermitente, sin episodios de afagia. No otros elementos de síndrome esofágico. No historia de reflujo gastro-esofágico. Adelgazamiento voluntario (dieta) de varios kilos en los últimos meses.

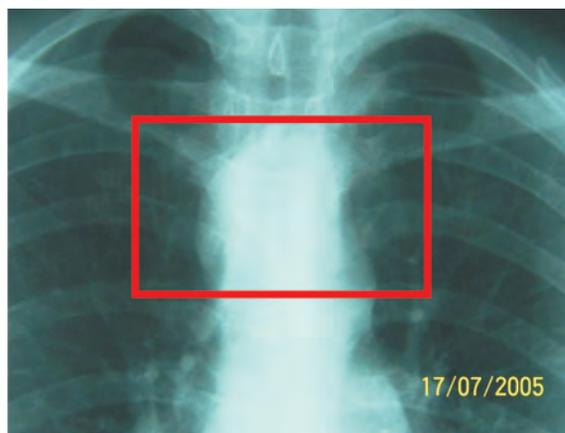
Del examen físico se destaca un biotipo longilíneo. No anemia. Buen estado nutricional. Examen pleuro-pulmonar y abdominal normal.

Paraclínica

Rx Tx. Este estudio fue el primero realizado en la valoración de su HTA. Se destaca claramente un ensanchamiento del mediastino superior de bordes regulares. No hay imágenes patológicas en el resto del estudio. (Imagen 1).



Imagen completa



Detalle

Imagen 1. RxTX. Ensanchamiento mediastino superior. Caso Clínico 2.

Fibroesofagoscopia: a 20 cm de la arcada dentaria se aprecia una lesión elevada, trilobulada, submucosa del esófago. Se biopsia. Ocupa dos tercios de la circunferencia y se extiende 4 a 5 cm. en sentido distal. Mucosa sana. Aspecto endoscópico de lesión submucosa.

Anatomía Patológica: se reciben 3 fragmentos de 1 a 2 mm. que se incluyen totalmente. Secciones de 2 fragmentos de mucosa malpighiana de tipo esofágico de arquitectura conservada, que presentan escasos cambios inflamatorios inespecíficos. Un tercer fragmento está formado por fibras musculares lisas dispuestas en haces cortos en diferentes direcciones. Dado el dato endoscópico de lesión submucosa, podría corresponder a un leiomioma.

Esofagogastroduodeno con doble contraste: Se observa alteración de la distensibilidad del esófago a nivel del tercio medio (en su sector superior). Importante reflujo gastro-esofágico de rápida aclaración. Estómago de evacuación normal, sin signos de lesión. Bulbo y arco duodenal sin alteraciones. Imágenes 2 y 3.

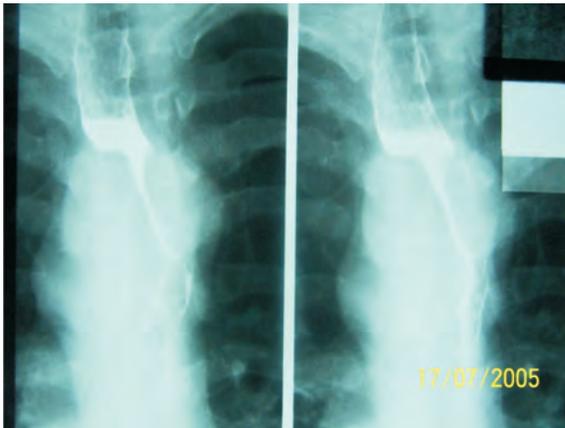


Imagen 2. Se aprecia claramente un desfiladero de bordes regulares en vinculación con la imagen del mediastino superior. Caso Clínico 2.



Imagen 3. Típica imagen de lesión orgánica submucosa con bordes regulares que traducen mucosa sana. Caso Clínico 2.

TC Tórax: engrosamiento de la pared del esófago a nivel del tercio superior del tórax que se extiende por lo menos 5 cm. y que estenosa casi totalmente la luz y condiciona una dilatación suprestenótica. No se aprecian adenopatías medias-tinales. Imagen 4.

Ecoendoscopia: a 25 cm de la arcada dentaria se observa lesión submucosa que ocupa 2/3 de la circunferencia, con mucosa sana y que se extiende 2 cm. en sentido distal. Estómago y duodeno sanos.

La ecoendoscopia realizada con transductores de 7,5 y 12 MHz muestra que dicha lesión se corresponde con un engrosamiento de la muscularis propia. Resto de los sectores de aspecto ecográfico normal. No se vieron adenopatías ni compromiso de estructuras vecinas.



Imagen 4. Imagen tomográfica de lesión parietal esofágica que ocupa por lo menos dos tercios de la circunferencia y estenosa la luz del órgano. Caso Clínico 2.

En suma: lesión esofágica que ecoendoscópicamente corresponde a un tumor estromal.

Tratamiento

Se discute en ateneo y se decide realizar a la paciente un abordaje por toracotomía posterolateral derecha para valorar la posibilidad de enucleación completa de la lesión. De esto no ser posible, por el tamaño de la misma, se plantea realizar una esofagectomía casi total.

De la exploración se destaca que la lesión esofágica no compromete la capa muscular externa longitudinal del órgano y que ocupa 3/4 de la circunferencia del órgano. Imágenes 5 y 6.

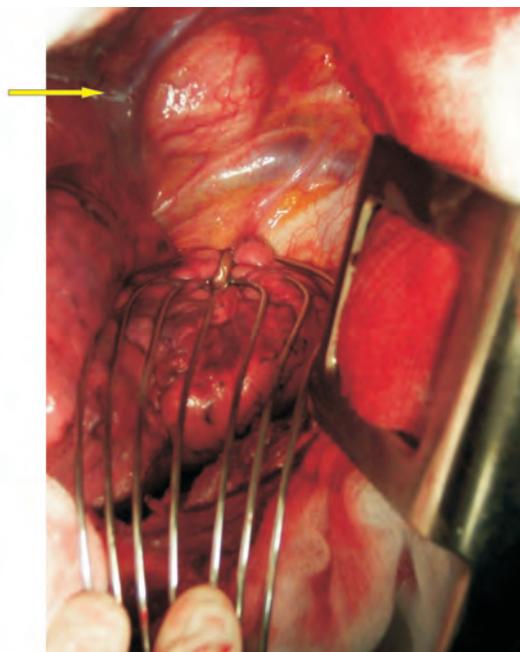


Imagen 5. Visión intraoperatoria de la lesión. Caso Clínico 2.

Dado que la masa tumoral es principalmente posterior y el cuadrante esofágico respetado es anterior, como se aprecia en las imágenes anteriores, se procede a liberar el esófago proximal y distalmente, a rotarlo y a realizar una miotomía longitudinal en la cara posterior para intentar la enucleación.

Se destaca un claro plano de disección entre el tumor y la capa muscular adyacente y entre el

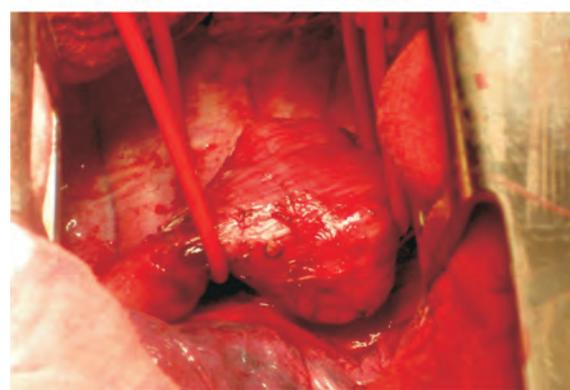
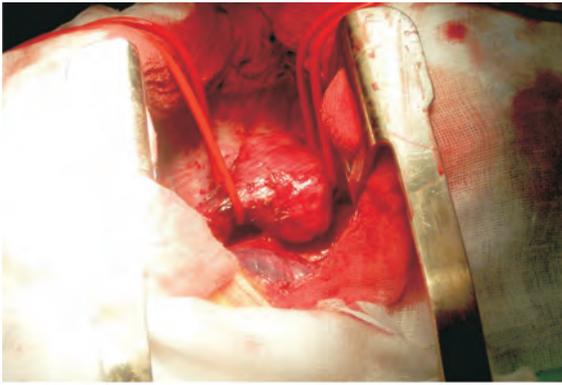


Imagen 6. Visión intraoperatoria de la lesión. Caso Clínico 2.

tumor y la mucosa. Se logra la enucleación completa sin abrir la mucosa y se cierra la capa muscular longitudinal con sutura reabsorbible. Imágenes 7 y 8.

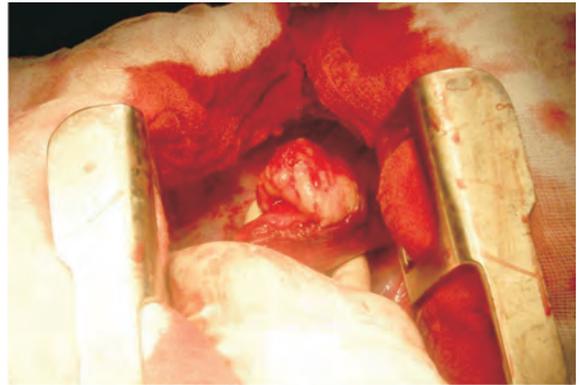


Imagen 8. Se aprecia un claro plano de disección entre el tumor y la capa muscular externa, así como entre el tumor y la mucosa (arriba). En la imagen inferior se procede al cierre de la capa muscular con la mucosa intacta.

La paciente cursa un postoperatorio sin incidentes y es dada de alta a la semana de la cirugía. La Imagen 9 muestra el estudio contrastado esofágico realizado a la paciente previo al alta.

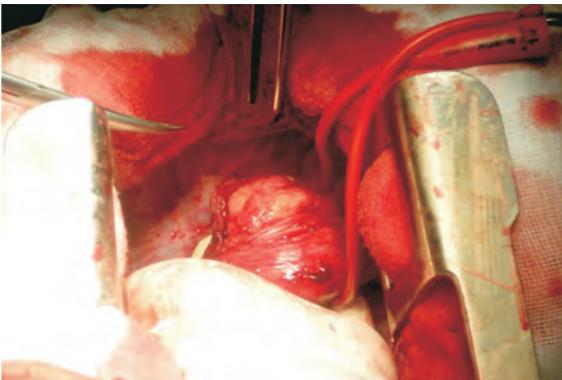


Imagen 7. Apertura longitudinal de la capa muscular e inicio de enucleación. Caso Clínico 2.

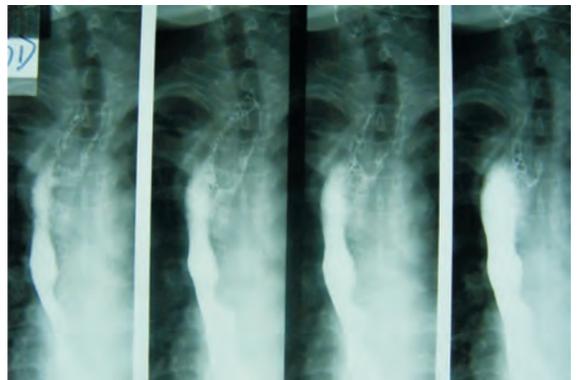


Imagen 9. Tránsito esofágico postoperatorio que muestra un buen pasaje y descarta fugas de contraste. Caso Clínico 2.

Estudio Anátomo Patológico de la Pieza

Macroscopía: tumoración lobulada, blanco amarillenta de consistencia firme de 6x4 cm. aproximadamente. Imagen 10.



Imagen 10. Aspecto macroscópico de la pieza. Caso Clínico 2.

Microscopía: patrón histológico constituido por células fusiformes, alargadas, dispuestas en forma regular, compatible con lesión de origen muscular. No se aprecian mitosis ni atipias nucleares.

Por las características histológicas corresponden a una tumoración estromal benigna, un leiomioma esofágico. Resta valoración inmunohistoquímica

Introducción

Los tumores estromales o mesenquimáticos del tubo digestivo constituyen un grupo de lesiones relativamente poco frecuentes. Esta baja frecuencia se pone en evidencia sobre todo si los comparamos con los tumores epiteliales. Éstos últimos, originados en la mucosa y/o sus glándulas anexas a lo largo de todo el tubo digestivo representan prácticamente más del 90% de todos los tumores de este sector del organismo.

Las lesiones tumorales estromales que analizaremos tienen su origen histopatológico en las estructuras mesenquimáticas y nerviosas de la pared del tubo digestivo. Es decir, en los derivados mesodérmicos y neuro-ectodérmicos de esta pared. Constituyen un grupo heterogéneo de lesiones que para su clasificación correcta requieren el concurso no solo de la histología clásica, sino también de la inmunohistoquímica, la microscopía electrónica para valoración cito estructural, y en algunos casos hasta de la citogenética.

Actualmente se conoce que solo una minoría de estos tumores, fundamentalmente aquellos originados en el esófago o el recto, corresponden a un tipo bien diferenciado y maduro de neoplasma como el leiomioma o leiomiosarcoma. Muy poco frecuentes también, se describen los tumores derivados de las estructuras nerviosas de la pared, los schwannomas. El resto, la gran mayoría de los tumores estromales del tubo digestivo corresponden a un grupo heterogéneo de lesiones que tienen como denominador común una proliferación celular inmadura, con células de morfología fusiforme o epiteloide originadas de la pared muscular. Estas muestran una diferenciación parcial o incompleta de tipo músculo liso, neural, ganglionar o mixta. Son conocidos como “GIST” (de la sigla en inglés: Gastrointestinal Stromal Tumors).

A nivel esofágico, estas lesiones son muy poco frecuentes (el estómago es el órgano afectado con más frecuencia).

Clasificación¹

Los **tumores estromales** pueden clasificarse en aquellos que muestran una diferenciación completa:

- Leiomiomas-leiomiosarcomas (derivados del músculo liso)
- Schwannomas (derivados de la vaina de nervio periférico)

y aquellos que muestran pobre diferenciación o una diferenciación parcial o incompleta. A su vez éstos pueden subdividirse en aquellos que muestran características inequívocas de malignidad (alta celularidad, alta relación núcleo citoplasma, alta actividad mitótica) y aquellos que no. Tenemos así:

- GISS (Gastrointestinal Stromal Sarcomas. Malignos).
- GIST (potencial biológico incierto o borderline).

Estas lesiones son derivadas de las Células Intersticiales de Cajal, que se encuentran topo-

grafadas a nivel de los plexos parietales del tubo digestivo. Estas células morfológicamente comparten características de célula nerviosa y muscular y su función es la de marcapasos en el tubo digestivo.

Esta clasificación se basa fundamentalmente en el patrón antigénico de estas lesiones demostrado por inmunohistoquímica. La Tabla 1 muestra las características inmunohistoquímicas diferenciales de estas lesiones.

Tabla 1.

Perfil Inmunohistoquímico de los tumores estromales.²					
	CD117	CD34	SMA	Desmina	S-100
GIST	+	60-70%	30-40%	raro	5%
Tumor musc.liso	—	10-15%	+	+	raro
Schwannoma	—	—	—	—	+
Fibromatosis	—	raro	+	raro	—

SMA: Actina de Músculo Liso.

Reseña Histórica

El conocimiento vinculado a los tumores estromales del tubo digestivo ha evolucionado en forma muy importante sobre todo en la segunda mitad del siglo XX y en lo que va del presente siglo. El número de artículos publicados referentes a este tema sufrió un aumento exponencial sobre todo en la década del 90.

La primera descripción de un tumor mesenquimático gástrico la realizó Morgagni en 1762. Cien años después, Virchow realiza la descripción de un leiomioma también del estómago. Comunicaciones de sarcomas de intestino delgado, colon y recto también se realizaron en el siglo XIX.³

Las primeras descripciones del siglo XX referentes a estos tumores se realizaron en la **década del 40**. Stout y colaboradores, basados sobre todo en su morfología histológica los denominó leiomiomas o leiomiomas. Se basaban en la forma ahusada de las células que los constituían similar a músculo liso.

A principios de los 80 comienza lo que podemos denominar la era inmunohistoquímica de la patología moderna. Rápidamente se apreció que la mayoría de estas lesiones no compartían las características antigénicas del músculo liso. Esto llevó a autores como Mazur y Clark en 1983⁴ a acuñar para estas lesiones la denominación más genérica de “tumores estromales gastrointestinales (GIST)”.

En 1984, Schaldenbrand y Appelman utilizan también el término “tumor estromal” para referirse en forma colectiva a un grupo de neoplasmas mesenquimales que presentaban histológicamente una diferenciación incompleta de tipo miogénico o de tipo neurogénico.⁵

En 1998, Hirota y colaboradores⁶ reportaron en un artículo publicado en la revista Science, que los GIST contenían una mutación en el exón 11 (gen c-KIT) que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 4. Este gen había sido clonado en 1987, y transduce un receptor transmembrana de tirosin Kinasa. Este se denomina CD 117. El CD

117 se convierte así en el marcador inmunohistoquímico diagnóstico más específico para los GIST

En **siglo XXI** continuaron los avances en el conocimiento de estas lesiones del tubo digestivo. Estos se basaron fundamentalmente en el desarrollo de una pequeña molécula, el STI571 (de la sigla en inglés: Signal Transduction Inhibitor). Este fármaco (Gleevec, imatinib mesylate) es un inhibidor selectivo específico de la tyrosin Kinasa, y ha demostrado efectos muy favorables para el tratamiento de los GIST recidivados o metastáticos.

Las pruebas clínicas fueron tan favorables en estos pacientes, que actualmente existen ensayos clínicos para demostrar los beneficios de esta droga para disminuir el porcentaje de recidivas.

En nuestro país existen varias comunicaciones vinculadas al tema de los tumores estromales del tubo digestivo. La mayoría de ellas ilustran casos clínicos.

Destacamos algunas actualizaciones del tema en nuestro país:

- **“Leiomioblastomas gastrointestinales”**. Autores: Estapé G, Scigliano H., Iraola M., y col. trabajo publicado en la Revista Cirugía del Uruguay en 1996.
- **“Tumores Gastrointestinales del Estroma (GIST)”**. Autores: Fresco Gutierrez R., Varrangot Patín M., Viola Alles A. Presentado en el Sexto Congreso Uruguayo de Oncología; Montevideo 21-23 Nov 2000.
- **“Tumores del Estroma Gastrointestinal”**. Monografía de Postgrado de Cirugía General. Dra. Alicia Puñal. Hospital de Clínicas. 2003.
- **“Tumores Estromales del Tracto Gastrointestinal. Análisis morfológico y valor de la inmunohistoquímica en su tipificación**. Autores: Gualco G., Musto M., Ortega M., Gonzalez E., Ardao G. Póster sobre la experiencia en 36 casos, presentado en el 8º Congreso Uruguayo de Oncología. Diciembre 2004.
- **“Tumores Estromales Gastrointestinales”**. Mesa Redonda en 54º Congreso Uru-

guayo de Cirugía. Depto Clínico Cirugía del Hospital de Clínicas. Coordinador: Prof Agdo. D. Varela. Nov 2003. Colonia.

- **“Tumores Gastrointestinales Estromales”**. Mesa Redonda de la Sociedad de Cirugía del Uruguay. Autores: Clínica Quirúrgica 1. Prof. Dr. G. Estapé. Hospital Pasteur. Montevideo. Presentado en 75º Congreso Argentino de Cirugía. Noviembre 2004. Buenos Aires.
- **“Tumores Estromales del Tracto Digestivo (GIST)”**. Autores: Martínez I., Alvarez J., Sgarbi N. Trabajo que analiza el valor de la Radiología en el manejo de estas lesiones. Presentado en el Curso bi-anual de la Sociedad de Radiología de Córdoba, Argentina. Junio 2005.
- **“Tumores Estromales del Tubo Digestivo”**. Monografía de Asistado de Clínica Quirúrgica. Dr. Pablo Santiago. Setiembre 2005.

Epidemiología

Los tumores estromales del tubo digestivo pueden presentarse en cualquier topografía, desde la faringe al ano.⁷ Su verdadera incidencia es difícil de precisar. Esto en parte se explica porque en la mayoría de las publicaciones que incluyen un número relativamente importante de casos, éstos son multiinstitucionales y generalmente no incluían la inmunohistoquímica para el diagnóstico en todos los casos.

De todas maneras podemos hacer algunas precisiones. Un estudio poblacional en Finlandia informa una incidencia de 10 a 20 GIST por millón de habitantes por año y de 4 GIST “malignos” por millón⁸. Joensuu y Fletcher coinciden con estos datos dando una incidencia anual estimada de 10 a 20 casos por millón de habitantes al año, de los cuales 20 a 30% son malignos.⁹ Por otro lado los mismos autores sugieren que deben ser revisados estos datos en función de los nuevos criterios diagnósticos.

Fletcher, en otra publicación¹ estima que en Estados Unidos se diagnostican 5000-6000 GIST

al año. De Matteo y col¹⁰, estiman una incidencia de 500 – 1000 casos/año. No se incluye aquellos tumores menores 1-2 cm. que se detectan en FGC, o en laparotomías en forma incidental.

Según un estudio del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, los GIST comprendían aproximadamente el 6% de los 3.505 sarcomas diagnosticados entre 1982 y 1998. En frecuencia decreciente los sarcomas son diagnosticados a nivel de las extremidades, en el retroperitoneo, pared de abdomen, tórax, **tubo digestivo (GIST)**, esfera ginecológica, tracto genitourinario y otros¹¹.

Para Uruguay no existen cifras de incidencia de estas lesiones publicadas. Extrapolando los datos de la literatura internacional cabe esperar entre 30 y 60 casos nuevos por año.

Respecto a la topografía de las lesiones en los diferentes órganos, todos los autores coinciden en considerar al estómago como el más afectado.

Goldblum, patólogo de la Cleveland Clinic publicó en el 2002 una revisión de tumores estromales¹². Describe que 2/3 se desarrollaron en el estómago y que menos de 1/3 en el intestino delgado. El resto se presentan en forma decreciente en el recto, el colon y el esófago.

Debemos destacar que estos porcentajes extraídos de publicaciones de los últimos años, se refieren fundamentalmente a los GIST, es decir a aquellas lesiones **CD117 +**. Los verdaderos tumores miogénicos del punto de vista inmunohistoquímico, es decir los leiomiomas o leiomiomasarcomas son actualmente lesiones muy poco frecuentes a nivel del tubo digestivo. Sin embargo son las lesiones estromales que predominan en el esófago. La mayoría de los autores coincide en decir que los leiomiomas son los tumores esofágicos no epiteliales más frecuentes^{13 14 15}. Los GIST se presentan con menos frecuencia y el resto de los subtipos histológicos de tumores estromales son excepcionales a nivel esofágico.

Son lesiones que se presentan con incidencia similar en ambos sexos. Respecto a la distribución etaria, podemos decir que los GIST predomi-

nan en la 5° a 7° década de la vida. Las lesiones miogénicas (leiomiomas) pueden verse en pacientes más jóvenes.

Es importante resaltar además que la mayoría de estas lesiones se presenta en forma esporádica.

Los leiomiomas esofágicos son generalmente solitarios y miden entre 2 y 6 cm. Un estudio publicado en el 2005 recoge la experiencia de 40 años de un centro, en el manejo de los leiomiomas de esófago.¹⁶ Se recolectaron retrospectivamente 53 casos de leiomiomas esofágicos. Se coincide en afirmar que corresponden a los tumores estromales más frecuentes de este órgano. Corresponden al 10% del total de los leiomiomas. La mayoría fueron sintomáticos y la media de edad al momento del diagnóstico fue de 44 años (menor que la media para los GIST). Según una publicación nacional, los leiomiomas son más frecuentes en el hombre (rel: 1,8/1) y predominan en el tercio distal del esófago.¹⁷ Es conocida, aunque poco frecuente la incidencia de leiomiomas múltiples. Su grado máximo se reporta como leiomiomatosis difusa. Más del 90% de los leiomiomas en la población pediátrica se asocian a sordera, cataratas y hematuria constituyendo el denominado síndrome de Alport.

Respecto a los tumores estromales malignos del esófago, los más frecuentes son los leiomiomasarcomas, seguido por los GIST.

Etiopatogenia

La de los leiomiomas-leiomiosarcomas es desconocida. Comunicaciones aisladas invocan algunos factores exógenos en la génesis de estas lesiones como las dietas ricas en Nitrosamidas y los antecedentes de radioterapia sobre el órgano por patología benigna.¹⁸

Respecto a la etiopatogenia de los GIST, es actualmente aceptado que la misma responde a una mutación genética a nivel del gen c-KIT. Este gen codifica una proteína de membrana de tipo

tirosin kinasa. La alteración genética condiciona una activación permanente de este receptor de membrana lo que lleva a funciones de crecimiento celular descontroladas y alteraciones de la apoptosis.¹⁹

Anatomía Patológica

Las características histológicas de estas lesiones son similares en todos los subgrupos, lo que llevó a una gran confusión en la tipificación diagnóstica de las mismas en la era pre inmunohistoquímica. Por lo tanto son las características antigénicas quienes definen en forma definitiva el diagnóstico.

Del punto de vista histológico los leiomiomas se caracterizan por estar compuestos por células elongadas o ahusadas muy eosinofílicas similares al músculo liso maduro. Los leiomiosarcomas (variedad maligna de estas lesiones) están compuestos por células fusiformes de músculo liso maduras, con núcleos grandes y atípicos con citoplasma variablemente eosinofílico. Son similares a los leiomiosarcomas retroperitoneales y vasculares.²⁰ Del punto de vista macroscópico se presentan con tres patrones diferentes:²¹

- polipoide: gran componente endofítico.
- intramural.
- extramural: con invasión mediastinal (raro).

La diferenciación histológica entre los leiomiomas verdaderos y los GIST es importante no solo del punto de vista diagnóstico, sino también del punto de vista pronóstico. Los tumores de músculo liso presentan característicamente una escasa actividad mitótica y un comportamiento generalmente benigno. En cambio los GIST presentan un patrón biológico incierto la mayoría de las veces.

El fenotipo inmunohistoquímico de los leiomiomas se caracteriza por presentar una positividad a la desmina y a la actina y ser característicamente negativos al antígeno CD34 y al CD117. Este último marcador característico de los GIST.

Los GIST macroscópicamente se presentan como tumores de tamaño variable, oscilando entre 1 a 2 cm. hasta más de 30 cm. en algunas ocasiones. Las lesiones más grandes pueden mostrar degeneración quística en su interior, con zonas de hemorragia y necrosis focal. De no existir éstas últimas, generalmente son lesiones firmes y sólidas al corte, de aspecto pálido o francamente "caroso". Los aspectos degenerativos al corte pueden también, en alguna ocasión corresponder a la respuesta al tratamiento médico.

Generalmente estas lesiones aparecen bien circunscriptas aunque carecen de una verdadera cápsula que las delimita. El efecto expansivo en su crecimiento puede delimitar a expensas de los órganos con los que se relaciona una pseudocápsula.

En las lesiones más pequeñas, donde todavía puede inferirse su lugar de origen, pueden estar claramente vinculados con la submucosa, la muscular propia o inclusive la serosa del órgano.

Su patrón de crecimiento es variable, pudiendo extenderse en forma exofítica hacia estructuras vecinas, o crecer en forma endofítica hacia la luz del órgano e inclusive ulcerar la mucosa. Estos patrones de crecimiento explican muchas veces su forma de presentación clínica.

Del punto de vista microscópico, estas lesiones se componen de células fusiformes agrupadas (spindle cells) en el 60-70% de los casos. Los tumores a células fusiformes, presentan habitualmente una histo-arquitectura en fascículos entrelazados cortos. Las células son en forma de huso, eosinófilas con citoplasma más pálido que la célula muscular lisa, con núcleos uniformes y ovoideos con un halo peri-nuclear claro. El 30% restante lo constituyen células más redondeadas denominadas células epitelioides. Los tumores epitelioides presentan una histo-arquitectura laminar o en nidos con células redondeadas o poligonales con citoplasma eosinofílico y claro. Presentan un núcleo central.

Este último grupo recibió la denominación de “leiomioblastomas” o “leiomiosarcomas bizarros” en la era pre-inmunohistoquímica.

Típicamente los GIST presentan un citoplasma menos eosinófilo que los leiomiomas-leiomiosarcomas.^{22 23}

Los GIST por lo tanto quedan definidos por el patrón histológico analizado y distintivamente por la positividad antigénica al c-Kit (CD117+).

Criterios Histológicos de Malignidad

Los verdaderos **leiomiomas** presentan casi nula actividad mitótica y son considerados en forma unánime como lesiones benignas. Su variedad maligna, los leiomiosarcomas, presentan características histológicas distintivas como una importante actividad mitótica y alteraciones cito-nucleares pronunciadas.

Los GIST presentan un comportamiento biológico variable. Éste puede oscilar entre una clara benignidad manifestada por un crecimiento lento y la ausencia de poder metastasiante, hasta un comportamiento muy agresivo con clara tendencia a las metástasis. Existen una serie de factores clínicos, paraclínicos y fundamentalmente histológicos que son utilizados para tratar de tipificar estas lesiones del punto de vista de su evolutividad biológica.

Las más numerosas opiniones coinciden en afirmar que el **tamaño tumoral**, la **actividad mitótica** y la **localización anatómica** son los tres criterios diagnósticos de malignidad más específicos para los GIST.^{24 25}

En el esófago, como se analizó, lo más frecuente es el leiomioma benigno. Los GIST esofágicos sin embargo, muy poco frecuentes son generalmente tumores malignos.

Independientemente de las características histológicas, el tipo de resección realizada (**R0**, **R1** o **R2**), según Langer, es uno de los principales factores pronósticos. Se basa en un estudio realizado sobre 48 GIST reseçados.²⁴

Extensión Lesional

Las lesiones estromales esofágicas presentan en lo local un patrón de crecimiento variable. Éste puede ser endofítico hacia la luz del órgano o exofítico hacia el mediastino. Esta forma de crecimiento condiciona en la mayoría de los casos la forma de presentación clínica. Característicamente los leiomiomas de esófago crecen con un patrón circunferencial involucrando la capa muscular circunferencial interna del órgano, sin involucrar la mucosa. Este aspecto es fundamental ya que permite generalmente la enucleación de la lesión sin alterar la anatomía del esófago. En forma genérica los tumores estromales no presentan una extensión submucosa ostensible. Este aspecto tiene importancia terapéutica ya que el margen de resección en general no es un problema si se realiza una resección marginal incluyendo todo el tejido tumoral objetivable macroscópicamente en la pieza.

En lo regional, al igual que el resto de los sarcomas, no es frecuente la diseminación linfática. Las metástasis linfáticas se presentan en 10-15% de los casos, siempre en caso de GIST malignos. Los leiomiomas, por su carácter benigno no presentan adenopatías positivas en ningún caso. Este es otro aspecto que condiciona la conducta terapéutica de los tumores estromales del tubo digestivo.

Presentación Clínica

La mayoría de los pacientes con lesiones malignas probablemente presenten síntomas al momento del diagnóstico, a diferencia de las pequeñas lesiones benignas que son típicamente diagnosticadas en forma incidental durante estudios radiológicos o endoscópicos por otra causa.

Las lesiones esofágicas generalmente son asintomáticas y de diagnóstico paraclínico. Sin embargo lesiones más grandes o de comportamiento maligno se pueden manifestar por disfagia, odinofagia e inclusive hemorragia digestiva alta. Según un trabajo publicado en la Revista de

Cirugía del Uruguay en 1997, el síntoma más frecuente en caso de leiomioma es la disfagia orgánica.²⁶

La pérdida de peso, las regurgitaciones, el dolor retroesternal y la disnea también pueden acompañar a este tipo de lesiones.

Valoración Paraclínica

El diagnóstico de **tumor estromal del tubo digestivo** se basa en un patrón histológico característico de células fusiformes o epitelioides agrupadas, en la microscopía convencional u óptica sumado a características inmunohistoquímicas específicas. El diagnóstico diferencial entre los diferentes subgrupos de tumores estromales (GIST, leiomiomas-leiomiosarcomas, schwannomas) se establece como ya desarrollamos en base a sus características antigénicas con inmunohistoquímica (figura 1).

De modo tal que las principales armas diagnósticas en esta patología lo constituyen tanto la anatomía patológica como la citogenética.

Ninguno del resto de los estudios paraclínicos tanto imagenológicos como endoscópicos tienen la especificidad suficiente como para confirmar el diagnóstico.

La utilidad de estos últimos radica sí, en ofrecer al clínico una orientación diagnóstica, descartando otras lesiones más frecuentes como los tumores epiteliales del tubo digestivo. Por otro lado brindan información en cuanto a la topografía tumoral y con menor especificidad a la extensión lesional de los tumores.

- Radiología Simple

La RxTx no es generalmente de utilidad para el diagnóstico de lesiones tumorales del estroma gastrointestinal en el esófago. Excepcionalmente una gran lesión esofágica puede producir la aparición de una masa retroesternal, subcarinal o retrocardíaca en la RxTx. Un ensanchamiento mediastinal lleva generalmente a la solicitud de estudios más específicos para completar el diagnóstico.

- Esófago-gastro-duodeno con doble contraste (EGD)

A nivel esofágico las lesiones estromales más frecuentes son los leiomiomas verdaderos, que generalmente son pequeños y se encuentran confinados a la pared del órgano. Estas lesiones producen una imagen radiográfica característica en el EGD.²⁷ En el perfil, su aspecto es de un defecto de relleno cóncavo liso, con bordes de mucosa intacta, perfectamente circunscripta ya que raramente presentan ulceración de la misma. Cuando la lesión presenta un componente endofítico relativamente importante, los ángulos de la mucosa son agudos en el punto donde el sector tumoral se continúa con el sector sano del esófago.¹⁴

- Fibro esófago-gastro-duodenoscopia (FGC)

Las lesiones esofágicas estromales como ya mencionamos son generalmente pequeñas, benignas y rara vez ulceran la mucosa (leiomiomas). Estas lesiones son más frecuentes en el tercio medio del esófago. Generalmente la endoscopia tiene bajo rendimiento diagnóstico y las biopsias son peligrosas (riesgo de perforación) si no hay un componente endofítico. Pueden realizarse eco guiadas.

- Ecoendoscopia

La ecoendoscopia permite diferenciar con claridad las diferentes capas que constituyen la pared de los órganos digestivos. Esta cualidad permite una correcta identificación del compromiso parietal de las lesiones (alrededor de 85% de sensibilidad y especificidad para la valoración de la invasión local en los tumores epiteliales). Permite además con una certeza mayor al 65% la identificación del estatus ganglionar regional peritumoral con un radio de acción de por lo menos 6 cm.

La ecoendoscopia es fundamentalmente utilizada en el estudio de tumores esofágicos, donde la accesibilidad y las características anatómicas del órgano (estructura tubular), lo hacen ideal para este estudio. El leiomioma aparece como una masa hipoecogénica que se origina en la capa muscular

propia del esófago. El tamaño (> 3 a 5 cm.) y sobre todo el patrón ecográfico inhomogéneo sugieren leiomioma, aunque este estudio no puede precisar malignidad.²⁸

Según un trabajo basado en el estudio de 106 leiomiomas esófago-gástricos, la ecoendoscopia tuvo una especificidad diagnóstica del 94,7%. Concluyen los autores que este estudio es el mejor para no solo el diagnóstico sino también para el seguimiento luego de eventuales resecciones locales de las lesiones.²⁹

El aspecto endoscópico de los GIST se caracteriza también por masas hipocóicas de la 4ª capa del órgano. Las características que orientan a malignidad son el tamaño, los bordes extraluminales irregulares, los denominados hiatos ecogénicos y los espacios quísticos, que traducen la tendencia a la necrosis en el crecimiento de estas lesiones.³⁰

La ecoendoscopia permite también en algunos casos y con resultados aleatorios según los trabajos, la realización de punciones citológicas guiadas para confirmación diagnóstica.

En un estudio se compararon y describieron las características citológicas de 9 leiomiomas gastrointestinales y 19 GIST en muestras tomadas por punción guiada por ecoendoscopia. Se evaluó la celularidad, la forma celular, las características nucleares y la inmunohistoquímica. Los resultados definieron a las muestras citológicas tomadas por este método como útiles para tipificar el diagnóstico de tumor estromal y su subtipo (leiomioma-leiomioma o GIST) por inmunohistoquímica.²⁹

Según un estudio de radiólogos nacionales que analiza el valor de la imagenología en el diagnóstico de los tumores estromales, la presencia ecoendoscópica de una lesión con bordes irregulares y contenido con focos ecogénicos, tiene una sensibilidad de hasta el 80% para el diagnóstico de malignidad.³¹

- Tomografía Computada (TC)

Según la mayoría de los autores la TC juega un papel de gran jerarquía en el estudio de las lesiones estromales del tubo digestivo.

En la TC los pequeños tumores típicamente aparecen como lesiones homogéneas de tejido blando bien definidas y generalmente confinadas a la pared del órgano. La densidad tomográfica es similar a la del músculo con un moderado realce vascular.

Los pequeños leiomiomas esofágicos se aprecian como masas hipodensas incluidas en la pared del órgano. Las lesiones con un patrón endofítico muestran imágenes polipoideas o vegetantes hacia la luz del órgano.²⁷

El diagnóstico radiológico diferencial entre GIST y el resto de las lesiones estromales se basa en el tamaño y patrón de crecimiento de las lesiones. Las pequeñas lesiones confinadas a la pared del órgano se corresponden generalmente con leiomiomas al estudio histológico. Los GIST que se extienden hacia la luz del órgano simulan masas polipoideas que deben ser diferenciadas de lesiones de origen epitelial. Las lesiones estromales malignas pueden extenderse hacia el mediastino y presentar el aspecto radiológico en la TC de carcinomas avanzados.

Algunos estudios publicados intentan demostrar la validez de los estudios radiológicos, en especial la TC y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para el diagnóstico diferencial entre los diferentes subgrupos de tumores estromales.³² Los GIST son característicamente más grandes y se acompañan en un porcentaje mayor de cambios degenerativos intra tumorales. Los leiomiomas son más homogéneos en su aspecto radiológico.

- Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La RMN no ofrece en términos generales información adicional respecto a la TC en la valoración de las características del tumor primario. Las imágenes son variables y no específicas.

Las porciones sólidas del tumor (refiriéndonos principalmente a los GIST), presentan una inten-

sidad baja a intermedia en las imágenes T1, y una señal intensa en las T2 que se realiza luego de la administración de gadolinium.³¹

- Tomografía por Emisión de Positrones (PET)^{33 34}

Este estudio requiere la utilización de un radio trazador, el 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG). La técnica se basa en un campo de positrones que utiliza el mencionado radiotrazador para identificar la localización del tejido tumoral. Las imágenes lo representan como áreas hipercaptantes.

Es el estudio ideal según algunos autores para el seguimiento y la monitorización del tratamiento onco específico con STI571 (imatinib). Por lo tanto sería indicado para el seguimiento de GIST irresecables, con resección parcial o con metástasis hepáticas o peritoneales.

- Estudios Anátomo- Patológicos Preoperatorios

El cirujano debe saber que en la mayoría de los pacientes en donde se plantea como diagnóstico positivo un tumor estromal del tubo digestivo, deberá ir a la cirugía sin una confirmación anátomo patológica.

El diagnóstico positivo de tumor estromal y su subtipo específico lo establece generalmente el estudio histopatológico de la pieza de resección quirúrgica.

Esto se debe a varias razones.

En primer lugar, al tratarse de lesiones de desarrollo predominantemente submucoso, la eficacia de las técnicas tradicionales para obtener muestras representativas para estudio anátomo patológico es baja. El rendimiento de las biopsias endoscópicas clásicas no arroja buenos resultados. Deben realizarse biopsias profundas o la técnica de biopsia sobre biopsia.

Por otro lado, las técnicas más invasivas para obtención de material tumoral para estudio histológico (punciones transparietales, biopsias quirúrgicas) presentan como inconveniente el riesgo de diseminación tumoral y por consiguiente un en-

sombrecimiento del pronóstico oncológico de estos pacientes. Además en tumores primarios, donde la reseccabilidad tumoral es en general alta, el diagnóstico preoperatorio no cambia la conducta terapéutica en la mayoría de los casos.

Cuando las características clínicas, imagenológicas y endoscópicas son coincidentes con el diagnóstico de leiomioma esofágico, la mayoría de los autores desaconseja la biopsia endoscópica. Esto se debe a que el procedimiento viola el plano de disección peritumoral pudiendo comprometer la ulterior reseccabilidad.

Por otro lado, en un estudio del 2003 se demuestra la factibilidad del diagnóstico de GIST (19 casos) y leiomiomas gastrointestinales (9 casos) con la punción aspiración con aguja fina guiada por eco-endoscopia. Las muestras obtenidas por esta técnica permitieron al patólogo valorar la celularidad tumoral, las características arquitecturales, la forma celular, las características nucleares y la inmunohistoquímica.³⁵

Diagnóstico

Como ya queda claramente expresado, el diagnóstico definitivo de tumor estromal o mesenquimático del tubo digestivo es establecido por el patólogo y requiere el recurso de la Inmunohistoquímica. Por lo tanto este diagnóstico se obtiene en la gran mayoría de los casos en el postoperatorio con el estudio definitivo de la pieza de resección quirúrgica. Las excepciones a este punto serían los casos poco frecuentes en donde se obtiene una muestra para estudio anátomo-patológico en el preoperatorio, y ésta es positiva (biopsia endoscópica, guiada por imágenes o biopsia quirúrgica extemporánea).

Todo esto implica que el cirujano en casi todos los casos debe tomar sus decisiones terapéuticas basado en diagnósticos presuntivos que les brinda la endoscopia y fundamentalmente los estudios imagenológicos como pudimos apreciar más arriba.

Es fundamental que el cirujano en el preoperatorio establezca:

- no se trata de un tumor epitelial de esófago, por las implicancias terapéuticas y pronósticas que esto conlleva.
- diagnóstico presuntivo de tumor estromal del esófago basado en los estudios endoscópicos e imagenológicos analizados.
- diagnóstico de extensión lesional de la enfermedad
- diagnóstico de operabilidad del paciente y de reseccabilidad de la lesión teniendo en cuenta la eventual necesidad de una esofagectomía.

Tratamiento

En los últimos años ha habido un importante avance en lo que se refiere al tratamiento de los tumores estromales del tubo digestivo, específicamente en el tratamiento de los GIST.

El descubrimiento de que una pequeña molécula el STI571 (Signal Transduction Inhibitor 571; Gleevec, imatinib mesylate) muestra una gran eficacia como agente quimioterápico específico en los GIST, mejoró sustancialmente el pronóstico sobre todo de los pacientes con enfermedad recidivada o metastásica.

El STI571 inhibe específicamente la tirosin kinasa alterada por la mutación genética responsable del desarrollo de la neoplasia.

Estos importantes avances que se establecieron en el campo de la biología molecular, por otro lado debemos decir que no han modificado radicalmente el enfoque quirúrgico de estas lesiones (considerando globalmente todas las lesiones estromales del tubo digestivo).

La resección quirúrgica radical en la enfermedad primaria, en algunos casos de recidiva locoregional y cuando es posible en tumores metastásicos sintomáticos sigue siendo la modalidad terapéutica de elección.

Esta aseveración tiene plena vigencia actualmente en el año 2005 y está firmemente respaldada por varias consideraciones:

- la cirugía resectiva ha demostrado ser claramente la mejor opción terapéutica para todos los tumores estromales, incluyendo los GIST, con excepción de algunos casos muy seleccionados de leiomiomas como luego veremos. Esto está firmemente probado con parámetros objetivos como lo son la supervivencia a largo plazo, los índices de recidiva, la morbilidad, etc.
- el resto de las terapias tanto locoregionales como sistémicas tradicionales (Radioterapia y Poliquimioterapia) no han probado buenos resultados en el tratamiento de estas lesiones. Por lo tanto y considerando como excepción a los GIST, en el resto de las lesiones estromales del tubo digestivo, la cirugía se considera la única modalidad terapéutica efectiva.

- Cirugía en los tumores estromales esofágicos.

Para considerar las opciones terapéuticas quirúrgicas en las lesiones estromales esofágicas hay varios aspectos que deben ser considerados:

- Indicación quirúrgica.
- Tipo histológico de lesión.
- Tamaño y topografía de la misma.
- Presentación endofítica o exofítica.
- Estado biológico del paciente.

Generalmente se está de acuerdo que los leiomiomas pequeños y asintomáticos no tendrían indicación quirúrgica. Surge ante esta afirmación la dificultad de lograr generalmente un diagnóstico preciso en el preoperatorio. Ya mencionamos las limitaciones y el bajo rendimiento de los estudios histológicos preoperatorios. Por otro lado debemos decir que cuando la sospecha clínica e imagenológica es de leiomioma, la mayoría de los autores proscriben la biopsia preoperatoria para evitar violar los planos de disección de la lesión y comprometer una futura enucleación.⁷

En este subgrupo de pacientes (leiomioma pequeño y asintomático) es planteable una conducta abstencionista y un seguimiento estricto. Si bien la resección completa de la pieza es el único procedimiento que descarta completamente la malignidad, los leiomiomas tienen un aspecto radiológico característico, una lenta tasa de crecimiento y un prácticamente nulo potencial de degeneración maligna, lo que los hace adecuados para el control evolutivo. La ecoendoscopia es en la actualidad una herramienta fundamental para este seguimiento.

Si el tumor supera los 5 cm. o se presenta con síntomas, hay unanimidad de opiniones en plantear una conducta reseccionista.

Se suma a estas indicaciones la incertidumbre diagnóstica.

Se anteponen así los procedimientos de enucleación quirúrgica o endoscópica del tumor a las resecciones esofágicas regladas.

El procedimiento quirúrgico más frecuentemente realizado a nivel del esófago es la enucleación quirúrgica. La misma implica la resección completa de la lesión de la pared del órgano siguiendo el plano entre ésta y los tejidos normales sin involucrar la mucosa.

Este año se publicó un artículo que describe la experiencia del Massachusetts General Hospital en el tratamiento de los leiomiomas esofágicos.¹⁶

Se revisaron retrospectivamente los casos tratados con diagnóstico de leiomioma esofágico durante 40 años, recolectándose 53 pacientes. El 97% de los mismos fue tratado con enucleación quirúrgica y el restante con resección esofágica. Ningún caso presentó transformación maligna o recurrencia y no se reportó morbi-mortalidad operatoria.

Tradicionalmente la enucleación de estos tumores se realiza mediante abordaje quirúrgico convencional. Para las lesiones del esófago torácico medio y superior se realiza una toracotomía posterolateral derecha, la que permite un amplio abordaje a este sector del órgano.

Las lesiones del tercio inferior del esófago torácico pueden ser abordadas por toracotomía izquierda tanto anterior como posterolateral.

No hemos encontrado reportes de leiomiomas de esófago cervical, pero para esta topografía los abordajes de cervicotomía lateral convencional son adecuados.

El procedimiento de enucleación consiste en la apertura longitudinal del músculo esofágico, la resección cuidadosa de la lesión sin apertura mucosa y el cierre de la capa muscular de ser posible, evitando la estenosis y previniendo la formación de un divertículo por pulsión.¹⁴

La enucleación quirúrgica de las lesiones puede ser realizada también por un abordaje de video-toracoscopia. Este procedimiento es técnicamente demandante, existiendo pocos reportes al respecto.³⁶

Se publicó en el 2004 la resección toracoscópica de una lesión submucosa del esófago medio de 4 cm. de diámetro medido por ecoendoscopia. El procedimiento cursó sin incidentes y la anatomía definitiva tipificó la lesión como un GIST.³⁷

La enucleación toracoscópica o video asistida es el procedimiento de elección para los "GIST benignos" según un artículo de 1995 publicado en el Journal of American College of Surgeons.³⁸

En los últimos años se han publicado además varios artículos referidos a la resección endoscópica de lesiones esofágicas benignas. Estos procedimientos se reservaban para lesiones polipoides mucosas y submucosas, pero últimamente su utilización se ha extendido, sobre todo en Japón, para la resección de tumores musculares benignos.

Importantes avances como la utilización de la ecoendoscopia y el perfeccionamiento de técnicas de resección endoscópica han transformado este procedimiento de una técnica diagnóstica a una terapéutica.³⁹

La resección endoscópica es técnicamente desafiante y debe tener en consideración varios

factores, entre ellos el tamaño de la lesión y su potencial maligno.

Un artículo publicado en el 2004 hace referencia a este aspecto.⁴⁰

Durante un período de 4 años, los autores realizaron la resección endoscópica de lesiones esofágicas submucosas benignas a 20 pacientes consecutivos. Las lesiones eran todas menores de 4 cm. y tenían una confirmación diagnóstica con ecoendoscopia. En 11 de los casos se logró un diagnóstico histológico preoperatorio mediante punción endoscópica guiada por eco. En la mayoría de los pacientes el tumor exofítico era ligado con bandas elásticas y resecado con lazos de diatermia. Microscópicamente la resección endoscópica fue efectiva en 19 de los 20 pacientes, quedando un enfermo para resolución quirúrgica. No hubo complicaciones mayores (se necesitó hemostasis endoscópica en el 40% de los casos).

La anatomía patológica definitiva reveló en 12 casos tumor de células granulosa, en 6 leiomioma, un lipoma y un GIST. En 18 de los pacientes resecados endoscópicamente (18/19) la resección se catalogó como R0. Se operaron 2 pacientes (10%), uno por resección incompleta (el paciente con el GIST) y el otro en el que no fue posible la resección. El seguimiento a 12 meses no mostró evidencias de recaídas. Se concluye que la resección endoscópica de tumores submucosos benignos es efectiva y segura y que las posibilidades de lograr un R0 son altas en tumores menores de 4 cm.

Un estudio similar chino muestra la experiencia en la resección endoscópica de 64 leiomiomas valorados por ecoendoscopia y diagnosticados por punción guiada por ecoendoscopia.⁴¹ De éstos, 50 eran esofágicos, 12 gástricos y 2 duodenales. Como resultados se destaca que los 50 tumores esofágicos fueron resecados exitosamente con esta técnica al igual que la mayoría de las lesiones gastroduodenales. No se registraron perforaciones viscerales ni sangrados digestivos significativos.

No debe plantearse la enucleación de las lesiones cuando:

- leiomiomas grandes o circunferenciales.
- leiomiomas de la unión gastroesofágica.
- leiomiomatosis (es posible la enucleación múltiple, aunque no recomendada).
- leiomiosarcoma, GIST.

En estos casos está indicada una resección esofágica. El tipo de resección esofágica dependerá de varios factores que deben considerarse.

Entre estos factores hay que tener en cuenta:

- Topografía de la lesión y extensión en el órgano.
- Necesidad o no de realizar una toracotomía.
- Resección programada o de necesidad por imposibilidad de enucleación segura.

En estos pacientes debe analizarse además el órgano a utilizar para el reemplazo esofágico:

- Estómago entero.
- Tubo gástrico.
- Colon.

Generalmente para las lesiones de tercio medio y superior del esófago está indicada la realización de una esofagectomía casi total. Este procedimiento si se realiza en forma programada puede realizarse por **vía trans-hiatal**. Esto se justifica por varios motivos:

- Las lesiones estromales crecen desplazando las vísceras vecinas sin invadirlas en las primeras etapas.
- No hay necesidad en la mayoría de los casos de realizar vaciamientos ganglionares.
- Este abordaje es menos mórbido, sobre todo en pacientes añosos o con enfermedades intercurrentes.

De quedar dudas de la resecabilidad o ante la evidencia de adenopatías sospechosas, el abordaje planteable es la esofagectomía transtorácica, por triple abordaje o por técnica de Ivor-Lewis.

Para las lesiones del tercio inferior del esófago, el tipo de resección puede variar entre una esofagectomía limitada con gastrectomía polar superior o una esofagectomía casi total por vía transhiatal.

Respecto al órgano de reemplazo esofágico, la mayor parte de la literatura apoya el uso del estómago entero o preferentemente en forma de tubo gástrico confeccionado con la curvatura mayor. Esta literatura refiere preferentemente al tratamiento de tumores malignos.

Por otro lado, y basados sobre todo en la experiencia de algunos centros en el tratamiento con esofagectomía de la acalasia, se sugiere para la patología benigna la utilización del colon como órgano de reemplazo.

La esofagocoloplastia es un procedimiento técnicamente muy demandante y debe ser realizada por equipos entrenados en cirugía esofágica.

- Otras opciones terapéuticas en los tumores estromales esofágicos

Radioterapia

La radioterapia como tratamiento tanto neoadyuvante como adyuvante en forma general no ha arrojado buenos resultados en el tratamiento de los tumores estromales del tubo digestivo. Las referencias a esta modalidad terapéutica son prácticamente anecdóticas y de resultados inciertos.

Los obstáculos con los que se enfrenta la radioterapia externa para tratar estas lesiones son:

- Motilidad de los órganos intrabdominales.
- Necesidad de blancos amplios para R₀.
- Tolerancia limitada de las vísceras huecas.
- Efectos indeseables de alta morbilidad (enteritis rádica por ej.).
- Lesiones con radiosensibilidad limitada.

Por todos estos elementos la radioterapia externa prácticamente no tiene indicaciones en el tratamiento de los tumores estromales del tubo digestivo.

Quimioterapia

La mayoría de los autores está de acuerdo en afirmar que la quimioterapia sistémica convencional tiene malos resultados en el tratamiento de los tumores estromales. Por la heterogeneidad de las lesiones histológicas y porque generalmente las referencias son retrospectivas, es muy difícil evaluar la utilidad de esta terapia. Analizando entonces las referencias históricas se afirma que la respuesta generalmente es menor al 10%.⁴²

Terapia de Inhibición Molecular^{9 10 42 43}

El desarrollo de la pequeña molécula denominada STI571 (Signal Transduction Inhibitor 571, imatinib mesylate, Gleevec) constituye un hito clave en la historia de la quimioterapia moderna. El STI 571 es un agente dirigido específicamente a un blanco determinado y demostró una eficacia muy importante en el tratamiento tanto de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) como de los GIST.⁴⁴

Esta molécula es un inhibidor competitivo de cierto tipo de tirosin kinasas, entre ellas de las kinasas intracelulares ABL y la fusión proteica BCR-ABL presente en la LMC, de KIT, presente en los GIST y del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Esta acción (inhibición competitiva), es el efecto buscado para contrarrestar los efectos del defecto genético responsable de la neoplasia.

La utilización de esta droga en el tratamiento de los GIST es el primer ejemplo de la utilización de terapia sistémica específica para el manejo de tumores sólidos.

La acción específica consiste en competir con el ATP por sus sitios a nivel de la kinasa, previniendo la fosforilación de las mismas. Esta acción inhibe la cascada de señales intracelulares desde la proteína de membrana, dirigidas a favorecer el crecimiento e inhibir la apoptosis celular.

El primer paciente con GIST tratado con STI571 fue finlandés. Se trataba de un paciente con una enfermedad metastásica con CD117 positivo y una mutación del exón 11 en el gen c-KIT. Luego de

unas semanas de tratamiento el paciente mostró una mejoría objetiva que se mantuvo por lo menos por 18 meses.⁴⁵ La respuesta tumoral fue no solo documentada con RMN sino también mediante una disminución dramática de la actividad tumoral demostrada en el PET- scanner. Las biopsias repetidas de las lesiones demostraron que el tejido tumoral fue reemplazado por una degeneración mixoide y fibrosis a las 4 semanas.

Esta primera experiencia reportada, sumada a los buenos resultados en las pruebas preclínicas estimuló la utilización de la droga en pruebas clínicas a mayor escala.

En julio del 2000 se inició un estudio multicéntrico en fase II. En principio se trataron 36 pacientes con GIST irreseccable o metastático. El STI571 demostró eficacia y mínimos efectos colaterales, con una respuesta parcial en aproximadamente el 60% de los casos. Aunque no se demostraron respuestas completas, solo en 2 pacientes se demostró progresión de la enfermedad. Las

respuestas fueron objetivadas fundamentalmente con el PET scanner.⁴⁶

Este mismo estudio (Finlandia – EEUU) se extendió luego a 145 pacientes, y los resultados preliminares se presentaron en el plenario de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) en mayo del 2001. Las dosis de la droga oscilaron entre 400 y 600 mg día. El rango de respuesta parcial fue de 59% con solo un 13% de progresión de la enfermedad.

Un estudio diferente dirigido por la EORTC (Organización Europea para el estudio y tratamiento de los sarcomas óseos y de partes blandas) reportó datos similares al anterior. En 36 pacientes, se demostró una respuesta favorable en el 69%, con 11% de progresión de la enfermedad y 19% de pacientes con enfermedad estable.⁴⁷

Tabla 2. (DeMatteo R., Heinrich MC., El-Rifai WE., et al: Clinical Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: Before and after STI-571. Hum Pathol 2002; 33: 466-477.)⁴²

Response	U.S.-Finland Collaborative GIST Study Group (n =86)			EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (n = 36)*
	400 mg/day	600 mg/day	Total	
Partial response (%)	50	68	59	69t
Stable disease (%)	27	24	26	19
Progression (%)	21	5	13	11

*Dose ranged from 400 to 1000 mg/day. Includes partial or minor responses.

En ambos estudios mencionados alrededor del 90% de los pacientes sintomáticos tuvieron regresión de los síntomas en algún grado. En los dos trabajos se consideró como criterio de inclusión una histología compatible con GIST y CD117 positivo en la inmunohistoquímica.

Basados en todos estos datos preliminares, en febrero del 2002, la FDA aprobó el uso del STI571 para el tratamiento de los GIST recidivados y metastáticos.

En el momento actual los estudios apuntan a la utilización del STI571 como adyuvante en ca-

sos de GIST de alto grado. Como es sabido, en estos casos el índice de recidiva y metástasis metácronas es alto y se busca su disminución con la utilización de esta droga.

El Colegio Americano de Cirujanos está liderando actualmente un estudio clínico de fase II con el objetivo de verificar la eficacia del STI571 (400 mg día por un año) en pacientes con GIST resecaados de alto grado.⁴⁸

Los criterios de inclusión son:

- tumor de más de 10 cm.
- ruptura tumoral intraoperatoria.
- tumor multifocal.

La comparación en las respuestas se hará con controles históricos.

Un estudio de fase III del mismo grupo compara en forma randomizada a pacientes resecaados con tumores de alto y moderado grado.

El grupo de estudio recibe STI571 400 mg día por un año y el grupo control, placebo. Los pacientes del grupo placebo pasan a recibir el tratamiento si se comprueba recaída.

Por otro lado está en marcha un estudio en fase II que intenta testear el tratamiento “neoadyuvante” con STI571. El grupo de Radioterapia Oncológica en colaboración con el Colegio Americano de Radiología intenta demostrar la utilidad del STI571 en el preoperatorio de los pacientes con GIST primarios.⁵

Hasta la fecha, la utilización de la terapia sistémica en el tratamiento de los GIST, solo está aprobada para la enfermedad metastásica y recidivada. Su utilización en forma adyuvante o neoadyuvante solo se recomienda en el contexto de estudios clínicos.

Pronóstico y Seguimiento

Además del tipo histológico de lesión (GIST o lesión de origen muscular), los factores pronósticos principales son la topografía tumoral, el tamaño de las lesiones y el índice mitótico de las mismas.

El pronóstico en caso de leiomiomas o tumores neurogénicos tipo schwannomas es excelente, considerándose estas lesiones benignas.

Considerando a los GIST, otro factor analizado que juega un papel importante en el pronóstico de estos enfermos es el estatus oncológico al momento del diagnóstico y el tipo de resección quirúrgica realizada. En los tumores primarios sin evidencia de enfermedad sistémica, la resección R0 (sin tumor residual micro ni macroscópico) es un factor pronóstico independiente favorable.

De todos modos, la sobrevida en general para estos pacientes no es buena con un promedio a los 5 años del 56%. Tienen además estos tumores una alta tasa de recurrencia estando libres de enfermedad luego de un seguimiento prolongado solo un 10% de los pacientes

Se citan cifras de sobrevida de 30% al año en la era pre- STI571 versus 90% de sobrevida al año en la era post- STI571 para los pacientes con enfermedad metastásica.

En cuanto al seguimiento de estos pacientes se ha visto que el 40 – 60 % de las recurrencias se ve en los 2 primeros años. Por ello a pacientes en los cuales se realizó una resección R0, se debería hacer un control anual preferentemente con imagenología (TC o RMN).

Consideraciones Finales

Hemos analizado dos casos clínicos que ilustran los dos polos del espectro de la patología tumoral estromal del esófago.

Como pudimos apreciar durante el desarrollo del tema existen varios aspectos vinculados a los tumores estromales del esófago que merecen consideración.

Son tumores de relativa baja frecuencia, sobre todo si los comparamos con los tumores epiteliales de este órgano.

Por lejos, el leiomioma es el subtipo más frecuente.

La histología es bastante homogénea con los estudios anatómo patológicos convencionales, pero la inmunohistoquímica permite claramente diferenciar los diferentes subgrupos histológicos (GIST, leiomioma-leiomiosarcoma, schwannoma).

Los GIST son poco frecuentes en esta topografía pero su importancia radica en el potencial biológico incierto de estas lesiones.

Su forma de presentación clínica es inespecífica y se debe siempre recurrir a la paraclínica para lograr el diagnóstico.

La cirugía continúa siendo la herramienta terapéutica fundamental para las lesiones primarias resecables. La enucleación es sin duda el procedimiento de primera línea en los leiomiomas. La esofagectomía está indicada en los GIST.

Los GIST metastáticos cuentan con una terapia efectiva sistémica onco específica (STI571). Este es el único ejemplo hasta la fecha de este tipo de tratamiento para los tumores sólidos.

Pese a estas armas terapéuticas el pronóstico global dista de ser bueno.

La mayoría de las series muestra una supervivencia a 5 años que ronda el 50%.

Quedan aún puntos importantes por definir en el manejo de estas lesiones, fundamentalmente en lo que respecta al tratamiento adyuvante y neoadyuvante con STI571.

Agradecimientos

Al Prof. Luis Carriquiry de la Clínica Quirúrgica 2 del Hospital Maciel por habernos permitido utilizar un caso clínico suyo para ilustrar este trabajo (Caso N° 1).

Referencias bibliográficas

- (1) Suster Saul. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Semin Diagn Pathol*, 1996; 13(4); 297-313..
- (2) Fletcher CD, Berman J, Correless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: a consensus Approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-68.
- (3) Lee YTM: Leiomyosarcoma of the gastro-intestinal tract: general pattern of metastasis and recurrence. *Cancer Treat Rev*, 1983; 10:91-101.
- (4) Mazur MT, Clark HB: Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*, 1983; 7: 507-19.
- (5) Schaldenbrand JD, Appelman HD: Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinghausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum Pathol*, 1984; 15: 229-32.
- (6) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al: Gain-of-function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279:577-80.
- (7) Pithorecky I, Cheney R, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal Stromal Tumors: Current Diagnosis, Biological Behavior, and Management. *Ann Surg Oncol*, 2000; 7(9): 705-12.
- (8) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87: 278-81.
- (9) Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol* 2002; 3: 655-64.
- (10) DeMatteo R, Maki R, Antonescu C, Brennan M. Targeted Molecular Therapy for Cancer: The Application of STI571 to Gastrointestinal Stromal Tumor. *Curr Probl Surg*, 2003, 40 (3): 158.
- (11) DeMatteo RP, Lewis JJ, Jonathan J, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM et al. Two Hundred Gastrointestinal Stromal Tumors. Recurrence Patterns and Prognostic Factors for Survival. *Ann Surg* 2000; 231:51-5.
- (12) Goldblum JR. Gastrointestinal Stromal Tumors. A review of characteristics morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic features. *Am J Clin Pathol*. 2002 Jun; 117 (Suppl): S49-61.
- (13) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30:1213-20.
- (14) Orringer MB. Tumores del Esófago. In: Sabiston. Tratado de Patología Quirúrgica. 4º ed. New York: Mc Graw Hill, 1991. v 1 p 779.
- (15) Xu GO, Zhang BL, Li YM, Chen LH, Ji F, Chen W et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasonography for gastrointestinal leiomyoma. *World J Gastroenterol*. 2003 Sep; 9 (9): 2088-91.
- (16) Nguyen V, Taylor A. Gastrointestinal Stromal Tumors, Leiomyoma- Leiomyosarcoma. eMedicine Specialties> Radiology>Gastrointestinal e Medicine World Medical Library. <http://www.emedicine.com/radio/topic388.htm>
- (17) Martínez I, Alvarez J, Sgarbi N: Tumores Estromales del Tracto Digestivo (GIST). *Clin Radiol*. 2004; 59 (6): 487-98.
- (18) Sandrasegaran K, Rajes A, Lall C, Gomez CA, Lappas JC, Maglente DD. Gastrointestinal Stromal Tumours: CT and MRI findings. *Eur Radiol*, 2005; 15 (2): 254-62.
- (19) Lau S, Tam KF, Kam CK, Lui CY, Siu CW, Lam HS, et al. Imaging of Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST). *Clin Radiol*. 2004; 59 (6): 487-98.

- (20) Van den Abbeele AD, Badawi RD. Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumours (GISTs). *Eur J Cancer*. 2002 Sep; 38 (Suppl 5): s 60-5.
- (21) Stelow EB; Stanley MW, Mallery S, Lai R, Linzie BM, Bardales RH. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration findings of gastrointestinal leiomyoma and gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol*. 2003 May; 119 (5): 703-8.
- (22) Gosst D, Fourquier P. Exeres thoracoscopique des tumeurs bénignes intraparietales de l'oesophage. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 215.
- (23) Koide N, Kishimoto K, Komatsu O, Yoshizawa A, Sugiyama A, Miyagawa S. Thoracoscopic enucleation of esophageal stromal tumor. *Dis Esophagus*. 2004; 17 (1): 104-8.
- (24) Bonavina L, Segalin A, Rosati R, Pavanello M, Paracchia A. Surgical therapy of esophageal leiomyoma. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 257-62.
- (25) Kinney T, Waxman I. Treatment of benign esophageal tumors by endoscopic techniques. *Semina Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Jan; 15 (1): 27-34.
- (26) Wehrmann T, Martchenko K, Nakamura M, Riphaut A, Stergiou N. Endoscopic resection of submucosal esophageal tumors: a prospective case series. *Endoscopy*. 2004 Sep; 36 (9): 802-7.
- (27) Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Br J Surg* 2003; 90:1178-86.
- (28) Mutrie CJ, Donahue DM, Wain JC, Wright CD, Gaissert HA, Grillo HC, et al. Esophageal leiomyoma: a 40-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2005 Apr; 79(4):1122-5.
- (29) Estapé G: Tumores Benignos del esófago. In: Estapé G, Taruselli R. *Estenosis Esofágicas del Adulto*. Montevideo: Academia Nacional de Medicina, 2000: cap 22 p 135-9.
- (30) De Silva CM, Reid R. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST).c-Kit Mutations, CD117 Expression, Differential Diagnosis, and Targeted Cancer Therapy with Imatinib. *Path Onc Res* 2003; 9 (1): 13-19.
- (31) Lee JR, Joschi V, Griffin JW Jr, Lasota J, Miettinen M. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 979-87.
- (32) Miettinen M., El-Rifai W, Hlsobin L, Lasota J. Evaluation of Malignancy and Prognosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review. *Hum. Pathol*. 2002; 33(5):478-83.
- (33) Ormaechea E. Tumores Malignos no Epiteliales del Esófago. In: Estapé G, Taruselli R. *Estenosis Esofágicas del Adulto*. Montevideo: Academia Nacional de Medicina 2000. cap 24 p 157-9.
- (34) Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Br J Surg* 2003; 90:1178-86.
- (35) Graadt van Roggen JF, van Velthuysen MLF, Hogendoorn PCW. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2001; 54: 96-102.
- (36) Langer C, Gunawan B, Schüller P, Huber W, Füzesi L, Becker H. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2003; 90: 332-9.
- (37) Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru y Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer*. 1992, 69:947-55.
- (38) Filartiga A., Wattiez CR., Giménez A, Lemir P. Leiomiomasarcoma de esófago. *Cir Uruguay* 1997; 67:250-4.
- (39) Levine MS. Bening tumors of the esophagus: radiologic evaluation. *Semin Thorac Cardiovas Surg*. 2003 Jan; 15(1):9-19.
- (40) Fernández W, Fernández G. Ecoendoscopia del esófago. In: Estapé G, Taruselli, R. *Estenosis Esofágicas del Adulto*. Montevideo: Academia Nacional de Medicina, 2000. cap 5 p 35.
- (41) Sun S, Jin Y, Chang G, Wang C, Li X, Wang Z. Endoscopic band ligation without electrosurgery: a new technique for excision of small upper-GI leiomyoma. *Gastrointest Endosc*. 2004 Aug; 60(2):218-22.
- (42) Dematteo R, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: Before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466-77.
- (43) von Mehren M. Targeted Therapy With Imatinib: Hits and Misses? *J Clin Oncol*, 2005; 23(1):8-10.
- (44) Bono P, Krause A, von Mehren M, Heinrich MC, Blanke CD, Dimitrijevic S. KIT ligand levels in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib. *Blood*. 2004 Apr 15; 103(8):2929-35.
- (45) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D et al: Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl j Med* 344:1052-6.
- (46) Van den Abbeele, GIST Collaborative Pet Study Group. F18FDG PET provides early evidence of biological response to STI 571 in patients with malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST). *ASCO Proc* 2001, 20:144
- (47) van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, et al Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase study. *Lancet*. 2001, oct 27; 358 (9192): 1421-3.
- (48) Nunobe S, Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, Kosuge T, Surgery including liver resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors or gastrointestinal leiomyosarcomas. *Jpn J Clin Oncol*, 2005; 35 (6): 338-41.
<http://lljco.oxfordjournals.org/egi/reprint/35/6/338.pdf>