

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA A LOS DOS AÑOS EN PACIENTES
CON TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL LOCALIZADOS TRATADOS
CON RESECCION QUIRURGICA. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DOCTOR
HERIBERTO PIETER. JUNIO, 2015 - 2018.



Tesis de posgrado para optar por el título de magister en: **ONCOLOGÍA CLÍNICA**

Sustentantes:

Dra. Lisbette Breggete Balbuena Ciprián

Asesores:

Dra. Ángela Grano de Oro (clínico)

Dr. William Duke (Metodológico)

Los conceptos emitidos en el presente
anteproyecto de tesis de grado son de la
exclusiva responsabilidad de la sustentante
del mismo.

Distrito Nacional: 2021

CONTENIDO

Agradecimiento	
Dedicatoria	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	1
I.1. Antecedentes	2
I.2. Justificación	4
II. Planteamiento del problema	6
III. Objetivos	8
III.1. General	8
III.2. Específicos	8
IV. Marco teórico	9
IV.1. Tumor del estroma gastrointestinal	9
IV.1.1. Historia	9
IV.1.2. Definición	10
IV.1.3. Etiología	12
IV.1.4. Clasificación	13
IV.1.5. Histopatología	15
IV.1.6. Biología molecular	18
IV.1.7. Epidemiología	23
IV.1.8. Factores pronósticos	24
IV.1.9. Manifestaciones clínicas	33
IV.1.10. Diagnóstico	36
IV.1.11. Diagnóstico diferencial	42
IV.1.12. Tratamiento	45
IV.1.13. Evolución y supervivencia	68
IV.1.14. Seguimiento	71
V. Hipótesis	73
VI. Operacionalización de las variables	74

VII. Material y métodos	76
VII.1. Tipo de estudio	76
VII.2. Área de estudio	76
VII.3. Universo	76
VII.4. Muestra	77
VII.5. Criterio	77
VII.5.1. De inclusión	77
VII.5.2. De exclusión	77
VII. 6. Instrumento de recolección de datos	77
VII. 7. Procedimiento	77
VII.8. Tabulación	78
VII.9. Análisis	78
VII.10. Consideraciones éticas	78
VIII. Resultados	79
VIII.1. Discusión	82
VIII.2. Conclusión	87
VIII.3. Recomendaciones	88
IX. Referencias	89
X. Anexos	100
X.1. Instrumento de recolección de datos	102
X.2. Evaluación	104

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la dicha de cumplir todos mis sueños y proyectos, por guiarme hacia el camino en el que estoy ahora, por darme la fortaleza, para seguir y llegar hasta este tan anhelado final, a el todo el mérito de este logro. A mi familia por creer en mi e inculcarme desde siempre que todo es posible, que no hay metas imposibles, y que con esfuerzo y sacrificio cualquier sueño, cualquier objetivo es posible si así lo crees.

La sustentante

DEDICATORIA

A Dios:

A él la gloria de este merito, le agradezco sobre todas las cosas, porque ha sido grandemente misericordioso y bueno conmigo, me ha dado una vida de aprendizaje y fortaleza, que hoy día agradezco, ya que me convirtieron en el ser humano que soy ahora. Le doy gracias a Dios porque con esta tesis termina esta prueba en victoria, gracias a la fortaleza que me dio durante estos años, la perseverancia, y por hacerme sentir su hija amada cada día de mi vida.

A mi familia:

Por creer en mí, por el apoyo brindado, por forjar en mí el deseo de hacer las cosas bien, de no rendirme, de luchar, y de no tener miedo a proponerme lo que sea, por enseñarme que el trabajo duro trae consigo gratas recompensas como estas. A ellos gracias por todo lo que hacen para que yo pueda cumplir todas mis metas. A mi novio, con el todo fue mucho mas llevadero.

A mi asesor metodológico:

Por la dedicación y la paciencia que tuvo en todo el proceso para que yo pudiera salir adelante con la tesis, en momentos de mucho stress, a el gracias por la entrega.

A mi asesores clínicos:

Por la buena disposición de querer ayudar siempre, por formar parte del proceso, desde la elección del tema hasta el final y por el tiempo dedicado a este trabajo.

La Sustentante

RESUMEN

Los GIST son tumores raros, se definieron realmente como enfermedad en la década de 1990, Se ha propuesto un vínculo entre estos tumores y las células intersticiales de Cajal, que son como marcapasos de la motilidad gastrointestinal. Aproximadamente el 75 por ciento de los GIST tienen mutaciones activadoras en el gen KIT y patogenéticamente pueden presentar mutaciones PDGFRA, Desde el punto de vista clínico, la cirugía es el tratamiento principal cuando los GIST están localizados, la resección completa es posible en la mayoría de los GIST, pero solo aproximadamente la mitad permanece libre de recurrencia durante cinco o más años con cirugía sola, la terapia adyuvante se utiliza según el riesgo de recaída que tenga el paciente. Los Inhibidores tirosina Kinasa (TKI) son principalmente los fármacos capaces de retrasar la recaída, Siendo el Imatinib el primero de ellos en estudiarse y aprobarse en pacientes con GIST de alto riesgo de recurrencia en el contexto adyuvante, así como en pacientes metastásicos. el pronóstico de la enfermedad depende del tamaño y la tasa mitótica, el sitio del tumor (intestino delgado peor que el estómago y la integridad de la resección, en los casos de GIST resecables, las tasas acumulativas de supervivencia específicas de la enfermedad a cinco años para los GIST clasificados como de nivel de riesgo I a IV fueron 100, 96, 67 y 25 por ciento, respectivamente.

Palabra clave: Supervivencia libre de recurrencia, tumor del estroma gastrointestinal

ABSTRACT

GISTs are rare tumors, actually defined as a disease in the 1990s. A link has been proposed between these tumors and interstitial cells of Cajal, which are like pacemakers of gastrointestinal motility. Approximately 75 percent of GISTs have activating mutations in the KIT gene and pathogenetically may have PDGFRA mutations, Clinically, surgery is the main treatment when GISTs are localized, complete resection is possible in most GISTs, but only about half remain free of recurrence for five or more years with surgery alone, adjuvant therapy is used depending on the patient's risk of relapse. Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) are the main drugs capable of delaying relapse, Imatinib being the first of these to be studied and approved in patients with GIST at high risk of recurrence in the adjuvant setting, as well as in metastatic patients. Disease prognosis depends on size and mitotic rate, tumor site (small intestine worse than stomach and completeness of resection, in cases of resectable GIST, the cumulative five-year disease-specific survival rates for GIST classified as risk level I to IV were 100, 96, 67 and 25 percent, respectively.

Key Word: Recurrence-free survival, gastrointestinal stromal tumor.

I. INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mesenquimatosas que afectan el tracto gastrointestinal se dividen ampliamente en dos grupos grandes grupos, un grupo minoritario que está compuesto por un espectro de tumores que son idénticos a los que podrían surgir en los tejidos blandos en el resto del cuerpo, como lipomas, liposarcomas, leiomiomas, leiomiomas verdaderos, tumores desmoides, schwannomas y tumores periféricos de la vaina nerviosa, y un grupo más común que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST).¹

Los GIST son tumores raros, se definieron realmente como enfermedad en la década de 1990, después de haber sido clasificados como neoplasias de tejido blando sarcomatosas durante décadas. Se ha propuesto un vínculo entre estos tumores y las células intersticiales de Cajal, que son como marcapasos de la motilidad gastrointestinal los cuales proporcionan una interfaz entre estimulación nerviosa autónoma y la capa muscular de la pared gastrointestinal, esto debido a que los GIST expresan la proteína KIT y dos tercios de los GIST también expresan CD34 similar a las células intersticiales de Cajal.² Se supone que los GIST se originan a partir de células madre intersticiales de Cajal positivas para CD34 dentro de la pared del intestino y se diferencian hacia el fenotipo de células marcapasos.

Molecularmente, los GIST se han convertido en un grupo relativamente heterogéneo y grupo complejo de lesiones. En aproximadamente el 80-90 por ciento de los GIST se pueden encontrar mutaciones de ganancia de función de los oncogenes ubicados en el cromosoma 4 (4q12) que codifican el receptor tirosina quinasas KIT y PDGFRA³ patogenéticamente, son los impulsores de la enfermedad.

Desde el punto de vista clínico, la cirugía es el tratamiento principal cuando los GIST están localizados, la resección completa es posible en la mayoría de los GIST, pero solo aproximadamente la mitad permanece libre de recurrencia durante cinco o más años con cirugía sola, la terapia adyuvante se utiliza según el riesgo de recaída que tenga el paciente. Los Inhibidores tirosina Kinasa (TKI) son

principalmente los fármacos capaces de retrasar la recaída, Siendo el Imatinib el primero de ellos en estudiarse y aprobarse en pacientes con GIST de alto riesgo de recurrencia en el contexto adyuvante, así como en pacientes metastásicos.⁴

I.1. Antecedentes

Lin JX, Chen QF et al, publicaron en el año 2017 un ensayo realizado en china.⁵ donde 234 pacientes con GIST localizados de riesgo intermedio o alto, calificados por el esquema modificado de clasificación de riesgos del Instituto Nacional de Salud (NIH) se sometieron a resección R0 y fueron tratados con Imatinib adyuvante, en periodos de 1 año, 1 a 3 años, 3 a 5 años y un grupo de más de 5 años. Se analizó el efecto de la duración de la medicación en los resultados a largo plazo.

La tasa de supervivencia libre de recurrencia (RFS) a 5 años y la tasa de supervivencia global (SG) a 5 años en todo el grupo fueron 76,2 y 83,4 por ciento, respectivamente. Los resultados a largo plazo del paciente mejoraron significativamente proporcional a la duración del tratamiento adyuvante con valor estadísticamente significativo ($P < 0.05$). La tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 5 años del grupo de más de 5 años fue de 93.3 por ciento versus 71.8 por ciento en el grupo que solo recibió de 1 a 3 años, esto se tradujo de igual forma en mejores tasas de supervivencia Global a 5 años 97.4 por ciento versus 82.3 por ciento ($P < 0.001$).

Si bien es cierto que tanto los pacientes de moderado como de alto riesgo se beneficiaron de la adyuvancia con Imatinib, en pacientes de alto riesgo, las tasas de supervivencia libre de recurrencia a 5 años del grupo los de alto riesgo fue más prolongado, en el grupo de 1 a 3 años, grupo de 3 a 5 años y más de 5 años grupo fueron 36.5, 68.7, 71.2 y 90.8 por ciento, respectivamente, y de igual manera en las tasas de supervivencia Global a 5 años fueron 36.7, 76.6, 84.0 y 97.4 por ciento respectivamente ($P < 0.001$).

En el año 2016, Joensuu H, Eriksson M, et al, publicaron en el *Journal of clinical oncology*, en Estados Unidos,⁶ RFS y supervivencia global en 400 pacientes con

GIST extirpado macroscópicamente, de alto riesgo de recurrencia según los criterios modificados del Instituto Nacional de Salud a los cuales se les administro Imatinib adyuvante durante 1 o 3 años.

Las tasas de supervivencia libre de recurrencia a 5 años fueron del 71,1 por ciento y 52.3 por ciento para los que recibieron 3 años y 1 año adyuvancia, respectivamente, con una disminución del riesgo de recurrencia de 30 por ciento (HR, 0.60) con un valor de (P <0.001).

La supervivencia general favoreció al grupo de 3 años en comparación con el grupo de 1 año en la población intención a tratar en el que la supervivencia a 5 años fue del 91,9 por ciento frente al 85,3 por ciento con una disminución del riesgo de muerte de 30 por ciento (HR, 0,60) con una (P <0.036).

Casali PG, et al publicaron en el año 2015 en el *Journal of Clinical Oncology* de Estados Unidos⁷ un ensayo aleatorizado de Imatinib adyuvante versus ningún tratamiento adicional después de una cirugía R0-R1 en 908 pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST) localizado, de alto o intermedio riesgo. Se valoró la supervivencia libre de recurrencia (RFS), la cual fue 84 por ciento versus 66 por ciento a los 3 años y 69 por ciento versus 63 por ciento a los 5 años con un valor de P <.001, estadísticamente significativo.

Se realizó una revisión de la literatura en el 2015 por Giulio Belfiori et al en pacientes tratados en un hospital italiano,⁸ respecto al riesgo de recurrencia de los pacientes con GIST sometidos resección R0 y ningún otro tipo de tratamiento utilizando los criterios pronósticos de tres nomogramas diferentes: el del Instituto Nacional de Salud (NIH), los criterios del Instituto de las Fuerzas Americanas de Patología (AFIP) y el Nomograma del *Memorial Sloan Kettering Cáncer Center* (MSKCC).

Se revisaron retrospectivamente todos los datos sobre 37 GIST, que se sometieron a resección quirúrgica entre 1996 y 2011, obteniéndose una población mixta dentro de los cuales el 45 por ciento de los pacientes enrolados eran de alto riesgo, la probabilidad de recaída después de la cirugía radical fue del 7,9 por ciento a los 2 años y del 13,3 por ciento a los 5 años, y todas las recaídas ocurrieron en pacientes clasificados como alto riesgo

I.2. Justificación:

En el pasado se pensaba que algunos GIST eran benignos debido a sus características histopatológicas particularmente blandas, ahora está claro que aproximadamente el 80 por ciento de estos, tienen mutaciones del gen KIT que conducen a la activación constitutiva del receptor KIT, se observan tanto en casos esporádicos como hereditarios y esto a su vez le confiere a prácticamente a todos los GIST potencial maligno, representado en la capacidad de recidiva, invadir órganos adyacentes y hacer metástasis a distancia, incluso en pacientes con enfermedad localizada después de ser sometidos a cirugías potencialmente curativas.

Los datos preclínicos sugieren que el uso de los Inhibidores Tirosina Kinasa como el Imatinib que es específico para el dominio C-kit y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP-R) no es curativo, sin embargo, que induce la inactividad celular, aunque no la muerte.⁹

En vista del papel tan importante que juega el protooncogén KIT en la tumorigénesis, inicialmente se realizaron ensayos clínicos en pacientes con enfermedad avanzada, irreseccable o metastásica donde se demostró la eficacia del imatinib como inhibidor tirosina Kinasa del C-kit y posteriormente se despertó el interés de su utilidad en el entorno preoperatorio como terapia de inducción para pacientes con tumores resecables, no resecables o limítrofes y como tratamiento adyuvante después de la resección

No está claro qué límite para la recurrencia de la enfermedad debe usarse al seleccionar pacientes para imatinib y por esta razón cada caso debe evaluarse equilibrando la probabilidad estimada de recurrencia de la enfermedad con los riesgos de la terapia, sin embargo, algunos ensayos han reportado que el beneficio absoluto es mayor en aquellos con enfermedad de alto riesgo de recurrencia después de la resección completa de un tumor GIST primario.

Al menos tres ensayos de fase III han evaluado el beneficio de Imatinib adyuvante en la disminución del riesgo de recurrencia, El ensayo de la *American College of Surgeons Grupo de oncología (ACOSOG Z9001)*⁴ que incluyó 713 adultos con un GIST gastrointestinal primario completamente resecado de al

menos 3 cm de diámetro máximo e inmunohistoquímica positivo para la proteína KIT, reportó una tasa de supervivencia libre de recurrencia a un año fue de 98 versus 83 por ciento, a favor de imatinib adyuvante, con un *Hazard Ratio* (HR) de 0.35, el beneficio absoluto fue mayor en aquellos con enfermedad de alto riesgo con una tasa de recaída 47 versus 19 por ciento para placebo e imatinib respectivamente.

El ensayo del *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC 62024)⁷ asignó al azar a 908 pacientes con GIST de riesgo intermedio o alto a imatinib adyuvante versus placebo resultando en una supervivencia libre de falla a cinco años fue del 87 por ciento en el brazo de imatinib en comparación con el 84 por ciento en el brazo de control con una disminución de riesgo de falla de 21% (HR 0.79), la supervivencia libre de recurrencia a tres años fue 84 versus 66 por ciento.

El ensayo del *Scandinavian Sarcoma Group* (SSG) XVIII¹⁰ comparo 36 meses frente a 12 meses de imatinib adyuvante en 400 pacientes con GIST de alto riesgo resecao. En una mediana de seguimiento de 54 meses, el tratamiento prolongado se asoció con una mejora significativa en la supervivencia libre de recurrencia de 66 por ciento a cinco años versus 48 por ciento, con una disminución del riesgo de recurrencia de 54 por ciento (HR 0.46).

Este último ensayo además demostró beneficios en supervivencia global de 92 versus 82 por ciento, a favor del Imatinib con una disminución del riesgo de muerte de 55 por ciento (HR 0,45). Los beneficios persistieron en un informe posterior con un seguimiento medio más largo de 90 meses; los pacientes asignados a tres años de Imatinib continuaron teniendo una supervivencia libre de recurrencia significativamente mayor 71 versus 52 por ciento y supervivencia general (92 versus 85 por ciento).

De esta manera quedo demostrado que el beneficio en supervivencia libre de recurrencia que otorga la adyuvancia con Imatinib pudiera traducirse en beneficios de supervivencia global en los pacientes con GIST de alto riesgo tratados con Imatinib adyuvante.

El ensayo *PERSIST-5*¹¹ fase dos estudió cinco años de Imatinib adyuvante en GIST resecado de alto riesgo, todos los pacientes recibieron imatinib 400 mg diarios durante cinco años o hasta una recaída, progresión o intolerancia. Entre los 91 pacientes inscritos, la mediana de la duración del tratamiento fue de 55,1 meses. La estimación de cinco años de RFS fue del 90 por ciento, mientras que la tasa de supervivencia general a los cinco años fue del 95 por ciento.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Atendiendo a la evidencia obtenida en ensayos clínicos, la cirugía es curativa solo en aproximadamente el 70 por ciento de pacientes con un GIST localizados de al menos 3 cm de tamaño, es por esta razón que en la actualidad las clasificaciones de consenso se han centrado en estratificar estos tumores de acuerdo al riesgo relativo de recurrencia metástasis.¹²

Para tales fines se han propuesto varios modelos de pronóstico basados en el sitio, el tamaño, el índice mitótico y la presencia de ruptura tumoral (ya sea espontáneamente o durante la cirugía) para delinear mejor los grupos de pronóstico, o, como alternativa otros han cuantificado el riesgo de recurrencia de la enfermedad después de la resección completa como una variable continua mediante el uso de un nomograma de GIST que incluye el sitio de la enfermedad.¹³

Establecer una estimación del riesgo de recurrencia después de la resección de un GIST es de suma importancia para seleccionar pacientes que posiblemente podrían beneficiarse del Inhibidores Tirosin Kinasa en el entorno adyuvante, independientemente de la herramienta utilizada para la estratificación del riesgo, se reserva el imatinib adyuvante para aquellos pacientes que cumplen con los criterios de «alto riesgo» y que tienen un riesgo estimado de recurrencia de 30 a 50 por ciento.

Se ha demostrado que las tasas de recurrencia de la enfermedad aumentan luego de suspender el imatinib adyuvante, como por ejemplo el ensayo *Scandinavian Sarcoma XVIII/ Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie trial*

(SSG XVIII/AIO)¹⁰ en el que los pacientes fueron asignados al azar a uno versus tres años de imatinib adyuvante, las tasas de recurrencia de la enfermedad aumentaron de manera similar en ambos grupos dentro de los 6 a 12 meses de suspender el imatinib adyuvante.

Por otra parte, este mismo estudio demostró que el grupo que utilizó 3 años del fármaco obtuvo beneficios de supervivencia global, lo que sugiere que el retraso en la progresión conduce a un beneficio en supervivencia Global y por tanto a un aumento real en la curación.

En el contexto de GIST metastásicos o inoperable pesar de la alta eficacia de Imatinib, la mayoría de los pacientes que responden inicialmente eventualmente adquieren resistencia a través de mutaciones adicionales en KIT, se ha evidenciado que la mediana del tiempo hasta la progresión es de aproximadamente dos a tres años.

Estimar sobrevida libre de recurrencia permite evaluar además la eficacia del imatinib en los GIST de alto riesgo reseccionado y nos ayuda a validar y medir los beneficios reales de la terapia en la población que acude a este centro y compararlo con los riesgos del uso de la misma.

Dada la relevancia de este tema, me planteo la siguiente interrogante: ¿Cuál es la supervivencia libre de recurrencia a los dos años en pacientes con GIST de alto riesgo tratados con resección R0 en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter Junio 2015 - 2018?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Determinar la supervivencia libre de recurrencia a los dos años en los pacientes con Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) tratados con resección Quirúrgica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. Junio 2015- 2018.

III.2. Específicos:

Determinar la supervivencia libre de recurrencia a los dos años según:

1. Sexo
2. Edad
3. Tamaño del tumor
4. Lugar de origen
5. Numero de mitosis por 50 campos de alta frecuencia.
6. Presencia de ruptura tumoral.
7. Tipo de resección quirúrgica.
8. Tratamiento adyuvante con Imatinib.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1 Tumor del estroma gastrointestinal

IV.1.1. Historia

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son tumores mesenquimales específicos del tracto gastrointestinal que pueden ocurrir en toda la longitud del mismo, desde el esófago hasta el ano y, a veces, incluso en el epiplón y el mesenterio adyacentes pero separados del estómago y los intestinos. Estos tumores representan un amplio espectro clínico, desde nódulos benignos, pequeños, detectados incidentalmente hasta Tumores con características macroscópicas francamente malignos.¹⁴

Históricamente, estas lesiones se clasificaron como leiomiomas o leiomiosarcomas porque cuando se examinaban con microscopía óptica poseían características de músculo liso. No es hasta la década de 1970, cuando la microscopía electrónica encontró poca evidencia del origen del músculo liso de estos tumores y en la década de 1980, con el advenimiento de la inmunohistoquímica, se demostró que estos tumores no tenían características inmunofenotípicas de las células del músculo liso sino más bien expresaban antígenos relacionados con las células de la cresta neural.

En el 1960 Stout¹⁵ propuso el término leiomioblastoma para las lesiones gastrointestinales que tenían un aspecto de células redondas o epiteloide y sugirió que estas se derivaban de una célula muscular lisa inmadura. Lamentablemente, el primer término implicaba poco sobre el comportamiento biológico, haciéndolo difícil de interpretar con el tiempo, el término leiomioma epiteloide y leiomiosarcoma epiteloide suplantó el término leiomioblastoma no solo para tales lesiones en el tracto gastrointestinal sino también para lesiones análogas en tejidos blandos.

Mazur y Clark en 1983, y Schaldenbrand y Appleman en 1984, fueron los primeros en describir los «tumores del estroma» como una entidad separada,¹⁸ ellos encontraron que los tumores mesenquimales gastrointestinales del estómago, anteriormente definido como leiomiomas, carecían de características

inmunohistoquímicas de células de Schwann (proteína S100 negativa) y además no tenía características estructurales de células musculares lisas, por lo tanto, decidieron utilizar la designación neutral «tumores del estroma gástrico», que posteriormente se ha aplicado a otros tumores con características similares en otras partes del tracto digestivo, por ejemplo en los intestinos.

En la actualidad «GIST» que significa tumor del estroma gastrointestinal, se ha convertido en el término ampliamente utilizado específico para tumores del tracto gastrointestinal y esto se debe a que la mayoría de todos los tumores mesenquimales de este (excepto el esófago) son GIST.

De acuerdo con el trabajo de Kindblom y colaboradores, reportado en 1998,¹⁷ la célula de origen real de los GIST es una célula madre mesenquimatosa pluripotencial programada para diferenciarse en la célula intersticial de Cajal. Estas células son consideradas marcapasos gastrointestinales que se encuentran en la muscularis propia y alrededor del plexo mientérico y son en gran parte responsables de iniciar y coordinar la motilidad gastrointestinal. Este hallazgo llevó a Kindblom sugerir el término tumores de células marcapasos gastrointestinales.

Con el advenimiento de la inmunohistoquímica, microscopía electrónica y biología molecular se ha permitido reclasificar a estos tumores como una entidad clínico-patológica propia caracterizada inmunohistoquímicamente y a diferencia de otros tumores de origen muscular liso y neural, por expresar en el 95 por ciento de los casos el receptor de membrana para el factor derivado de *stem cells* con actividad sobre el receptor tirosina-quinasa conocido como CD117 o c-KIT.

IV.1.2. Definición

Actualmente los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) se definen morfológicamente como células fusiformes celulares, epitelioides u ocasionalmente tumores mesenquimales pleomórficos del tubo digestivo que expresan mediante inmunohistoquímica la proteína KIT (CD117). La mayoría de los tumores mesenquimales gastrointestinales son GIST y son fuertes y casi uniformemente KIT positivo.

Relativamente pocos otros tumores también pueden ser KIT positivos, como melanoma metastásico, angiosarcoma, pulmonar carcinoma de células pequeñas, sarcoma de Ewing, algunos otros carcinomas, mastocitomas y seminomas, y esta rara vez entran en el diagnóstico diferencial de GIST por sus características morfológicas distintas.

Esta definición excluye específicamente a los tumores gastrointestinales verdaderos del músculo liso como leiomiomas y leiomiosarcomas, schwannomas y neurofibromas. Estos tumores mesenquimales indiferenciados típicamente carecen de todos los otros marcadores de tipo celular empleados en el diagnóstico diferencial de GIST (CD34, actina del músculo liso, desmina y proteína S100).

Los GIST de pequeño tamaño que aparecen de manera incidental tienen un comportamiento clínico invariablemente benigno, probablemente debido a que son tumores que muestran bajo frecuencia mitótica (cinco o menos mitosis por 50 campos de alto poder) y a que su extirpación completa es fácil. No obstante, hay un definido porcentaje limitado de tumores mitóticamente inactivos que posteriormente hacen metástasis, enfatizando el hecho de que el bajo conteo mitótico no descarta un comportamiento maligno.

A principios de la década de 1990, se hizo evidente que los GIST representan una entidad distinta de otros tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal. Se encontró incluso que hasta dos tercios de los GIST eran inmunopositivos para CD34, sin embargo, CD34 no fue selectivo ni específico para GIST.

Posteriormente se logró un avance significativo con la identificación de la expresión casi universal del antígeno CD117 por los GIST,¹ mientras que los leiomiosarcomas, leiomiomas y otros tumores de células fusiformes del tracto gastrointestinal son típicamente negativos para CD117. El antígeno CD117 es sinónimo de la presencia del receptor tirosina Kinasa KIT transmembrana, el producto del protooncogen KIT (el homólogo humano del oncogén viral v-KIT, y por lo tanto, a veces denominado c-KIT).

IV.1.3. Etiología

Los GIST son los tumores mesenquimales más comunes del tracto gastrointestinal, que pueden estar formados por células fusiformes o ser neoplasias epitelioides primarias en el tracto gastrointestinal, epiplón y mesenterio y KIT (CD117) Positivas.

Se estima provienen de las células intersticiales de Cajal (ICC), a veces denominadas células marcapasos gastrointestinales, estas forman la interfaz entre la inervación autónoma de la pared intestinal y el músculo liso y tienen las características inmunofenotípicas y ultraestructurales del músculo liso y la diferenciación neuronal que sirven para regular el peristaltismo.

El apoyo del origen de los GIST a partir de las ICC, se debe a que los tumores resecados se han acompañado de hiperplasia difusa de ICC en la pared intestinal adyacente (plexo de Auerbach) en varias familias con GIST familiar. Se cree que estas lesiones representan lesiones precursoras de GIST en estos pacientes. La hiperplasia difusa de las ICC también puede representar una lesión precursora de GIST esporádico, y en estos casos, deben distinguirse de la hiperplasia ICC sindrómica asociada con síndromes hereditarios de GIST.

Sin embargo, es curioso de que los GIST primarios también puedan surgir fuera del tracto gastrointestinal, como en el epiplón y el mesenterio, o incluso en el retroperitoneo, denominados tumores del estroma extragastrointestinal (EGIST), Estos tumores son fenotípicamente idénticos a los GIST verdaderos de origen gastrointestinal. Este hallazgo aparentemente contradice la hipótesis de que los GIST surgen de los ICC dentro de la pared intestinal, no obstante, se cree que estos tumores surgen de los ICC que se dispersaron accidentalmente durante la embriogénesis.¹⁸

El perfil inmunocitoquímico que caracteriza a los GIST empezó a ser descrito con positividad prácticamente sólo para la vimentina. En los años 80 se verificó que el anticuerpo anti-CD 34 era marcador en un gran porcentaje de estos tumores (cerca del 70 por ciento). Posteriormente se verificó también positividad para otros anticuerpos como para la actina (20-30 por ciento), para la proteína S100 (10 por ciento) y menos del 5 por ciento para la desmina. Finalmente, al final

de los años 90, con el uso del CD 117 (C-kit), se obtuvo un marcador que es positivo en más del 90 por ciento de los casos, siendo casi condición *sine qua non* para el diagnóstico de los mismos

La proteína KIT (o CD 117) es un receptor transmembrana tirosina kinasa tipo III cuyo ligando es un factor celular expresado por los mastocitos, órganos hematopoyéticos, melanocitos, células germinativas, epitelio del ducto mamario, angiosarcomas, melanomas y seminomas. La proteína KIT aparece mutada en 90 por ciento de los GIST,¹⁹ para los restantes casos que no expresan la mutación en la proteína KIT, es posible buscar la expresión de una mutación en el factor de crecimiento alfa derivado de las plaquetas (PDGFRA), descrito en 2003.

Las células intersticiales de cajal parecen ser la única célula en el intestino que expresan por inmunohistoquímica, Kit (+) CD34 (+) Vim (+) Atendiendo a la ubicación en la pared intestinal de sus aparentes células de origen, los GIST que surgen en el tracto gastrointestinal se encuentran típicamente en una ubicación subepitelial. A medida que crecen, los tumores más grandes pueden causar ulceración epitelial.²⁰

IV.1.4. Clasificación

Además de sus tipos histopatológicos y la gradación que reciben a la evaluación con el microscopio, los GIST pueden clasificarse en dos grandes grupos atendiendo a su asociación a síndromes familiares y ciertas mutaciones genéticas en esporádicos y los familiares, siendo los esporádicos los más frecuentes.

Los GIST familiares representan aproximadamente el 5 por ciento de los casos, estos pacientes tienen uno de varios síndromes dominantes autosómicos familiares, incluido el síndrome GIST familiar primario, la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y el síndrome de *Carney-Stratakis*. Las características fenotípicas, histológicas y moleculares del GIST parecen ser indistinguibles en casos familiares y esporádicos, se han identificado varias familias con mutaciones hereditarias en los genes KIT o de los receptores del factor de crecimiento

derivado de plaquetas PDGFRA como en los casos de síndrome GIST familiar primario.

Estas familias tienen una predisposición al desarrollo temprano de múltiples GIST de estómago e intestino delgado. Además, los pacientes con mutaciones KIT en la línea germinal a veces presentan hiperpigmentación de la piel, disfagia o tumores del nervio autonómico gastrointestinal, como paragangliomas, en contraste, las mutaciones hereditarias de PDGFRA se asocian con fibromatosis intestinal y pólipos fibroides inflamatorios, anteriormente clasificados como neurofibromatosis intestinal / neurofibromatosis 3b (INF / NF3b).²¹

Las personas con NF1 tienen una alta incidencia de GIST, con mayor frecuencia en el intestino delgado, mayor a un 70 por ciento. Estos GIST a menudo son multifocales, tienen histología en huso y tienen tasas mitóticas bajas y a diferencia de los GIST esporádicos, solo se ha informado de unos pocos casos de mutaciones somáticas en los genes KIT o PDGFRA, no obstante el KIT a menudo se expresa en estos tumores de tipo salvaje KIT / PDGFRA , pero el mecanismo de sobreexpresión no está claro.

El síndrome de *Carney-Stratakis*, también conocido como tríada de *Carney-Stratakis*, es un trastorno autosómico dominante con penetrancia incompleta se diagnostica típicamente en niños y se caracteriza por la presencia de GIST y paragangliomas, no están asociados con mutaciones en KIT o PDGFRA , pero en muchos casos, se atribuyen a mutaciones en la línea germinal en una de las subunidades del gen de la succinato deshidrogenasa (SDH) , lo que provoca la pérdida de la función de una de las subunidades de la enzima SDH típicamente la subunidad B,C o D.

Por otro lado, la tríada de *Carney* es un síndrome extremadamente raro que consiste en GIST, paraganglioma y condromas pulmonares, que afecta predominantemente a mujeres jóvenes y generalmente se considera que es un trastorno no hereditario causado por la hipermetilación del promotor de acetoglutarato deshidrogenasa (SDHC) que causa la inactivación epigenética del locus del gen SDHC con deterioro funcional del complejo SDH. Casi el 10 por ciento de los pacientes albergan variantes de la línea germinal en SDHA, SDHB o

SDHD , lo que sugiere que en algunos casos podría haber una contribución hereditaria a la tríada de *Carney*.²⁰

Respecto a los GIST pediátricos, estos son poco frecuentes, pueden aparecer en niños o adultos jóvenes, pero tienen características clínicas y moleculares y patológicas distintas en esta población de pacientes. Tienen predilección femenina, que no se observa en adultos, se manifiestan comúnmente con la hemorragia gastrointestinal crónica.

A diferencia de los adultos, el 85 por ciento de los GIST pediátricos carecen de mutaciones en KIT o PDGFRA , se presentan de manera muy frecuente como tumores gástricos multifocales y las metástasis a los ganglios linfáticos son más comunes que en los adultos, la histopatología es más probable que sea epitelioides que de células fusiformes y a pesar de las recurrencias múltiples de la enfermedad y la enfermedad metastásica, el GIST pediátrico parece tener un curso de enfermedad más indolente que el GIST adulto.¹⁹

La mayoría de los GIST pediátricos tienen pérdida de la función de una enzima de la familia de la enzima succinato deshidrogenasa (SDH) (SDHA, SDHB, SDHC o SDHD) debido a una mutación en una de las subunidades del gen SDH y, por lo que pueden describirse como «deficientes en SDH». Además, los GIST pediátricos tienden a surgir dentro de síndromes definidos, incluida la tríada de *Carney* y el síndrome de *Carney-Stratakis*.

IV.1.5. Histopatología

La clasificación histológica, si bien es un componente importante de la estadificación del sarcoma de tejido blando, no se adapta bien a los GIST, porque la mayoría de estos tumores tienen tasas mitóticas bajas o relativamente bajas por debajo de los umbrales utilizados para la clasificación de los tumores de tejido blando, además los GIST a menudo manifiestan características agresivas con tasas mitóticas por debajo de los umbrales utilizados para la clasificación de los sarcomas en los que el nivel más bajo es de 10 mitosis por 10 campos de alto poder, es bien conocido que la tinción inmunohistoquímica puede ayudar a

distinguir el GIST de otros tumores subepiteliales que pueden surgir en el tracto gastrointestinal.

Los tumores del estroma gastrointestinal pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo de todo el intestino tubárico, así como en ubicaciones extraviscerales, que incluyen el epiplón, mesenterio, pelvis y retroperitoneo. Por lo general, surgen de la pared del intestino y se extienden hacia adentro hacia la mucosa, hacia afuera hacia la serosa o en ambas direcciones. Las lesiones que involucran la pared del tracto gastrointestinal con frecuencia causan ulceración de la mucosa suprayacente.

Con poca frecuencia, las lesiones invaden a través de la muscularis mucosae para afectar las mucosas, la invasión de la mucosa es un factor pronóstico adverso en numerosos estudios porque la ubicación anatómica a lo largo del tracto gastrointestinal ya que afecta el pronóstico²³. La ubicación en el estómago que tiene un pronóstico más favorable, por lo que es muy importante especificar la ubicación anatómica con la mayor precisión posible.

La morfología celular de los GIST varía desde predominantemente en forma de huso a epitelioides. Histológicamente, la aparición de estos tumores generalmente cae en una de tres categorías relativamente uniformes; el tipo de célula fusiforme que representa el 70 por ciento de los casos, el tipo de epitelioides que representa el 20 por ciento y el tipo mixto un 10 por ciento.

Los GIST de células fusiformes se componen de células eosinofílicas relativamente uniformes dispuestas en fascículos cortos o espirales a diferencia de los leiomiomas, el citoplasma eosinofílico es más pálido y a menudo tiene una apariencia fibrilar. Los núcleos tienden a ser uniformes, y puede haber vacuolas citoplasmáticas yuxtánucleares y empalizada nuclear. El colágeno estromal es mínimo en la mayoría de los casos, y la hemorragia estromal es una característica común, además el pleomorfismo citológico marcado es raro y debe aumentar la posibilidad de un diagnóstico alternativo si estuviera presente.²⁴

Los GIST epitelioides, estos están compuestos de células redondeadas con citoplasma claro eosinófilo o variable. Tienden a tener núcleos redondos a ovales con cromatina vesicular, y la arquitectura puede estar anidada, lo que puede

generar confusión con una neoplasia epitelial o melanocítica. No obstante, los GIST de tipo epitelioides son más a menudo negativos a la expresión de KIT, albergan mutaciones del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA) y se presentan con mayor frecuencia en el estómago. En cuanto a los GIST del tipo mixto pueden tener áreas de transición abrupta entre el huso y las áreas epitelioides o una mezcla compleja de ambos tipos de células.

El marcador diagnóstico más destacado de GIST es la sobreexpresión del receptor de tirosina quinasa KIT (CD117), que se identifica fácilmente mediante tinción inmunohistoquímica positiva. Más del 90 por ciento de los GIST son positivos para la expresión de KIT, aunque algunos de ellos son negativos para la mutación de KIT.

Sin embargo, dentro del pequeño subconjunto de GIST que carecen de expresión KIT, muchos también carecen de mutaciones KIT. En cambio, algunos albergan mutaciones activadoras en el gen PDGFRA. Es importante destacar que *DOG-1* (descubierto en GIST-1) y *PKC-theta* (proteína quinasa C theta) son dos marcadores inmunohistoquímicos que son positivos en GIST independientemente de KIT / PDGFRA estado mutacional.

El grado histológico de los GIST está determinado completamente por la actividad mitótica, de la siguiente manera

GX: no se puede evaluar el grado

G1: bajo grado; tasa mitótica menor o igual a cinco / cinco mm²

G2: alto grado; tasa mitótica mayor de cinco / cinco mm²

El recuento mitótico debe iniciarse en un área que en el aumento de detección muestre el nivel más alto de actividad mitótica y se realizará como campos consecutivos de alta potencia (HPF). Se deben aplicar criterios estrictos cuando se están contando figuras mitóticas; los núcleos picnóticos, discarióticos o apoptóticos no deben considerarse como mitosis.

El recuento total requerido de mitosis es por cinco mm² en la sección del portaobjetos de vidrio. Con el uso del modelo más antiguos de microscopios, 50 HPF es equivalente a cinco mm². La mayoría de los microscopios modernos con lentes o campos más amplios de 40X requieren aproximadamente 20 a 25 HPF

para abarcar cinco mm². Si es necesario, se debe medir el campo de visión con precisión.²⁵

IV.1.7. Biología molecular

Aproximadamente el 75 por ciento de los GIST tienen mutaciones activadoras en el gen KIT, mientras que otro 10 por ciento tiene mutaciones activadoras en el gen PDGFRA. Estas mutaciones dan como resultado proteínas KIT prácticamente de longitud completa que exhiben activación dependiente de ligando

Alrededor del 5 al 10 por ciento de los GIST parece ser negativo para las mutaciones KIT y PDGFRA. El último grupo de trabajo de *National Network Comprehensive Cancer (NCCN)*³⁰ sobre GIST recomienda que se realicen análisis mutacionales KIT y PDGFRA ya que particularmente aquellos con tumores de alto riesgo. KIT y mutación PDGFRA se beneficiarán del uso de los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), que en la actualidad son considerados como parte del plan de tratamiento para la enfermedad no resecable o metastásica y de la enfermedad resecable.

En las células normales, la actividad de la tirosina quinasa del receptor KIT se regula mediante la unión del ligando endógeno al receptor (conocido como ligando KIT o factor de células madre (SCF), sin embargo, las mutaciones de KIT conducen a una activación constitutiva de KIT independiente del ligando, lo que resulta en la activación constitutiva de las vías de señalización aguas abajo que estimulan la supervivencia, el crecimiento y la proliferación celular.

Las mutaciones de KIT en GIST pueden ocurrir en diferentes regiones (exones) del gen y pueden ser mutaciones puntuales, deleciones o inserciones. No existe un único punto de acceso mutacional, aunque algunas regiones se ven afectadas con mayor frecuencia que otras. Los genes que codifican el receptor KIT y PDGFRA, contienen 21 exones cada uno, sin embargo, las mutaciones se agrupan dentro de puntos críticos, como son el exón 9, 11, 13 y 17 en KIT, y exones 12, 14 y 18 en PDGFRA. La mayoría mutaciones genéticas en los GIST

aproximadamente el 70 por ciento afectan al exón 11, que codifica el dominio yuxtamembrana intracelular del receptor.

Las mutaciones en el exón 9 que afectan el dominio de unión al ligando extracelular se detectan en 12 a 15 por ciento de los casos. Las mutaciones primarias en el dominio de la quinasa (exón 13, unión a ATP; exón 17, bucle de activación) son raras, no obstante, es importante observar que estas mutaciones se ven con una frecuencia alta como mutaciones secundarias en GIST resistente a imatinib.³¹

Las mutaciones secundarias o adquiridas pueden ser asociado con el desarrollo de resistencia tumoral en el contexto del tratamiento a largo plazo con Imatinib, estas generalmente son mutaciones puntuales que ocurren con mayor frecuencia en los exones KIT 13, 14 y 17 18. La utilidad clínica de conocer el estado de estas mutaciones son un concepto en evolución, pero es importante no confundirlas con la mutación primaria o inicial en esencia.

Estudios recientes centrados en la clasificación molecular de los GIST han identificado dos subgrupos principales de pacientes, los cuales pueden surgir en forma esporádica o asociada a síndromes familiares; los GIST succinato deshidrogenasa (SDH) competentes y SDH deficientes.²⁵ La SDH es un enzima mitocondrial que comprende cuatro subunidades (SDHA, SDHB, SDHC y SDHD) que participa en el ciclo de Krebs. La alteración genética de cualquiera de las cuatro subunidades da como resultado la disfunción de SDH y la posterior pérdida de expresión de SDHB por inmunohistoquímica

Los GIST SDH competentes incluyen tumores con mutaciones de KIT y PDGFRA, así como un subconjunto de GIST de tipo salvaje con mutaciones principalmente en los genes de neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y BRAF. Por otro lado, los GIST deficientes en SDH incluyen tumores con una alteración genética en cualquiera de las subunidades SDH que conducen a la disfunción SDH. Los GIST deficientes en SDH representan aproximadamente el 8 por ciento de los GIST y comprenden algunos casos esporádicos, la mayoría de GIST pediátricos y dos formas de GIST sindrómico (tríada de *Carney* y síndrome de *Carney-Stratakis*).

Los GIST deficientes en SDH surgen casi exclusivamente en el estómago, afectan predominantemente pacientes femeninos y tienden a manifestarse a una edad temprana. Las características patológicas asociadas con los tumores deficientes en SDH incluyen patrón de crecimiento multinodular y / o plexiforme, morfología epitelioide, invasión linfovascular, afectación ganglionar y metástasis frecuentes al hígado y al peritoneo. Es importante destacar que las mutaciones de la línea germinal en los genes que codifican cualquiera de las subunidades SHD puede conducir a paragangliomas / feocromocitomas, deficiencia de SDH carcinoma de células renales y tumores pituitarios además de GIST.²⁵

Dado que los GIST deficientes en SDH generalmente requieren pruebas genéticas de la línea germinal que posiblemente incluyen a miembros de la familia, así como la posible vigilancia de paragangliomas / feocromocitomas, se recomienda que todos los GIST gástricos sean examinados para detectar la pérdida de SDHB por inmunohistoquímica, todos los pacientes con GIST deficientes en SDH identificados por pérdida de tinción SDHB deben ser referidos a un asesor genético.

Boikos SA³² y colaboradores publicaron en el 2016 la serie más grande de pacientes con GIST de Estados Unidos en los que se examinó los subtipos moleculares de tipo salvaje KIT / PDGFRA, la misma incluyó a 95 pacientes de edad media 23, con un rango de siete a setenta y ocho, que se presentaron en la clínica del Instituto Nacionales de Salud a partir de 2008. De los 84 pacientes que tenían tejido adecuado para el análisis, se definieron tres subtipos moleculares que se asociaron con diferentes características demográficas y clínicas; mutaciones SDHX que representaron un 66 por ciento de los casos, hipermetilación del promotor SDHC un 22 por ciento de hipermetilación del promotor SDHC, SDH competente 12 por ciento de SDH competente, estas últimas se dividieron en; mutaciones NF1, mutaciones BRAF V600E, otras fusiones raras y otras sin anomalía identificada.

La relación entre las mutaciones del gen KIT y la expresión de la proteína KIT (CD117) en los GIST no es del todo sencilla. Los GIST inmunohistoquímicamente KIT negativos representan del 4 al 5 por ciento de los casos. En tales pacientes y

en aquellos con un diagnóstico poco claro, el análisis mutacional es necesario para confirmar el diagnóstico de GIST. Muchos KIT de expresión negativa de KIT tienen mutaciones activadoras en PDGFRA, además se han detectado mutaciones del gen KIT en algunos GIST que no expresan la proteína KIT, lo que sugiere que el silenciamiento transcripcional se ha producido a través de un mecanismo diferente.

Este fenómeno también tiende a ocurrir como parte de un mecanismo de resistencia durante la terapia con imatinib, sin embargo, curiosamente, la sobreexpresión de KIT y la señalización de KIT presumiblemente aberrante pueden estar presentes incluso en ausencia de mutaciones de KIT, especialmente en GIST pediátricos y GIST que surgen en el contexto de neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Estos tumores suelen teñir el KIT pero son de "tipo salvaje" es decir, no tienen mutaciones detectables en el gen KIT y tienen una respuesta deficiente al imatinib. En los tumores deficientes de succinato deshidrogenasa (SDH) sin una mutación KIT identificable, hay evidencia de que el mecanismo de sobreexpresión de KIT está relacionado con cambios epigenéticos cerca del oncogén KIT.³³

Aproximadamente el 15 por ciento de los GIST carecen de mutaciones en el gen KIT (es decir, son KIT de tipo salvaje), este un subconjunto de pacientes que puede tener mutaciones activadoras en el receptor alfa del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas de tirosina quinasa relacionado (PDGFRA).

En un análisis reciente publicado en el 2005 por Corless CL y colaboradores en el *Journal of Clinical Oncology* se evaluaron 1,105 pacientes con GIST y se detectó mutaciones PDGFRA en 7.2 por ciento de los tumores, los tumores KIT con expresión negativa tienen más probabilidades de tener mutaciones PDGFRA.³⁴

Es importante destacar que los inhibidores de la tirosina quinasa imatinib y sunitinib tienen una eficacia antitumoral demostrable en tumores que carecen de mutaciones del gen KIT pero se caracterizan por alteraciones en la vía PDGFRA (incluidos GIST, pero también tumores desmoides y dermatofibrosarcoma protuberans), sin embargo, no todas las mutaciones activadoras en PDGFRA son biológicamente equivalentes. Algunas mutaciones PDGFRA (más notablemente la

mutación D842V en el exón 18) se caracterizan por una insensibilidad relativa a imatinib, aunque otras mutaciones PDGFRA confieren sensibilidad a este agente.

Del 10 al 15 por ciento de los GIST no tienen un KIT detectable y tampoco una mutación alfa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA). Los GIST de tipo salvaje incluyen aquellos que surgen en el contexto de la neurofibromatosis tipo I (NF1), síndrome de *Carney-Stratakis* (por mutación del gen SDHX) y tríada de *Carney* (posiblemente relacionada con cambios epigenéticos en el promotor del succinato deshidrogenasa C que silencia la expresión del gen).

Los GIST de tipo salvaje KIT / PDGFRA a menudo se localizan en el estómago y tienen un origen multicéntrico, pueden tener un curso clínico indolente, surgen en pacientes más jóvenes (aproximadamente el 85 por ciento de los GIST que surgen en niños y adolescentes son de tipo salvaje KIT / PDGFRA) y están asociados con mutaciones y / o pérdida funcional de expresión de la enzima succinato deshidrogenasa (SDH). No obstante, los GIST «pediátricos», también pueden ocurrir ocasionalmente en adultos.

Se considera que los GIST negativos a la mutación KIT / PDGFRA responden de manera intrínsecamente pobre al imatinib y, en el caso de enfermedad localizada, se puede suspender el imatinib adyuvante o neoadyuvante. En el contexto metastásico, los GIST de tipo salvaje KIT / PDGFRA son más resistentes al imatinib, pero pueden obtener un beneficio modesto del tratamiento con sunitinib o regorafenib.³⁵

También es de destacar que se ha descrito al menos un caso de un paciente con síndrome de *Carney-Stratakis* y un GIST, portador de una SDHD de línea germinal y una mutación KIT somática, que respondió bien al imatinib, por lo tanto, incluso en condiciones sindrómicas en las que los GIST se reportan típicamente como KIT / PDGFRA de tipo salvaje, se debe descartar la presencia de una mutación sensibilizadora de imatinib, y el enfoque clínico debe adaptarse en consecuencia. Por esta razón, el análisis molecular generalmente se recomienda en pacientes que están siendo considerados para imatinib adyuvante o neoadyuvante.

Varios KIT / PDGFRA GIST de tipo salvaje albergan otras anomalías genéticas, algunas de las cuales pueden tener importantes implicaciones terapéuticas. Como ejemplo, se puede detectar una mutación BRAF V600E en hasta el 13 por ciento de los GIST de tipo salvaje KIT / PDGFRA y estos tumores pueden ser susceptibles de tratamiento con inhibidores de BRAF.

Los GIST asociados a NF1 exhiben una mayor señalización a través de la cascada de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), lo que aumenta la posibilidad de que el tratamiento con inhibidores de MEK pueda ser prometedor. Estudios exhaustivos de perfiles genómicos identificaron varias fusiones de genes en KIT/ PDGFRA GIST de tipo salvaje que implican el receptor neurotrófico de tirosina quinasa tipo 3 (NTRK3) y el receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1), algunos de los cuales podrían representar futuras dianas terapéuticas.

IV.1.6. Epidemiología

Pese a que los GIST son las neoplasias no epiteliales más comunes que afectan el tracto gastrointestinal, solo constituyen aproximadamente el 1 por ciento de los cánceres gastrointestinales primarios, los GIST se presentan predominantemente en individuos de mediana edad y mayores, y rara vez en menores de 40 años. La incidencia de GIST varía entre 7 y 15 casos por millón de habitantes por año, en un análisis del Sistema de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) de los estados Unidos en pacientes con GIST confirmados histológicamente después de la implementación de un código histológico específico se identificaron 6,142 casos diagnosticados entre 2001 y 2011, con una incidencia de 0.68 por 100,000.²⁶ En este mismo análisis edad media al diagnóstico fue de 64 años. Los GIST son un poco más incidentes en hombres y en mujeres¹.

Otro estudio realizado de manera prospectiva en la población de una región francesa de los Alpes del Ródano realizado entre 2005 y 2007 informó una incidencia bruta de GIST de 11,2 por millón por año.²⁷

Los datos de la autopsia sugieren que la frecuencia de las lesiones GIST gástricas subcentimétricas detectadas incidentalmente puede ser mucho mayor de lo estimado previamente. Existen datos de dos estudios que examinaron muestras de autopsia consecutivas encontraron GIST pequeños (de tamaño <1 mm a 1 cm) en 22.5 a 35 por ciento de los casos, respectivamente.²⁸

En el 2009 se realizó una revisión de casos En el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Navarra con 91 piezas quirúrgicas de extirpación de GIST ³¹, que correspondían a 80 pacientes, desde el año 1998 a 2008 inclusive. De estos casos, dos de ellos debutaron en el año 1993 con un diagnóstico inicial de leiomioma. Respecto a la localización del tumor primario; 39 estaban situados en el estómago, 14 en intestino delgado y 4 en colon-recto. Dos de ellos ya tenían una diseminación peritoneal al diagnóstico.

IV.1.8. Factores pronósticos

Si bien los GIST son neoplasias histológicamente malignas, su comportamiento biológico es variable, principalmente en aquellos de pequeño tamaño y con baja tasa mitótica en los que en la mayoría de los casos la cirugía es curativa, y el riesgo de recurrencia es particularmente bajo, sin embargo esta afirmación no es absoluta para todos los GIST, lejos de esto, la mayoría de los GIST localizados van a recurrir después de la cirugía en algún momento de la evolución de la enfermedad, debido a esta por esta conducta especialmente versátil de los GIST, se han estandarizado una serie de clasificaciones y nomogramas que atendiendo a ciertas características tanto patológicas como clínicas, logran valorar la probabilidad de recurrencia de un GIST, esto con fines de ofertar un tratamiento más completo y prologando que disminuya este riesgo de recurrencia en estos pacientes.

Entre las características estudiadas cuya presencia se ha traducido en mayor riesgo de recurrencia para estos tumores se encuentran; el lugar de aparición del tumor, su tamaño y ciertas características observadas en estudios de imágenes,

su índice mitótico, la presencia de ruptura tumoral y más recientemente el estado mutacional del paciente.

Es importante destacar que las características del tumor en la tomografía computarizada o una ecografía endoscópica no sólo puede sugerir el diagnóstico de un GIST, sino también, en cierta medida, se correlacionan con el riesgo de recurrencia. Los tumores que miden más de 5 cm, están lobulados, son heterogéneos y tienen infiltración de grasa mesentérica, ulceración, linfadenopatías regional o un patrón de crecimiento exofítico en la tomografía tienen más probabilidades de metástasis., en contraste, los GIST con menos potencial metastásico tienden a mostrar en un patrón homogéneo y de crecimiento endoluminal en las imágenes diagnósticas.

Gran parte de la información pronóstica inicial proviene de datos grandes estudios retrospectivos del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas (AFIP) que representa la mayor experiencia publicada con GIST diagnosticados y tratados en la era moderna para la cual se cuenta con un seguimiento clínico a largo plazo, estos ensayos demostraron que el tamaño del tumor, la tasa mitótica y la ubicación eran factores pronósticos independientes,³⁶ estos datos se utilizaron a su vez para desarrollar los modelos de pronóstico predictivos de un comportamiento más agresivo, que conocemos hoy día y que se han modificado para incluir el sitio del tumor y la ruptura.

Los estudios de la AFIP demostraron una clara diferencia pronóstica entre los tumores intermedios que surgen del estómago y los que surgen del intestino delgado. Los tumores gástricos intermedios mayor a 10 cm con una tasa mitótica baja y aquellos menores o iguales a cinco cm con una tasa mitótica alta tenían un potencial metastásico relativamente bajo entre 11 y 15 por ciento, respectivamente.³⁷ Los tumores intermedios de intestino delgado mayores 10 cm con una tasa mitótica baja y aquellos menores o iguales a cinco cm con más cinco mitosis por 50 campos de alta potencia tenían una tasa metastásica alta mayor a 50 por ciento.

Debido a la rareza de los GIST intestinales no gástricos / no pequeños, el efecto de la ubicación en el pronóstico es más difícil; sin embargo, los GIST

colorrectales parecen tener una supervivencia libre de recaída similar a un poco peor que los GIST del intestino delgado, mientras que los GIST fuera del tracto gastrointestinal parecen recaer con mayor frecuencia.

En el año 2015, Kukar M,³⁸ y colaboradores estudiaron 4,411 pacientes operados de GIST en el departamento de oncología quirúrgica, *Roswell Park Cancer Institute*, en Buffalo, Nueva York, entre 1999 y 2009, correspondientes a 29 GIST esofágicos, 2658 estomacales, 1463 intestino delgado, 126 colónicos y 135 rectales, en el cual se demostró no solo la incidencia creciente de los GIST, sino que este es el primer estudio que demuestra que los GIST colónicos se comportan de manera diferente en comparación con los GIST rectales y garantiza una evaluación prospectiva adicional.

En este mismo ámbito Emory TS, et al,³⁹ estudiaron 1004 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal en el año 1999 en el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, Washington, Estados Unidos. El índice mitótico (IM) promedio y el tamaño del tumor variaron significativamente entre los cinco sitios principales examinados: esófago (53 casos), estómago (524 casos), intestino delgado, 252 casos), colon / recto (108 casos) y epiplón / mesenterio / peritoneo (67 casos). Hubo una diferencia significativa en la supervivencia específica del sitio ($p = 0.001$), con una supervivencia a 10 años que varía entre 50% y 70%.

La importancia del Índice mitótico dependía mucho del sitio. La separación de las curvas de supervivencia para el estómago, utilizando un umbral para el análisis de cinco o diez figuras mitóticas / 50 campos de alta potencia, fue muy buena. En contraste, los tumores de intestino delgado mostraron poca separación entre las curvas de supervivencia, independientemente de si se utilizó un umbral de uno, cinco o diez figuras mitóticas MF / 50 campos de alta potencia para distinguir grupos. En ningún sitio el tamaño del tumor y el IM solo fueron suficientes para proporcionar una predicción precisa a largo plazo del pronóstico.

La implicación de los nódulos linfáticos en los GIST es rara, y su disección de rutina no está indicada a menos que los nodos están clínicamente agrandados. La afectación ganglionar es común en pacientes con mutaciones de succinato deshidrogenasa (SDH).

Dada su rareza, el impacto del compromiso de los ganglios linfáticos es difícil de determinar; sin embargo, un análisis de la base de datos SEER de más de 5000 adultos con GIST sugirió que la participación de los ganglios linfáticos tuvo un impacto negativo en la supervivencia estadísticamente significativo ($p = 0,001$).⁴¹

En cuanto a la ruptura del tumor, aunque no se incluye en la mayoría de los sistemas de estratificación de riesgo (incluido el sistema de estadificación Tumor, nodo, metástasis (TNM) de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), la ruptura tumoral ya sea espontáneamente o en cirugía es un factor de riesgo independiente que afecta negativamente la supervivencia libre de enfermedad.

En este sentido Holmebakk T, et al,⁴¹ publicaron en el año 2016, un ensayo realizado por el departamento de cirugía abdominal y pediátrica del hospital de la universidad de Oslo, en Noruega en el que valoraban La ruptura tumoral es un factor de riesgo para la recurrencia del tumor del estroma gastrointestinal. En este estudio, se investigaron los patrones de recurrencia después de la posible siembra tumoral en 72 pacientes. Los pacientes sometidos a cirugía por GIST de intestino delgado no metastásico de 2000 a 2012 fueron incluidos en el estudio. El derrame tumoral, la fractura tumoral o la resección fragmentaria, la perforación intestinal en el sitio del tumor, la ascitis teñida de sangre, la infiltración microscópica del tumor en un órgano adyacente y la biopsia quirúrgica se definieron como defectos importantes de la integridad del tumor se definieron como defectos menores.

La mediana de seguimiento fue de 58 meses con un rango de siete a 122 meses. Se registró un defecto mayor en 20 pacientes y un defecto menor en 21. La tasa de recurrencia a los 5 años fue del 64, 29 y 31 por ciento en pacientes con defectos mayores, menores y sin defectos respectivamente ($P = 0 \cdot 001$). Las tasas de recurrencia peritoneal para defecto mayor, menor y sin defecto fueron 52, 25 y 19 por ciento respectivamente ($P = 0 \cdot 002$). En el análisis multivariable, el índice mitótico, el defecto mayor de la integridad del tumor, el tamaño del tumor y la edad se asociaron independientemente con el riesgo de recurrencia.

Se ha propuesto una modificación de los criterios de consenso de los Institutos Nacionales de Salud para la estratificación del riesgo que incorpora no solo el tamaño, el sitio y la tasa mitótica, sino también la ruptura tumoral como variables pronósticas.

Respecto al estado mutacional de los GIST, la literatura postulaba que los pacientes con mutaciones KIT tenían un peor pronóstico que aquellos con tumores KIT de tipo salvaje, sin embargo, no está claro si la presencia o ausencia de mutaciones del gen KIT per se es un factor pronóstico negativo importante, particularmente porque los datos pronósticos están confundidos por sensibilidades variables a imatinib. A pesar de esto parece que los tipos específicos de mutaciones KIT están asociados con un fenotipo agresivo, incluidos los que afectan al exón 9 y las deleciones que involucran los codones 557 a 558 en el exón KIT 11.

Cantante S, en el año 2002,⁴² publicaron un ensayo realizado por el departamento de Patología y Cirugía, *Brigham and Women's Hospital*, en Boston, Estados Unidos, en el que se realizó un análisis clínico y patológico exhaustivo de 48 pacientes con GIST que tenían tejido congelado. La mediana del tamaño del tumor fue de diez cm con un rango de dos a 30 cm. La mediana de seguimiento para pacientes libres de enfermedad fue de 48 meses. El KIT genómico y el ADNc se secuenciaron usando plantillas de ácido nucleico aisladas de tumores congelados. La supervivencia global libre de recurrencia a 5 años fue del 41 por ciento, la supervivencia libre de recurrencia de cinco años para pacientes con tumores que tenían recuentos mitóticos de tres mitosis o menos por 30 campos de alta potencia (HPF), más de tres a menos o igual a 15 mitosis por 30 HPF y más de 15 mitosis por 30 HPF fueron 89 por ciento, 49 por ciento y 16 por ciento respectivamente ($P = .0001$).

De igual forma la supervivencia sin recurrencia a cinco años para pacientes con tumores de menos de cinco cm, cinco a diez cm y más de diez cm fueron 82, 45 y 27 por ciento respectivamente ($P = .03$). Se encontraron asociaciones de pronóstico con tipos particulares de mutación KIT, y los pacientes con mutaciones sin sentido del exón 11 tuvieron una supervivencia sin recurrencia a 5 años de 89

por ciento en comparación con 40 por ciento para GIST con otros tipos de mutaciones ($P = .03$). Los predictores independientes para la supervivencia libre de enfermedad fueron la presencia de delección / inserción de mutaciones del exón 11 ($P = .006$), más de 15 mitosis por 30 HPF ($P = .0001$), la histología mixta ($P = .0001$) y el sexo masculino ($P = .05$).

Basado en todos estos factores se han propuesto diversos modelos de estratificación pronóstica para establecer el riesgo de recurrencia de los GIST particularmente localizados, debido a esto el sistema de estadificación TNM⁴⁵, si bien puede aparecer en informes sinópticos patológicos, actualmente no se utilizan en la práctica clínica. El sistema de estadificación de nudo, metástasis (TNM) para GIST fue desarrollado por el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) y la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) y publicado en 2010, aunque las designaciones T y N son las mismas para todos los sitios de la enfermedad, existen agrupaciones de etapas separadas para las primarias gástrica, omental y del intestino delgado, esofágico, colorrectal mesentérico y peritoneal. En la actualidad existen nomogramas y clasificaciones de riesgo que con los años se han ido actualizando desde los criterios iniciales de Miettinen, hasta el nomograma del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), los criterios del Instituto Nacional de Salud modificados (NIH), entre otros. La estimación del riesgo de recurrencia después de la resección de un GIST es de suma importancia cuando se seleccionan pacientes que podrían beneficiarse del imatinib adyuvante.

El objetivo de todos los esquemas de estratificación de riesgo es identificar a aquellos pacientes que tienen el riesgo más alto (o más bajo) de recurrencia para que el tratamiento (en particular, el uso de imatinib adyuvante) pueda individualizarse. Sin embargo, no existe un consenso claro de los grupos de expertos sobre qué límite podría constituir el nivel de riesgo aceptable más bajo de metástasis o recurrencia que justifique el uso de imatinib adyuvante. Además, no está claro que una herramienta de pronóstico supere a las demás.

El primer paso en este sentido fue dado por Amin *et al*,⁴⁴ estableciendo como límites clave en la clasificación de estos tumores los cinco cm de tamaño y las 5

mitosis por 50 campos de gran aumento, pero estos criterios no tenían en cuenta la localización de las lesiones, por lo que Miettinen *et al*,⁴⁵ introducen la localización como un tercer parámetro en la evaluación de la malignidad, aunque otros autores no consideran que la localización sea importante para establecer un pronóstico.

En la actualidad se han propuesto modelos de estratificación de riesgo, como los criterios de consenso originales de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), para distinguir el pronóstico en el GIST resecado, estos fueron evaluados en una serie de 289 pacientes publicada por Huang HY, *et al*,⁴⁸ en departamento de Patología, *Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung Medical Center de Chang Gung University College of Medicine*, en los que establecieron un esquema modificado de los criterios originales del NIH para identificar tumores del estroma gastrointestinal altamente letales, que incorpora tanto el sitio como la ruptura tumoral como variables pronósticas, con fines de evaluar la idoneidad de un ensayo adyuvante con imatinib. El ensayo demostró que existe una notable heterogeneidad pronóstica en la categoría de alto riesgo del esquema NIH tradicional, que no es tan eficaz como los criterios modificados para identificar GIST altamente letales que fueron clasificadas como nivel de riesgo IV. Las tasas acumuladas de supervivencia específica de la enfermedad a cinco años para los GIST clasificados como nivel de riesgo I a IV utilizando este modelo fueron 100, 96, 67 y 25 por ciento, respectivamente. Este modelo no tiene en cuenta la ubicación de la lesión GIST primaria.

Otros modelos de predicción de riesgos han tenido en cuenta el sitio de origen de GIST, como un ejemplo, basado en gran medida en estos datos del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas (AFIP), que representan la mayor experiencia publicada con GIST diagnosticados y tratados en la era moderna para la cual está disponible el seguimiento clínico a largo plazo, Miettinen M, Lasota J y colaboradores, publicaron nueva vez en 2006⁴⁷ el pronóstico de pacientes diagnosticados en el departamento de Patología de Tejidos Blandos del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, Washington, Estados Unidos con GIST atendiendo al sitio de origen, determinaron que en general, los tumores gástricos

tienen un pronóstico más favorable que los intestinales con parámetros similares, que los GIST gástricos menores o iguales a diez cm y con menor o igual a cinco mitosis por 50 HPF tienen un bajo riesgo de metástasis, mientras que aquellos con más de cinco mitosis por 50 HPF y más de cinco cm de diámetro tienen un alto riesgo de metástasis. En contraste, todos los GIST intestinales mayores de cinco cm independientemente de la tasa mitótica tienen al menos un riesgo moderado de metástasis, y todas aquellos con más de cinco mitosis por 50 HPF tienen un alto riesgo de metástasis. Los GIST intestinales menores o iguales a cinco cm con menor o igual a cinco mitosis por 50 HPF tienen un riesgo bajo de metástasis

Como alternativa a los sistemas de clasificación de riesgos que estratifican a los pacientes en categorías discretas, otros han cuantificado el riesgo de recurrencia de la enfermedad después de la resección completa como una variable continua mediante el uso de un nomograma de tumor GIST, como lo describe por ejemplo el nomograma del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC).

Existen por lo menos dos grandes ensayos que validaron la eficacia del nomograma del MSKCC en predecir la probabilidad de recurrencia de los GIST localizados sometidos a resección quirúrgica, el primero de ellos fue publicado en el año 2015 por Chok AY, *et al*,⁴⁸ en una cohorte de 289 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal del hospital general de Singapur que se sometieron a resección quirúrgica por GIST localizados primarios sin tratamiento adyuvante con imatinib y se comparó la supervivencia libre de recurrencia actuarial (RFS) con el RFS predicho de otros sistemas de clasificación de riesgos establecidos, incluidos los Institutos Nacionales de Salud (NIH), Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas (AFIP) y criterios de Joensuu.

Resultó en que los tumores mayores de cinco cm de tamaño, con alto índice mitótico y que se habían roto se asociaron significativamente con la enfermedad recurrente. El RFS a dos años fue del 77,2 por ciento y el RFS a cinco años fue del 67,9 por ciento. La probabilidad de concordancia del nomograma de RFS a dos años fue de 0,71 RFS a cinco años fue de 0,71. Los cálculos de probabilidad de nomograma de MSKCC a dos y cinco años y los criterios AFIP dieron una mejor estimación de RFS en comparación con los criterios NIH ($p < 0,001$) y

Joensuu ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre la precisión predictiva del nomograma en comparación con los criterios AFIP. En conclusión, el nomograma MSKCC se asoció con una precisión predictiva significativamente mejor en comparación con los NIH y Joensuu. Además, este estudio sugirió que existe una divergencia pronóstica más amplia de lo esperado entre los GIST gástricos versus los GIST que surgen del intestino delgado.

El segundo ensayo de validación del nomograma MSKCC, fue publicado en el año 2009 por Gold JS, y colaboradores.⁴⁹ La cohorte de validación consistió en 212 pacientes con GIST diagnosticado entre 1994 y 2001 en 30 de los 80 hospitales miembros la Clínica Mayo en Rochester, Estados Unidos, se utilizaron tres bases de datos de pacientes que se sometieron a resección macroscópica completa de un GIST primario localizado sin terapia adyuvante. Dentro de cada conjunto de datos, el patólogo confirmó el diagnóstico de GIST y calculó el índice mitótico (número de mitosis por 50 al azar campos microscópicos de alta potencia seleccionados HPF).

El nomograma se evaluó calculando las probabilidades de concordancia y probando la calibración de los RFS predichos con los RFS observados. Las probabilidades de concordancia también se compararon con las de tres sistemas de estadificación comúnmente utilizados. El nomograma obtuvo una probabilidad de concordancia de 0,78 en el conjunto de datos MSKCC, y 0,76 (0,03) y 0,80 (0,02) en las cohortes de validación. Las predicciones de nomogramas estaban bien calibradas, la inclusión del estado de mutación de la tirosina quinasa en el nomograma no mejoró su capacidad discriminativa, las probabilidades de concordancia del nomograma fueron mejores que las de los dos sistemas de estadificación NIH (0.76 vs 0.70, $p = 0.04$) y 0.66 ($p = 0.01$) en la cohorte de validación GEIS; 0.80 vs 0.74, ($p = 0.04$) y 0.78 ($p = 0.05$) en la cohorte Mayo y similares a los del sistema de estadificación AFIP-Miettinen (0.76 vs 0.73, $p = 0.28$) en la cohorte GEIS ; 0.80 vs 0.76 ($p = 0.09$) en la cohorte de Mayo. Las predicciones de Nomograma MSKCC de RFS parecían mejor calibradas que las predicciones hechas con el sistema AFIP-Miettinen.

Un análisis de datos de 10 ensayos publicados⁵⁰ basados en una población de 2,560 pacientes con GIST completamente resecado, ninguno de los cuales recibió imatinib adyuvante, en el cual se comparan las diferentes clasificaciones de estimación de riesgo de recurrencia, entre ellas, los criterios de consenso de los NIH , una modificación de los criterios de consenso de los NIH que incluye el sitio y la ruptura del tumor, y los criterios de AFIP demostró que todos los esquemas de estratificación de riesgo predijeron apropiadamente RFS e identificaron pacientes de alto riesgo. Los criterios NIH modificados propuestos fueron mejores para identificar un solo subgrupo de pacientes con alto riesgo de recurrencia, con todos los diferentes esquemas de clasificación, aquellos pacientes que fueron identificados como de riesgo intermedio tuvieron un curso clínico similar al del grupo de bajo riesgo, lo que sugiere que solo los pacientes de alto riesgo probablemente se beneficiarían de la terapia adyuvante.

IV.1.9. Manifestaciones clínicas

Muchos tumores del estroma gastrointestinal (GIST) se descubren incidentalmente durante procedimientos endoscópicos o quirúrgicos, donde generalmente se presentan como masas subepiteliales o en imágenes realizadas para otro propósito. Con mayor frecuencia, se asocian con síntomas inespecíficos como saciedad temprana, hinchazón, etcétera, a menos que se ulceren, sangren o crezcan lo suficiente como para causar dolor u obstrucción. En Japón, por ejemplo, debido al cribado masivo de adenocarcinoma gástrico con Videoendoscopia digestiva alta han aumentado los hallazgos incidentales de GIST asintomáticos.

En un estudio realizado por Nilsson B,⁵³ y colaboradores en la población del oeste de Suecia y publicado en el 2005, se identificaron 288 pacientes con GIST primario, se determinó la incidencia y prevalencia de GIST y se analizaron estadísticamente los factores pronósticos predictivos, incluidas las estratificaciones actuales de grupos de riesgo. Se determinó que 69 por ciento de los GIST se detectaron clínicamente debido a síntomas, 21 por ciento fueron hallazgos incidentales en la cirugía y el diez por ciento restante de GIST se

encontraron en la autopsia, 29 por ciento de los GIST sintomáticos y clínicamente detectados se clasificaron como de alto riesgo y un 156 por ciento abiertamente malignos, la mediana del tamaño tumoral de los GIST que se detectaron como hallazgos incidentales fue de 2,7 cm, frente a 8,9 cm para los encontrados en función de los síntomas

Sin embargo, la mayoría de los GIST pueden producir síntomas secundarios a hemorragia u obstrucción. La presentación varía según la ubicación del tumor primario. Si bien los GIST pueden producirse en todo el tracto gastrointestinal, dentro de este son más comunes en el estómago (40 a 60 por ciento) y yeyuno / íleon (25 a 30 por ciento), el duodeno (5 por ciento), el colorrecto (cinco a 15 por ciento) y el esófago (≤ 1 por ciento).

Los tumores que carecen de asociación con la pared intestinal se han denominado tumores del estroma extragastrointestinal (EGIST) y se presentan en el retroperitoneo, el mesenterio y el epiplón.

En el año 2005 se estudiaron 1,458 casos de tumor del estroma gastrointestinal diagnosticado entre 1992 y 2000, por Tran T, et al,⁵⁴ en Houston, Estados Unidos, reportando que, el 51 por ciento de los casos fueron en el estómago, 36 por ciento en el intestino delgado, 7 por ciento en el colon, 5 por ciento en el recto y 1 por ciento en el esófago. El 53 por ciento de los casos se clasificaron como localizados, 19 por ciento regionales, 23 por ciento distantes y 5 por ciento sin clasificar.

Si bien el estómago es el sitio más frecuente para los GIST, estos representan solo del uno al cinco por ciento de todas las neoplasias estomacales, pueden surgir en cualquier lugar, pero son más comunes en el fondo gástrico. Los GIST gástricos generalmente ocurren después de los 50 años, pero pueden afectar un amplio rango de edad y son desproporcionadamente más comunes en los hombres. Si bien la mayoría de los GIST pequeños son asintomáticos, las lesiones grandes se ulceran y hasta un 60 por ciento se presentan con sangrado, otros síntomas incluyen anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos y dolor; La perforación gástrica es poco frecuente.

En cuanto a los GIST esofágicos, estos tienen un aspecto clínico, endoscópico y radiográfico similar a los leiomiomas, aunque tienden a realzar más en la TC con contraste, son ávidos con fludesoxiglucosa (FDG) en la exploración con FDG-PET y pueden identificarse de forma fiable antes de la operación mediante ecoendoscopia. FNA, especialmente si se puede realizar tinción inmunohistoquímica para KIT. Todas las lesiones esofágicas submucosas bien circunscritas que son mayores a 2 cm, agrandadas o ávidas de FDG deben someterse a USE preoperatoria con FNA, ya que estas no son características típicas de un leiomioma.

La hemorragia digestiva alta es la manifestación clínica más común de los GIST, que se manifiesta como hematemesis o melena en el 40-65 por ciento de los pacientes y sangrado gastrointestinal oculto en el 28 por ciento de los GIST de intestino delgado y 50 por ciento de los GIST gástricos, el sangrado ocurre debido a la necrosis por presión y a la ulceración de la mucosa suprayacente con la hemorragia resultante de los vasos rotos.

Los hallazgos incidentales en GIST asintomático se present13 a 18 por ciento, el dolor o molestias abdominales en un en ocho a 17 por ciento, abdomen agudo del dos al 14 por ciento y masa abdominal asintomática en un cinco por ciento. La obstrucción puede resultar del crecimiento intraluminal de un tumor endofítico o de la compresión luminal de una lesión exofítica.

Se han informado posibles síndromes paraneoplásicos en algunos pacientes, incluido el hipotiroidismo de consumo y la hipoglucemia tumoral no de células de los islotes. En el 2014 Maynard⁵³ y colaboradores publicaron en estado Unidos que el uso de inhibidores Tirosina Kinasa si bien ha mejorado el resultado para los pacientes, está asociado con efectos adversos, incluido el hipotiroidismo. Se han propuesto múltiples mecanismos de este efecto, incluida la disminución de la organización del yodo y la regresión capilar glandular. El estudio informo el hallazgo de hipotiroidismo de consumo causado por la sobreexpresión marcada de la enzima inactivadora de la hormona tiroidea tipo 3 yodotironina desiodinasa (D3) dentro del tumor.

Los pacientes con enfermedad multifocal generalmente se clasifican en estadio avanzado (metastásico), aunque algunos (particularmente aquellos con afecciones hereditarias raras) se ven afectados por múltiples primarias. Los GIST con frecuencia hacen metástasis al hígado y al peritoneo, y rara vez a los ganglios linfáticos regionales. Con poca frecuencia hacen metástasis a los pulmones, el sitio más común de metástasis para la mayoría de los sarcomas de tejidos blandos.

IV.1.10. Diagnóstico

Ninguna prueba de laboratorio puede confirmar o descartar específicamente la presencia de un tumor del estroma gastrointestinal. Las siguientes pruebas de laboratorio e imágenes radiológicas, generalmente se ordenan en el estudio de pacientes que presentan síntomas abdominales inespecíficos; dolor abdominal y con hallazgos que pueden deberse a complicaciones de los GIST, como hemorragia, obstrucción o perforación, entre las pruebas de laboratorios iniciales a realizar se encuentran: Conteo completo de células sanguíneas, perfil de coagulación, estudios de química del suero, nitrógeno ureico en la sangre (BUN) y creatinina, pruebas de función hepática, valores de amilasa y lipasa, tipo de sangre y albúmina de suero.

Los GIST no están asociados con la elevación de ningún marcador tumoral sérico. Sin embargo, dependiendo de la ubicación, el tamaño y la apariencia del tumor en los estudios de imágenes, puede ser apropiado realizar ensayos de marcadores tumorales como los siguientes para otras neoplasias abdominales como, antígeno de cáncer 19-9 (CA19-9), antígeno carcinoembrionario (CEA), CA-125, alfa fetoproteína (AFP).

Los estudios de imágenes utilizados en el estudio de GIST incluyen los, radiografía, ultrasonido, tomografía computarizada (CT), resonancia magnética (MRI), tomografía por emisión de positrones (PET). La radiografía abdominal simple no es específica, pero se puede ordenar como parte del estudio de un paciente que se presenta de forma emergente con una posible obstrucción o

perforación intestinal. Los patrones de gases anormales, que incluyen asas dilatadas de intestino o aire extraluminal libre son ejemplos de hallazgos que pueden detectarse en estas situaciones clínicas.⁵⁴

La tomografía computarizada con contraste es el método de imagen elegido para caracterizar una masa abdominal, evaluar su extensión y evaluar la presencia o ausencia de enfermedad metastásica, que con mayor frecuencia involucra el hígado, el epiplón y el peritoneo. Se debe administrar contraste oral e intravenoso para definir los márgenes intestinales. Aunque la resonancia magnética (MRI) tiene un rendimiento diagnóstico comparable y carece de exposición a la radiación, la TC es un estudio de imagen inicial preferido para la detección y la estadificación, excepto quizás en un paciente que no puede recibir contraste intravenoso.

La apariencia CT habitual de un GIST es la de una masa sólida, suavemente contorneada que mejora brillantemente con contraste intravenoso. Los tumores muy grandes mayor a 15 cm, pueden parecer más complejos debido a necrosis, hemorragia o componentes degenerados. Puede ser difícil identificar el origen de una gran masa debido al crecimiento exofítico.

Ghanem y colaboradores, describieron las características de CT de los GIST en función del tamaño, de la siguiente manera;⁵⁵

- Pequeño (menor a cinco cm): masas homogéneas, claramente demarcadas, que exhiben principalmente patrones de crecimiento intraluminal
- Intermedio (de cinco a diez cm): forma irregular, densidad heterogénea, un patrón de crecimiento intraluminal y extraluminal, y signos de agresión biológica, a veces incluyendo infiltración de órganos adyacentes.
- Grande (mayor de diez cm): márgenes irregulares, densidades heterogéneas, comportamiento localmente agresivo y metástasis a distancia y peritoneales

En pacientes con GISTs gástricos, la masa gástrica se puede detectar desde la pared gástrica, como se muestra en la imagen a continuación. Sin embargo, en algunos casos, el sitio de origen del órgano no está claro en la tomografía computarizada. La tomografía computarizada también se puede utilizar para

evaluar la invasión tumoral a las estructuras adyacentes y la presencia de metástasis intraabdominales. La identificación de la enfermedad a distancia es importante, ya que hasta la mitad de los pacientes que inicialmente presentan un GIST tienen metástasis a distancia (dos tercios de los que tienen afectación hepática).

La resonancia magnética puede ser un complemento especialmente útil para la TC en la evaluación de tumores grandes que tienen componentes necróticos y hemorrágicos. Las porciones sólidas de tumores muestran baja intensidad en las imágenes T1 y alta intensidad en las imágenes T2, con aumento de la masa cuando se administra gadolinio intravenoso. La intensidad de la señal de los componentes hemorrágicos del tumor puede variar de mayor a menor, según la edad de la hemorragia. En ocasiones, se puede preferir la resonancia magnética para los GIST en sitios específicos, como el recto, especialmente para evaluar la extensión anatómica para la cirugía o para evaluar la sospecha de metástasis hepáticas.

Scarpa M, y colaboradores,⁵⁶ publicaron en el año 2008 una revisión sistemática de los diagnósticos clínicos de GIST, Se incluyeron 46 estudios observacionales con un total de 4.534 pacientes, del Instituto Oncológico Veneto en Italia. La hemorragia gastrointestinal fue la presentación clínica más frecuente. Veinte estudios proporcionaron información adecuada sobre el rendimiento diagnóstico de diversos procedimientos. El rendimiento diagnóstico combinado de la endoscopia más biopsia de la mucosa y de la radiografía de contraste intestinal fue del 33,8 por ciento y del 35,1 por ciento, respectivamente, mientras que el de EUS y el de EUS-FNA fue del 68,7 por ciento y 84.0 por ciento respectivamente.

La tomografía computarizada abdominal y la resonancia magnética tuvieron rendimientos diagnósticos agrupados similares de 73,6 por ciento y 91,7 por ciento, respectivamente. Se concluyó que la endoscopia más biopsia de la mucosa debe reservarse a pacientes con hemorragia gastrointestinal, que el EUS-FNA proporciona visualización directa de la neoplasia y muestras adecuadas para el diagnóstico molecular, tanto la EUS, la TC y la RM abdominales pueden

considerarse alternativas válidas siempre que la EUS-FNA no esté disponible o un diagnóstico citológico sea innecesario.

Estos tumores pueden pasarse por alto en la endoscopia debido a su frecuente crecimiento submucoso y extraluminal. Si se sospecha el diagnóstico antes de la endoscopia, se puede realizar una ecografía endoscópica para caracterizar aún más y ayudar a confirmar el origen de la lesión (cuando el sitio del órgano del tumor no es claramente evidente en la tomografía computarizada), incluso si no es visible endoscópicamente.

La endoscopia puede ser útil para caracterizar aún más la lesión si se identifica una masa gástrica. Tanto los GIST como los leiomiomas pueden aparecer como una masa submucosa con márgenes lisos, con una mucosa suprayacente normal y abultada hacia la luz gástrica, la ulceración central se ve ocasionalmente.

La endoscopia sola no puede distinguir con precisión entre los tumores intramurales y extramurales. Por el contrario, la ecografía endoscópica (EUS) ha proporcionado un gran avance para caracterizar tales masas al identificar la capa de origen y permitir la adquisición de tejido guiado para estudios de diagnóstico, incluida la inmunohistoquímica. Endosonográficamente, los GIST son típicamente lesiones hipocóicas y homogéneas con márgenes bien definidos, aunque rara vez pueden tener márgenes irregulares y ulceraciones. La mayoría de los GIST se originan dentro de la muscularis propia (cuarta capa del tracto gastrointestinal), las lesiones pequeñas pueden originarse en la muscularis mucosa (segunda capa), con poca frecuencia, los tumores no son homogéneos, lo que se ha atribuido a la necrosis por licuefacción, tejido conectivo y degeneración quística y hialina. En general, las características ultrasónicas de una masa sospechosa de malignidad son, tamaño grande, bordes extraluminales irregulares, presencia de espacios quísticos y focos ecogénicos.

Las biopsias endoscópicas que utilizan técnicas estándar generalmente no obtienen suficiente tejido para un diagnóstico definitivo, las pinzas de biopsia con aguja fina guiadas por EUS también pueden no producir suficiente tejido, pero la utilidad principal es excluir otras lesiones que surgen por vía submucosa. Las biopsias de caja (en las que se usa una caja de polipectomía para extraer un gran

pedazo de tejido) pueden provocar perforación y, en general, deben evitarse, excepto en casos cuidadosamente seleccionados.

Si bien el diagnóstico a menudo se puede hacer con una biopsia guiada por ecografía, el uso de la biopsia es controvertido en una lesión resecable primaria que es sospechosa de GIST. En general, no se recomienda la biopsia en este contexto. La biopsia de un GIST, que tiende a ser suave y frágil, puede causar hemorragia intratumoral o incluso ruptura y puede aumentar el riesgo de diseminación tumoral. Independientemente de los resultados de la biopsia, la resección quirúrgica generalmente se requiere para el tratamiento y el diagnóstico definitivo.

El diagnóstico preoperatorio de un GIST requiere un alto grado de sospecha y la familiaridad con su apariencia radiológica. La biopsia preoperatoria generalmente no se recomienda para una lesión resecable en la que existe una alta sospecha de GIST y el paciente es operable de otra manera. Sin embargo, se prefiere una biopsia para confirmar el diagnóstico si se sospecha una enfermedad metastásica o si se considera tratamiento con Imatinib preoperatorio antes de intentar la resección en un paciente que tiene una lesión localmente avanzada grande que se cree que representa un GIST.

Se prefiere una biopsia guiada por ecografía endoscópica (EUS) en lugar de una biopsia percutánea debido a que la biopsia percutánea guiada por imagen conlleva el riesgo teórico de ruptura de la cápsula tumoral con diseminación peritoneal de la enfermedad.

El uso combinado del análisis citológico, la inmunohistoquímica para la expresión de la proteína KIT y la reacción en cadena de la polimerasa para las mutaciones KIT (si es necesario) pueden permitir el diagnóstico de la mayoría de estas lesiones mediante aspiración con aguja fina guiada por EUS (EUS-FNA).

En un estudio de 65 pacientes sometidos a EUS-FNA por una lesión submucosa del tracto gastrointestinal superior, entre las 28 lesiones con un diagnóstico patológico definitivo, la sensibilidad para el diagnóstico de GIST fue del 82 por ciento y la especificidad fue del 100 por ciento.⁵⁷

En un ensayo realizado en Amsterdam, en la década de 1990 por Tio TL, *et al*, se evaluó la capacidad diagnóstica de la Ecografía endoscópica en 42 pacientes. Antes de la cirugía, 12 pacientes con sospecha de leiomioma y 12 pacientes con sospecha de leiomiomasarcoma fueron estudiados por ultrasonografía endoscópica (EUS), tomografía computarizada (TC), endoscopia y deglución de bario. Los resultados se correlacionaron con cirugía e histología. El EUS fue superior a otras técnicas de imagen en la detección, estadificación y seguimiento de los tumores submucosos de músculo liso debido a imágenes claras de la anomalía intramural y los ganglios linfáticos adyacentes.⁵⁸

Por otro lado, más recientemente la introducción de la tomografía por emisión de positrones (PET) usando fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) es muy sensible para la detección de tumores con un metabolismo alto contenido de glucosa, incluyendo GIST; sin embargo, no es lo suficientemente específico para hacer un diagnóstico preoperatorio. No ha reemplazado a la TC como la modalidad de imagen inicial de elección en pacientes sospechosos de tener un tumor mesenquimatoso del tracto gastrointestinal.

La FDG-PET puede ser útil para detectar un sitio primario desconocido o resolver ambigüedades de la TC (por ejemplo, cuando los hallazgos de la TC no son concluyentes o inconsistentes con los hallazgos clínicos). La sensibilidad informada de PET para GIST (incluidas las lesiones metastásicas) es del 86 al 100 por ciento, además, este puede detectar una respuesta temprana a un inhibidor de la tirosina quinasa, lo que puede ser importante cuando el tratamiento se administra en el entorno neoadyuvante.

Una respuesta de FDG-PET, que se caracteriza por una marcada disminución en el metabolismo glucolítico de los tumores, puede verse tan pronto como 24 horas después de que se inicia el tratamiento con imatinib. No obstante, casi todos los datos obtenidos por las imágenes de exploración FDG-PET se pueden encontrar en una tomografía computarizada de contraste intravenoso tradicional de buena calidad, con una definición anatómica superior.

En el año 2004 Gayed I, y colaboradores publicaron un estudio en 54 pacientes con GIST del *MD Anderson Cancer Center*, Houston, Texas, Estados Unidos, en

el que estos se sometieron a (18) F-FDG PET y tomografías computarizadas dentro de las 3 semanas antes del inicio de la terapia con mesilato de imatinib, con fines de establecer el rol del Pet-CT versus la TAC. Un total de 122 y 114 sitios u órganos estuvieron involucrados en la pre-terapia CON F-FDG PET y CT, respectivamente. La sensibilidad y los valores predictivos positivos (VPP) para la TC fueron 93 por ciento y 100 por ciento; mientras que estos valores para F-FDG PET fueron 86 por ciento y 98 por ciento. Sin embargo, las diferencias entre estos valores para CT y (18) F-FDG PET no fueron estadísticamente significativas ($P = 0.27$ para sensibilidad y 0.25 para PPV). Esto sugiere un rendimiento comparable de (18) F-FDG PET y CT en la estadificación de GIST.⁵⁹

Por otro lado en el año 2005 Kamiyama Y, et al, publicaron un ensayo en Japón en el que se valoró si el FDG-PET es útil para predecir el potencial maligno de los GIST gástricos. Participaron diez pacientes diagnosticados con GIST gástricos. FDG-PET se realizó en todos ellos antes de la resección del tumor. La captación de FDG se evaluó mediante un valor de captación estandarizado. Todos los tumores tenían captación de FDG. Hubo una correlación significativa entre la captación de FDG y tanto el índice Ki67 como el índice mitótico, pero no el diámetro del tumor. La captación de FDG y el potencial maligno de los GIST gástricos tuvieron una correlación significativa. Por lo cual recomendaron que el FDG-PET puede ser de gran valor para predecir el potencial maligno de los GIST gástricos antes de la cirugía. Se debe considerar que un GIST gástrico con una alta captación de FDG tiene potencial maligno.⁶⁰

IV.1.11. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de un tumor subepitelial que surge en el tracto gastrointestinal como el GIST, es amplio, puede confundirse con lesiones benignas o malignas, tales como, leiomioma, leiomioma, melanoma maligno, schwannoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, fibromatosis (tumor desmoide), tumor miofibroblástico inflamatorio o incluso carcinoma metaplásico.

Los hallazgos de la microscopía óptica sola, para distinguir entre GIST y otros tumores en el diagnóstico diferencial (particularmente leiomiomas, leiomiosarcomas verdaderos y schwannomas del tracto gastrointestinal) puede ser difícil porque la histopatología observada en las secciones teñidas con hematoxilina y eosina no son confiables o específicamente se relacionan con el inmunofenotipo o la genética molecular de estas lesiones.

La distinción generalmente se basa en técnicas inmunohistoquímicas y de análisis molecular, aunque existe cierta superposición,⁶¹ por ejemplo un punto distintivo clave es la expresión casi universal de KIT por GIST. Aproximadamente el 95 por ciento de los GIST son positivos para KIT. Otra tinción inmunohistoquímica útil es DOG-1 (descubierta en GIST-1), que se expresa en casi todos los GIST, incluidos los tumores mutantes del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas negativo KIT (PDGFRA) , además, del 60 al 70 por ciento de los GIST son positivos para CD34, del 30 al 40 por ciento para la actina del músculo liso, del 5 por ciento para la proteína S-100 y del 1 al 2 por ciento para la desmina o la queratina.

El leiomioma clásico o habitual del tracto gastrointestinal tiene una apariencia morfológica similar a los leiomiomas en otros órganos. En el intestino, generalmente son pequeños y bien circunscritos, suelen surgir de la capa muscularis propia; el crecimiento puede ser intraluminal, extraluminal o una combinación, pueden variar en tamaño desde menos de 0,5 cm (microleiomiomas) hasta 30 cm y en la tomografía computarizada, los leiomiomas pueden aparecer como una lesión hipodensa de contorno suave inmediatamente adyacente a la luz intestinal.⁶²

Microscópicamente, los leiomiomas están formados por fascículos de células fusiformes de apariencia benigna sin atipia nuclear, las mitosis son escasas o ausentes, y la necrosis prácticamente nunca ocurre, el núcleo está ubicado en el centro y es ovalado, pero puede ser desplazado hacia un lado por distintas vacuolas, lo que sugiere células en anillo de sello, estas vacuolas no contienen grasas ni sustancias mucosas, lo que la diferencia de los liposarcomas y los carcinomas.

En cambio, los leiomiomas verdaderos son típicamente masas grandes que tienen diversos grados de necrosis interna con realce de contraste heterogéneo. La calcificación distrófica puede estar presente, las células de un verdadero leiomioma se caracterizan por ser alargadas con abundante citoplasma, las células gigantes multinucleadas son comunes. La mayoría son de grado histológicamente alto y, por inmunohistoquímica, expresan actina, desmina o ambas en el músculo liso, los cambios epitelioides, en los cuales las células se vuelven células redondeadas o poligonales con un espacio perinuclear claro que carece de miofibrillas de músculo liso, pueden ocurrir en un leiomioma típico.⁶³

Atendiendo a la localización del tumor, hay ciertas características que pueden ayudar a establecer diagnósticos diferenciales, por ejemplo, los tumores mesenquimales como tal son más comunes en el tercio medio a distal del esófago que los GIST, por lo general, son pequeños y asintomáticos, pero ocasionalmente crecen a un tamaño enorme y producen disfagia. La mayoría de los tumores mesenquimales que afectan el esófago son leiomiomas, los leiomiomas son mucho menos comunes.

Los leiomiomas son más comunes en los hombres, y a menudo se detectan incidentalmente en una deglución de bario o en una endoscopia realizada por otros motivos. Los tumores aparecen como lesiones submucosas redondeadas con mucosa superpuesta intacta y se sienten gomosos cuando se palpan suavemente con el endoscopio. Ulceración o sangrado es poco común.

En cuanto al estómago, la mayoría de los tumores de tejidos blandos que surgen en el estómago son GIST, seguidos de leiomiomas; tanto los leiomiomas como los GIST gástricos pueden ser ≤ 0.5 cm o tan grandes como 20 cm, ambos tumores pueden crecer tanto hacia adentro como hacia afuera, aunque los leiomiomas tienen más probabilidades de crecer por vía intraluminal (endogástrica) , en contraste, los GIST (y los leiomiomas) crecen y se expanden de manera predominantemente extragástrica .Los leiomiomas son típicamente asintomáticos, incluso cuando son de gran tamaño.

Los leiomiomas son raros, en una serie de 262 neoplasias de músculo liso observadas durante un período de 11 años en un solo centro alemán, se observó que solo hubo tres leiomiomas verdaderos.⁶⁴ Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, dolor, pérdida de peso, sangrado o una masa palpable, estos tumores pueden ser grandes al momento de la presentación (mediana de 10 cm), y puede haber invasión local de órganos adyacentes, las áreas de necrosis producen un patrón no homogéneo en la USE y en la TC con contraste.

El noventa por ciento de los tumores se localizan en el fondo y el cuerpo. Puede producirse diseminación hematológica al hígado y los pulmones. En general, los resultados son menos favorables que para los GIST gástricos, en un informe de 15 casos de leiomioma gástrico tratados entre 1981 y 1998 (tumor tamaño medio de 10 cm), el tres y las tasas de supervivencia de cinco años después de la resección fueron 53 y 22 por ciento, respectivamente.⁶⁵

El intestino delgado es el segundo sitio más frecuente de tumores del músculo liso, estos se encuentran con mayor frecuencia en el yeyuno, seguido del íleon y luego del duodeno, e l tipo más común es el GIST, que representa del 83 al 86 por ciento de los casos, de hecho, la mayoría de los leiomiomas previamente clasificados en estudios más antiguos son tumores GIST.

Los GIST del intestino grueso son poco frecuentes, sin embargo, en el recto, la gran mayoría de los tumores de músculo liso son GIST y por lo general se presentan como nódulos pequeños y duros de menos de un cm de diámetro que se encuentran incidentalmente durante una exploración clínica y en el colon, los GIST son más frecuentes que los leiomiomas, y son típicamente transmurales, con frecuentes componentes intramurales y abultados hacia afuera.

IV.1.12. Tratamiento:

Como en todas las enfermedades oncológicas, el manejo dependerá del estadio de la enfermedad, el cual puede ser local o sistémico, y dependerá de la confianza en el diagnóstico preoperatorio, la ubicación y el tamaño del tumor, el grado de diseminación y la presentación clínica.

Todos los GIST mayor o igual a 2 cm de tamaño deben ser resecados. Sin embargo, no hay consenso sobre el manejo de GIST más pequeños; La historia natural de los GIST menor de 2 cm, incluida su tasa de crecimiento y potencial metastásico, sigue siendo desconocida. Aunque estos pequeños GIST pueden seguirse endoscópicamente hasta que crecen o se vuelven sintomáticos, la frecuencia óptima de seguimiento y los riesgos específicos de esta estrategia son inciertos. Debido a que los GIST son submucosos, las técnicas estándar de resección endoscópica de la mucosa no necesariamente se extienden lo suficientemente profundo en el tejido submucoso para garantizar la eliminación de todo el tejido profundo además de que se corren más riesgos de márgenes positivos, derrame tumoral y perforación.³⁰

El objetivo del tratamiento quirúrgico es la resección macroscópica completa con una pseudocápsula intacta, si es posible para disminuir la probabilidad de recurrencia. La resección segmentaria del estómago o el intestino debe realizarse con el objetivo de lograr márgenes de resección negativos. La resección más amplia del tejido no afectado no tiene ningún beneficio adicional, sin embargo, se debe evitar la resección peritumoral en lugar de la segmentaria. La linfadenectomía de rutina es innecesaria porque las metástasis ganglionares son raras.

Aunque pueden parecer ominosos en la TC, los GIST a menudo se proyectan extraluminalmente desde el estómago o el intestino delgado y se desplazan en lugar de invadir órganos adyacentes. A menudo se pueden levantar de las estructuras circundantes, aunque en algunos casos, la resección en bloque es necesaria debido a adherencias densas.⁶⁶

La necesidad de lograr márgenes microscópicos negativos es incierta con GIST grandes mayores de diez cm. El manejo de un margen positivo de acuerdo con el informe final de patología no está bien definido y depende de si el cirujano cree que el hallazgo refleja con precisión el procedimiento quirúrgico que se realizó. Aunque los pacientes que se someten a una resección microscópicamente incompleta pueden tener un mayor riesgo de recurrencia locorregional, otros

factores como el grado y el tamaño del tumor pueden desempeñar un papel más importante en la determinación del riesgo de recurrencia.

Por otra parte atendiendo al lugar de origen, el manejo quirúrgico de los GIST en el contexto de enfermedad loca tiene sus particularidades, por ejemplo, los GIST esofágicos son más difíciles de manejar que los GIST que surgen en los órganos intraabdominales revestidos de serosa debido a la falta de confinamiento del tumor por una capa serosa, y la contraindicación relativa a la resección segmentaria dado el suministro de sangre del esófago.

Si bien se ha informado de una enucleación exitosa en GIST esofágico más pequeño con resultados aparentemente favorables, la idoneidad oncológica de esta cirugía limitada no se ha evaluado en un ensayo prospectivo multicéntrico y no puede recomendarse de forma rutinaria como el mejor enfoque. El manejo óptimo de los GIST esofágicos menores de dos cm de tamaño es controvertido. Las pautas de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomiendan el ultrasonido endoscópico y el seguimiento, reservando la escisión solo para los nódulos esofágicos que aumentan de tamaño y las directrices canadienses sugieren que todos los GIST, incluso aquellos menores de un cm, se extirpan debido al riesgo de metástasis.

Se ha propuesto un enfoque algorítmico para el manejo de GIST menor o igual a dos cm basados en el tamaño y la apariencia de EUS sin embargo, este enfoque no ha sido validado prospectivamente. Ha sido adoptado por la NCCN³² para pequeños GIST gástricos, pero no para aquellos en otros sitios.

Por otro lado, el enfoque del tratamiento de los GIST gástricos varía según el tamaño, todos los nódulos mayores o igual a dos cm deben extirparse. Las lesiones submucosas menor de un cm con hallazgos de USE que sugieran benignidad pueden seguirse de forma conservadora, utilizando un protocolo similar al de los leiomiomas esofágicos. Sin embargo, el tratamiento de las lesiones entre uno y dos cm es controvertido y las guías de los grupos de expertos difieren en sus recomendaciones. Algunos médicos resecan tumores de entre 0,5 y 1,0 cm de tamaño mediante polipectomía endoscópica con asa, pero existe el riesgo de perforación.

Incluso los GIST de un cm pueden tener una mutación KIT y se desconoce el riesgo de crecimiento y progresión a malignidad, además, estos tumores son submucosos, por lo que una polipectomía de lazo endoscópico posiblemente pueda dejar tejido tumoral. Es controvertido si es necesario eliminar todos los GIST gástricos menores de dos cm.⁴⁷

Se ha propuesto un enfoque algorítmico para el tratamiento de GIST gástrico basado en el tamaño y la apariencia de la USE. Aunque no se ha validado de forma prospectiva, este enfoque fue adoptado por la NCCN³² en sus directrices revisadas de 2010 para el tratamiento de los GIST gástricos (pero no en otros sitios gastrointestinales). Se recomienda la resección quirúrgica completa para GIST gástricos pequeños de más de dos cm con alto riesgo de recurrencia según la apariencia de la USE (bordes irregulares, espacios quísticos, ulceración, focos ecogénicos o heterogeneidad en la apariencia) y para los tumores que carecen de estas características, la vigilancia mediante ecografía endoscópica es una opción. Sin embargo, muchos médicos limitan la resección endoscópica y / o la vigilancia a pacientes que tienen mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas.

El tratamiento quirúrgico para un GIST localizado y potencialmente resecable del intestino delgado es similar y consiste en una resección segmentaria en bloque con márgenes libres de tumor. Debe evitarse la resección peritumoral en contraposición a la segmentaria, ya que se asocia con un alto riesgo de recidiva local. A diferencia del adenocarcinoma y el carcinoide, los sarcomas como el GIST con poca frecuencia metastatizan a los ganglios linfáticos mesentéricos regionales, en una serie de base de datos de 1.848 GIST del intestino delgado solo fue de un cinco por ciento por lo que la linfadenectomía mesentérica no es necesaria ni beneficiosa. Hay menos experiencia con la resección laparoscópica de pequeños GIST intestinales que con GIST gástricos.⁶⁷ Para los GIST duodenales, la resección local es apropiada cuando sea posible, y la pancreaticoduodenectomía debe reservarse para las lesiones que no son susceptibles de resección local por ejemplo cuando hay afectación de la papila de Vater.

En un ensayo publicado por Giuliano K y colaboradores, en el 2017⁶⁹ y realizado por el departamento de cirugía de la Universidad *Johns Hopkins*, en Maryland, Estados Unidos, donde se consultó la base de datos SEER para los casos de GIST gástrico y de intestino delgado entre los años 2002 y 2012, se determinó el tiempo hasta la mortalidad por causa específica fue del 14,0 por ciento para los 3.759 pacientes con GIST gástrico y del 14,3 por ciento para los 1.848 pacientes con GIST del intestino delgado. La supervivencia a cinco años fue del 82,2 por ciento y el 83,3 por ciento para los pacientes con intestino delgado y gástrico, es decir, resultados similares para ambos grupos

Las lesiones en las que no se puede descartar una neoplasia maligna deben resecarse quirúrgicamente, independientemente de su tamaño. Aunque teóricamente los leiomiomas podrían enuclearse, una colectomía estándar basada en el suministro de sangre al intestino, como se hace para los adenocarcinomas, es técnicamente más fácil y la tasa de complicaciones debería ser comparable. Sin embargo, dado que las metástasis linfáticas son raras para los GIST, no es necesaria la resección del mesenterio adyacente (y la realización de una resección mesorrectal para los GIST rectales).

Por otro lado, los GIST colorrectales localmente avanzados pueden ser tumores grandes y voluminosos. Los GIST rectales son un desafío especial para el cirujano debido al espacio pélvico confinado y, a menudo, la adherencia densa al suelo pélvico, como consecuencia, el GIST rectal puede requerir una cirugía extensa para lograr una resección quirúrgica completa. Los resultados con la cirugía sola son pobres y se reconoce que un sitio del tumor en el colon o el recto confiere un pronóstico peor que la ubicación en el estómago, los resultados parecen ser mejores en los pacientes tratados con imatinib perioperatorio. En particular, los márgenes de resección positivos son un factor de riesgo importante de mala supervivencia en pacientes con GIST rectal, especialmente para los pacientes con tumores de alto riesgo por esta razón se prefiere el imatinib inicial para la mayoría de los pacientes con un GIST rectal, a menos que el tumor sea pequeño y la cirugía para preservar el esfínter sea posible por adelantado.⁶⁸

Neoadyuvancia:

Aunque la resección quirúrgica es el tratamiento de elección para los tumores potencialmente resecables, la terapia neoadyuvante con imatinib puede ser preferible si la probabilidad de resección completa del tumor es limítrofe, si el tumor es localmente avanzado e irresecable pero no metastásico, o en el tumor primario siendo potencialmente resecable una reducción en el tamaño disminuiría significativamente la morbilidad de la resección quirúrgica como en los casos de GIST de esófago, unión esofagogástrica, duodeno o el recto distal, en tales casos, se debe realizar una biopsia del tumor para confirmar el diagnóstico, establecer el genotipo del tumor y posteriormente valorar neoadyuvancia con Imatinib.

Así como se ha establecido en el contexto adyuvante, en la neoadyuvancia no se administra Imatinib a pacientes que tienen una mutación del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*PDGFRA*) D842V, o un GIST deficiente en succinato deshidrogenasa (SDH) o relacionado con neurofibromatosis (NF), y en su lugar se le realiza cirugía de inicio. También para los pacientes que están siendo considerados para terapia neoadyuvante y cuyo tumor alberga una mutación del exón 9 KIT (si bien son raros y aparecen con más frecuencia en los GIST de intestino delgado) *que* confieren una resistencia relativa a imatinib, se prefiere una dosis inicial de 800 mg por día. En cuanto a la duración de la neoadyuvancia, la misma no está establecida, sin embargo, los pacientes son tratados hasta lograr una «respuesta máxima», que por lo general no supera los 10 a 12 meses. No hay consenso en cuanto a las indicaciones del imatinib neoadyuvante y la decisión sobre cuánto tiempo continuar con el imatinib y cuándo operar (es decir, en la primera resecabilidad versus después de lograr la respuesta máxima) debe ser individualizada.

Adyuvancia:

Existen tres ensayos fase III, que valoraron el uso y beneficio de Imatinib adyuvante, el del *American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team Z9001*, el de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) 62024 y el del *Scandinavian Sarcoma Group (SSG) de prueba XVIII*.

El estudio ACOSOG fue un ensayo multicéntrico, doble ciego y de fase III, publicado en el 2009 y realizado en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, New York, por Dematteo RP, *et al*⁷¹ que comparo Imatinib adyuvante versus placebo en 713 adultos con un GIST gastrointestinal primario completamente resecado de al menos 3 cm de diámetro máximo e inmunohistoquímicamente positivo para la proteína KIT, el objetivo primario fue medir la supervivencia libre de recurrencia (RFS).

En una mediana de seguimiento de 20 meses, 30 pacientes en el grupo de Imatinib recurrieron o murieron versus 70 en el grupo de placebo (8 versus 20 por ciento). La tasa de RFS a un año fue del 98 frente al 83 por ciento, a favor del imatinib, con un cociente de riesgos instantáneos (HR) para RFS de 0,35. Una vez interrumpido, el imatinib adyuvante pareció proporcionar un año adicional de protección, después del cual la tasa de recurrencia pareció ser paralela a la del brazo de control.

El análisis de subgrupos reveló que la RFS fue significativamente más prolongada con Imatinib en todas las categorías de riesgo (según el tamaño, la frecuencia mitótica y la ubicación en el tracto GI), en un análisis posterior, el beneficio absoluto fue mayor en aquellos con enfermedad de alto riesgo (tasa de recaída 47 frente al 19 por ciento para placebo e imatinib, respectivamente); para la enfermedad de riesgo moderado fue del 14 frente al 5 por ciento, respectivamente.

No han surgido diferencias en la supervivencia global a favor del Imatinib en el ensayo ACOSOG Z9001. Entre las posibles razones se encuentran la corta duración del seguimiento, el número limitado de recaídas y el alto grado de eficacia del imatinib en la enfermedad recidivante⁶⁹, Además, después de que el estudio no fue cegado, a todos los pacientes asignados al azar a placebo se les permitió pasar al tratamiento activo, ocultando así cualquier diferencia potencial en la supervivencia general entre los grupos. Con base en estos hallazgos, el Imatinib recibió una aprobación acelerada en los Estados Unidos en 2008 para el tratamiento adyuvante de GIST completamente resecados de \geq tres cm de

tamaño, sin una guía definitiva sobre la duración óptima del tratamiento o qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse.

El ensayo EORTC 62024 también fue un ensayo fase III, multicéntrico, publicado por Casali PG⁷ y colaboradores en el año 2015 y realizado con pacientes de varios centros de Australia, Francia e Italia, en el que se asignó aleatoriamente a 908 pacientes con GIST de riesgo intermedio o alto (de acuerdo con la clasificación de los NIH de 2002 y que incluyó la ruptura del tumor o el derrame intraoperatorio del tumor) a dos años de Imatinib versus observación sola. El criterio de valoración principal fue originalmente la supervivencia global, pero el protocolo se modificó en 2009 para cambiar el criterio de valoración principal a la supervivencia sin fallos de imatinib (IFFS, el tiempo hasta la muerte o el inicio de un Inhibidor Tirosina kinasa distinto de imatinib).

Con una mediana de seguimiento de 4,7 años, la RFS a los tres años fue de 84 frente al 66 por ciento y de 69 versus 63 por ciento a los cinco años con un valor de $P < .001$, estadísticamente significativo y la supervivencia global a cinco años fue del 100 frente al 99% ,incluso entre los 528 pacientes con GIST de alto riesgo según la clasificación del NIH de 2002 solo hubo una tendencia hacia un mejor IFFS que favoreció al imatinib adyuvante (IFFS de cinco años 79 versus 73 por ciento).De manera similar, cuando el riesgo se estratificó de acuerdo con los criterios de estratificación de riesgo de los NIH modificados para incluir el sitio del tumor primario la diferencia en la IFFS entre los grupos tratados y de control todavía no era estadísticamente significativa.

El *Scandinavian Sarcoma Group* (SSG) de prueba XVIII fue otro ensayo fase III , publicado por Fletcher CD¹⁹ et al, en el año 2002, y realizado con pacientes del departamento de patología de del *Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School* en Boston , Estados Unidos , en el que se comparó 36 meses frente a 12 meses de Imatinib adyuvante (400 mg al día) en 400 pacientes con GIST de alto riesgo resecado. El alto riesgo se definió según los criterios de consenso modificados, como tener al menos uno de los siguientes; tamaño del tumor > 10 cm, recuento mitótico > 10 por 50 campos de alto aumento (HPF), tamaño del tumor > cinco cm o rotura del tumor. Aproximadamente la mitad de los

pacientes incluidos tenían tumores primarios gástricos, el objetivo primario fue valorar la supervivencia libre de recurrencia.

En una mediana de seguimiento de 54 meses, el tratamiento prolongado se asoció con una mejora significativa en la RFS a cinco años 66 frente al 48 por ciento, con un HR 0,46, así como a la supervivencia global. (92 frente a 82 por ciento, HR 0,45), Los beneficios persistieron en un informe posterior con una mediana de seguimiento más prolongada de 90 meses, los pacientes asignados a tres años de Imatinib continuaron teniendo una RFS significativamente mayor (71 frente a 52 por ciento) y una supervivencia general (92 frente a 85 por ciento).

Estos datos establecieron al menos 36 meses de Imatinib adyuvante como un nuevo estándar para pacientes con GIST de alto riesgo, pero quedan dudas sobre si el tratamiento debe continuarse por más de tres años. Las tasas de recurrencia de la enfermedad han sido altas dentro de los 6 a 12 meses posteriores a la interrupción del adyuvante imatinib durante un máximo de tres años, y es posible que imatinib mantenga la latencia del tumor en lugar de erradicar los microdepósitos. Los pacientes con tumores de alto riesgo podrían optar racionalmente por permanecer con lo que para ellos es un medicamento bien tolerado en lugar de estar sujetos a una mayor tasa de recurrencia después de la interrupción del medicamento.

No existe evidencia de que una mayor duración de la terapia adyuvante incida en una menor tasa de supervivencia libre de recurrencia, de hecho en el ensayo *PERSIST*¹¹ en el que los pacientes con GIST localizado de alto riesgo se sometieron a recibir 400 mg de imatinib al día durante cinco años o hasta la recaída, progresión o intolerancia , solo el 50 por ciento de los pacientes completaron cinco años completos de tratamiento. Dada la falta de un brazo de control, el ensayo *PERSIST-5* no prueba que la terapia durante más de tres años sea beneficiosa.

Enfermedad metastásica:

Los Inhibidores Tirosina Kinasa son el tratamiento de primera línea para la enfermedad metastásica, sin embargo, la cirugía es una opción por diferentes razones y en determinadas circunstancias. Si bien los inhibidores de la tirosina

quinasa controlan el crecimiento tumoral en más del 80 por ciento de los pacientes, las respuestas completas rara vez se logran, y la resección quirúrgica sigue siendo la única terapia potencialmente curativa para los GIST, además la mayoría de los pacientes que inicialmente responden al Imatinib eventualmente adquieren resistencia a través de mutaciones adicionales en el gen Kit ,el tiempo medio de progresión es de aproximadamente dos años y las tasas de respuesta al Sunitinib en segunda línea y al Regorafenib en tercera línea son bajas y las respuestas son menos duraderas.

El objetivo de la metastasectomía es eliminar la enfermedad antes de que se desarrolle una resistencia secundaria y detener la progresión de la enfermedad mediante la eliminación de los clones resistentes. Por lo tanto, aunque el 95 por ciento de las cirugías de rescate para GIST metastásico fracasan, la resección de la enfermedad residual seguida de imatinib adicional podría retrasar o prevenir el desarrollo de clones resistentes al reducir la carga tumoral, y esto puede prolongar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad.

No existe evidencia de que la cirugía proporcione un beneficio adicional sobre la terapia con TKI sola en enfermedad metastásica, y en ausencia de ensayos controlados sólidos y con el poder estadístico adecuado, se pueden extraer algunas conclusiones generales de estudios retrospectivos que examinan el control de la enfermedad después de la resección en pacientes seleccionados con enfermedad metastásica limitada

En estas revisiones retrospectivas⁷¹ se determina que la resección parece beneficiar a los pacientes que responden (es decir, aquellos que tienen una respuesta parcial, enfermedad estable o progresión focal), pero tiene poco que ofrecer a aquellos que experimentan una progresión generalizada de la enfermedad mientras reciben Imatinib, la resección, incluso si es completa, no elimina la necesidad de continuar el tratamiento con una terapia con TKI, de hecho la supervivencia libre de progresión es significativamente más corta en los pacientes que suspenden el imatinib en comparación con los que continúan con el fármaco después de la resección.

Fairweather M y colaboradores publicaron en el 2018 un ensayo realizado en los Estados Unidos en el que incluyó 400 operaciones consecutivas en 323 pacientes con GIST metastásico que estaban recibiendo un TKI, los pacientes que se sometieron a cirugía mientras recibían Imatinib tuvieron una supervivencia libre de progresión significativamente más prolongada desde la fecha de la metastasectomía en comparación con los que recibieron Sunitinib (16 frente a 7 meses). Entre los pacientes que recibieron imatinib, la respuesta radiográfica en el momento de la cirugía fue predictiva de SLP y SG después de la cirugía; aquellos con enfermedad que responde, la mediana de SLP fue de 36 meses y mediana de SG no alcanzada; aquellos con enfermedad estable, la mediana de SSP 30 meses y SG 110 meses; aquellos con enfermedad progresiva unifocal la SLP 11 meses, SG 59 meses y aquellos con enfermedad multifocal progresiva la SLP 6 meses y SG 24 meses.

La respuesta radiográfica no fue predictiva de SSP o SG en pacientes que tomaban sunitinib antes de la cirugía. En el análisis multivariado, un índice mitótico metastásico > cinco por 50 campos de alto aumento (HPF), enfermedad multifocal progresiva y una resección muy incompleta (R2) fueron un pronóstico de peor SSP y SG después de la cirugía. La resección, incluso si es completa, no elimina la necesidad de continuar el tratamiento con terapia con TKI.

Por esta razón se podría valorar la cirugía en enfermedad metastásica según lo permita la respuesta al imatinib. Si hay signos de progresión aislada (es decir, una o dos lesiones que crecen de manera desproporcionada con respecto a otros sitios de enfermedad que responde), la escisión quirúrgica de tales lesiones es un enfoque razonable, aunque no está claro si la supervivencia es prolongada en comparación con un cambio en terapia sistémica. Para los pacientes con una progresión más generalizada de la enfermedad, la cirugía no es útil y deben buscarse otras opciones sistémicas.

El momento adecuado de intervención quirúrgica es desconocida, algunos proponen que los pacientes sean tratados durante seis a nueve meses con un inhibidor de TK y luego se considere la posibilidad de cirugía si la enfermedad parece completamente resecable, si bien se ha demostrado que la carga tumoral

continúa disminuyendo incluso después de un año de Imatinib, la mediana del tiempo hasta la mejor respuesta es de 3,5 meses, y hay poca reducción del tumor incremental después de nueve meses.⁷¹

Por otra parte, todos los pacientes tratados con imatinib prequirúrgico deben reanudar el tratamiento con TKI en el posoperatorio, por lo general con el mismo agente y dosis. En teoría, esto maximiza el beneficio potencial derivado del inhibidor de TK al extender el tiempo que cada paciente toma ese medicamento antes de pasar a la siguiente línea de terapia.

El hígado y el peritoneo son los sitios metastásicos más comunes, el hígado en hasta el 67 por ciento de los pacientes con GIST recidivante, aproximadamente del 25 al 30 por ciento de los pacientes que presentan enfermedad recurrente / metastásica tienen enfermedad potencialmente resecable. Los datos disponibles sobre metástasis hepáticas GIST sugieren tasas de supervivencia a cinco años del 27 al 34 por ciento en pacientes sometidos a resección sola⁷² para estos casos puede haber algún beneficio terapéutico para la embolización arterial hepática y quimioembolización en pacientes con metástasis hepáticas irresecables pero aisladas, y por ablación por radiofrecuencia (ARF) en pacientes con progresión discordante limitada de metástasis hepáticas durante la terapia con un TKI en pacientes que no son candidatos para la resección hepática.

Terapia sistémica:

Imatinib es el estándar de tratamiento en primera línea para pacientes con KIT y la mayoría de GIST mutante del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFRA), el primer informe que demostró la eficacia del fármaco en pacientes con GIST avanzados fue publicado por Joensuu H, y colaboradores en el año 2001, con pacientes tratados en un hospital de Finlandia⁷³ a partir de ahí son diversos los ensayos que se han realizado ensayos que se han realizado no solo corroborando la eficacia sino la también la duración de la misma. El ensayo con el seguimiento más prolongado hasta la fecha demostró una mediana de supervivencia de 18 a 57 meses aproximadamente, fue publicado por Blanke CD *et al*⁷⁶ en el 2008, enroló 147 pacientes tratados en diferentes centros de Portland, Estados Unidos , con GIST avanzados, se asignaron al azar (1: 1) para recibir

imatinib 400 frente a 600 mg / d, las tasas de respuesta, la mediana de supervivencia libre de progresión y la mediana de supervivencia general fueron esencialmente idénticas en ambos brazos, y la mediana de supervivencia fue de 57 meses para todos los pacientes. 41 pacientes en total (28%) permanecieron con el fármaco a largo plazo. El sexo femenino, la presencia de una mutación en el exón 11 y los niveles normales de albúmina y neutrófilos se asociaron de forma independiente con una mejor supervivencia.

La duración óptima de la terapia con Imatinib para pacientes que responden con enfermedad avanzada o metastásica se abordó en un ensayo francés, publicado en el 2007 por Blay JY, y colaboradores,⁷⁵ que asignó al azar a pacientes con GIST avanzado y sin progresión de la enfermedad después de un año de Imatinib a un tratamiento continuo o interrupción hasta la progresión de la enfermedad, el estudio se detuvo prematuramente después de que solo se aleatorizaron 58 pacientes cuando se hizo evidente que el riesgo de progresión era significativamente mayor si se interrumpía la terapia, incluso en pacientes que respondían completamente.

En el informe inicial de los 32 pacientes que interrumpieron la terapia, 26 progresaron y necesitaron un nuevo tratamiento, en comparación con solo 8 de 26 en el grupo de terapia continua (81 frente a 31 por ciento). Las duraciones medias de supervivencia sin progresión correspondientes fueron de 18 frente a 6 meses. No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a la supervivencia, la incidencia de resistencia a imatinib o la calidad de vida. La reintroducción del fármaco logró el control del tumor en 24 de 26 de los pacientes cuya terapia se interrumpió.

El estudio se modificó posteriormente para permitir la aleatorización después de tres o cinco años de terapia. En el subconjunto final de 71 pacientes que permanecieron libres de progresión después de uno, tres o cinco años de tratamiento y que fueron aleatorizados para interrumpir el tratamiento, 51 pacientes habían reiniciado imatinib, tras la documentación de enfermedad progresiva, Mientras que 18 progresaron solo dentro de las lesiones conocidas, 33 (65 por ciento) tuvieron nuevas lesiones, con progresión concurrente en las

lesiones conocidas en 17. Solo ocho (42 por ciento) de los pacientes que habían estado en remisión completa en la aleatorización y 12 (52 por ciento) de los pacientes que habían estado en remisión parcial en el momento de la aleatorización lograron una nueva respuesta completa o parcial, respectivamente, después de la reintroducción de imatinib.⁷⁶

Por lo tanto, la interrupción de imatinib da como resultado una progresión rápida en la mayoría de los pacientes con GIST avanzado, y no se puede recomendar a menos que exista una toxicidad significativa o una complicación intermedia, como la necesidad de tratar otro diagnóstico.

La dosis estándar del Imatinib en todos los contextos es 400 mg , al menos dos ensayos aleatorizados no han podido demostrar una mejora de la supervivencia general con dosis más altas de imatinib (800 mg al día) frente a la dosis estándar de imatinib (400 mg al día), un primer ensayo fue publicado por Verweij J *et al*⁷⁷ en el año 2004, con pacientes del *Erasmus University Medical Centre, Netherlands* y un segundo ensayo en el año 2008 por Blanke CD⁷⁴ y colaboradores con pacientes del *Oregon Health&Science University Cancer Institute, Portland*.

En ambos ensayos, a los pacientes con progresión de la enfermedad en el brazo de dosis estándar se les permitió pasar a la terapia de dosis alta. El ensayo europeo demostró una supervivencia libre de progresión (SLP) modesta pero significativamente mayor con la dosis de 800 mg con una mediana de seguimiento de 25 meses, que ya no era evidente con un seguimiento más prolongado (mediana de 40 meses) y que no lo hizo. conducir a una mejora significativa en la supervivencia global. El ensayo estadounidense no mostró ventajas para la terapia de dosis más altas en términos de SSP o supervivencia general. Ambos ensayos indicaron más efectos secundarios de la terapia de dosis más altas.

Posteriormente se realizó un metaanálisis de ambos estudios y se concluyó que la presencia de una mutación del exón 9 de KIT es el único factor predictivo significativo para el beneficio de dosis más altas. Entre los pacientes con una mutación en el exón 9, en comparación con la dosis estándar de imatinib, la dosis más alta de imatinib se asoció con una mejora de la SLP (HR 0,58, IC del 95%: 0,38 a 0,91) y tasas de respuesta general, 47 frente a 21 por ciento, pero no la

supervivencia general. En ausencia de tales mutaciones, no se observaron diferencias en estos resultados entre los brazos de tratamiento.⁷⁸

El tratamiento en primera línea de los GIST avanzados o metastásicos también está influenciado por las mutaciones que alberguen los mismos, en la actualidad se recomienda el uso de Avapritinib sobre Imatinib para pacientes con GIST que albergan una mutación del exón 18 D842V del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFRA) ,ya que estos tumores a menudo demuestran resistencia primaria a imatinib, mientras que la tasa de respuesta con avapritinib es alta, aproximadamente el 90 por ciento.

El avapritinib también es efectivo en GIST que albergan una mutación de PDGFRA distinta de D842V , sin embargo debido a que otros agentes incluidos Imatinib, Sunitinib y Regorafenib también son efectivos en este escenario se reserva el avapritinib para su uso después de la progresión de estas terapias.

El ensayo pivotal que dio la aprobación acelerada de este Fármaco fue el Fase I NAVIGATOR: *Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour* publicado en el año 2020 y realizado por y Heinrich MC⁸¹ y colaboradores en que incluyo pacientes de 17 hospitales en nueve países (Bélgica, Francia, Alemania, Polonia, Países Bajos, Corea del Sur, España, Reino Unido y Estados Unidos). En este estudio, una cohorte de 56 pacientes con GIST que contiene el PDGFRA exón 18 mutación D842V recibido avapritinib a 300 o 400 mg al día. No se requirió que los pacientes con una mutación D842V hubieran recibido terapia sistémica previa. Después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 16 meses, se observaron respuestas generales para aquellos con la mutación D842V en 49 pacientes (88 por ciento), incluidos cinco respondedores completos (9 por ciento) y 44 respondedores parciales (79 por ciento); la supervivencia general a dos años fue del 81 por ciento.

Avapritinib está asociado con toxicidades del sistema nervioso central, incluido el deterioro cognitivo; trastornos del estado de ánimo, del habla o del sueño; mareo; alucinaciones y hemorragia intracraneal, por lo que los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar estas toxicidades del sistema nervioso central.

Otro escenario, es el de los pacientes con GIST de tipo salvaje, que tienen deficiencia en la expresión de una o más subunidades de los genes que codifican las proteínas que forman la succinato deshidrogenasa (SDH) complejo proteico. Los tumores deficientes en SDH tienen una alta tasa de resistencia primaria a varios inhibidores de la tirosina quinasa, pero una evolución comparativamente indolente, no se ha establecido la mejor forma de tratar a estos pacientes y aunque son refractarios al Imatinib pueden tener cierta respuesta al Sunitinib o al Regorafenib, en este mismo tenor, los pacientes con GIST asociados a la neurofibromatosis tipo 1, si bien pueden expresar KIT carecen de mutaciones en KIT y PDGFRA, estos tumores rara vez responden al Imatinib.

El método óptimo para establecer la respuesta a los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) como el imatinib es un tema aun en desarrollo, sin embargo es bien conocido que la respuesta radiográfica de los GIST a los inhibidores de la tirosina quinasa a menudo se indica mediante una disminución temprana de la densidad tumoral, seguida de una regresión lenta del tumor y que este patrón de respuesta no se adapta bien al uso de los Criterios de evaluación de respuesta estándar en tumores sólidos (RECIST), que se basa en mediciones de tumores, de igual forma la progresión de la enfermedad en pacientes con GIST tampoco puede ser captada por los criterios de RECIST estándar, la progresión de estos tumores puede manifestarse como masas tumorales nuevas o agrandadas, como un relleno parcial o completo de una lesión previamente hipodensa, o como un patrón hiperdenso de «nódulo dentro de una masa».⁸⁰

Basado en lo anterior, se han establecido nuevos criterios alternativos para la valoración de la respuesta radiográfica en GIST, así como para valorar la progresión de la enfermedad, los denominados criterios de Choi. Estos criterios fueron comparados con los criterios de RECIST en un ensayo realizado por el MD Anderson Cancer Center en Estados Unidos, publicado por Choi H y colaboradores en el año 2007.⁸¹

El propósito de este ensayo fue evaluar si los hallazgos de la tomografía computarizada (TC) de GIST después del tratamiento con imatinib se correlacionan con las respuestas tumorales de la tomografía por emisión de

positrones (PET) con [18F] fluorodesoxiglucosa (FDG) y desarrolla criterios de respuesta de TC fiables y cuantitativos. Se evaluó un total de 172 lesiones seleccionadas por RECIST en 40 pacientes con GIST metastásicos tratados con imatinib. Todos los pacientes se sometieron a TC y PET-FDG antes del tratamiento y a los 2 meses de seguimiento. El análisis multivariado se realizó utilizando el tamaño y la densidad del tumor (unidad de Hounsfield [HU]) en la TC y el valor de captación máximo estandarizado (SUVmáx) en la FDG-PET. Se observó a los pacientes hasta los 28 meses.

Una disminución en el tamaño del tumor de más del 10 por ciento o una disminución en la densidad del tumor de más del 15 por ciento en la TC tuvo una sensibilidad del 97 por ciento y una especificidad del 100 por ciento en la identificación de respondedores a la PET frente al 52 por ciento y el 100 por ciento de RECIST. Los buenos respondedores en CT a los 2 meses tuvieron un tiempo significativamente más largo hasta la progresión que aquellos que no respondieron ($p = 0,01$). Por lo que los pequeños cambios en el tamaño o la densidad del tumor en la TC resultaron ser métodos sensibles y específicos para evaluar la respuesta de los GIST. Si el valor pronóstico de nuestros criterios de respuesta a la TC propuestos se puede confirmar de forma prospectiva, los criterios deben emplearse en estudios futuros de pacientes con GIST.

Efectos Secundarios:

La mayoría de los efectos secundarios son inferiores al grado 2 y la mayoría de los pacientes pueden continuar el tratamiento sin interrupción. En general, el perfil de efectos secundarios tiende a mejorar con la terapia prolongada, entre ellos edema periférico, neuropatías, náuseas, vómitos, dispepsia, malestar abdominal y diarrea, erupción cutánea, en cuanto a la toxicidad hematológica, la anemia suele ser leve y la neutropenia es poco común. Los pacientes pueden continuar con el fármaco de forma segura siempre que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1000 células / microlitro. La suspensión del fármaco generalmente conduce a la resolución de la neutropenia, a menudo en unos días. El reinicio de la misma dosis de fármaco a menudo se logra sin que vuelva a ocurrir; Puede ser necesaria

una reducción de la dosis si el paciente continúa experimentando una neutropenia significativa.

Otros menos comunes son la hipofosfatemia, ginecomastia, la toxicidad pulmonar y hepática solo se observa ocasionalmente y todavía no está bien definido si el uso de Imatinib está asociado realmente a falla cardíaca, por lo que se recomienda que los pacientes que toman imatinib deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y que la insuficiencia cardíaca debe considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que experimente edema periférico mientras recibe este fármaco.

Resistencia:

A pesar de la alta eficacia de Imatinib en la mayoría de los pacientes con GIST metastásicos / inoperables, las respuestas completas son raras en general (menos del 10 por ciento), y la mayoría de los pacientes que responden inicialmente eventualmente adquieren resistencia a través de mutaciones adicionales en KIT, que se describen a continuación. La mediana del tiempo hasta la progresión es de aproximadamente dos a tres años, aunque es más prolongada en algunas series.

En este sentido , se realizó un análisis , en el año 2005, publicado por Van Glabbeke M, y colaboradores⁸⁴ en el que estudiaron 934 pacientes con GIST avanzados tratados en diferentes hospitales de Bélgica , El objetivo de este estudio fue identificar los factores que predicen la resistencia inicial y tardía de los pacientes, La resistencia inicial se definió como la progresión dentro de los tres meses posteriores a la aleatorización, y la resistencia tardía se definió como la progresión más allá de los tres meses. Los cofactores investigados incluyeron la dosis de imatinib, la edad, el sexo, el estado funcional, el sitio original de la enfermedad, el sitio y el tamaño de las lesiones al ingresar al ensayo, y los parámetros hematológicos y biológicos basales, Se registró resistencia inicial en 116 (12 por ciento) de 934 pacientes evaluables y se predijo de forma independiente por la presencia de metástasis pulmonar y hepática, el nivel bajo de hemoglobina y el recuento alto de granulocitos. Entre los 818 pacientes que estaban vivos y sin progresión a los 3 meses, se registraron 347 progresiones posteriores y la resistencia tardía se predijo de forma independiente mediante un

recuento alto de granulocitos al inicio, tumor primario fuera del estómago, tumor de gran tamaño y dosis inicial baja de imatinib.

Para los pacientes que progresan al tratamiento de primera línea con Imatinib 400 mg , al igual que para los que recurren en el contexto adyuvante , y dicha progresión se ha evidenciado en estudios radiológicos, existen varias opciones terapéuticas, en primera instancia, se ha definido que una escalada de dosis del Imatinib a 800 mg para pacientes con resistencia primaria y secundaria (tardía) a las dosis estándar ya que es poco probable que la escalada de dosis sea efectiva en pacientes que progresan dentro de los dos primeros meses de haber iniciado la terapia (resistencia temprana)

La ventaja que proporciona la escalada de dosis se evidencio en un ensayo estadounidense, publicado en el año 2008 por Blanke CD⁷⁴ y colaboradores, que incluyo 746 pacientes los cuales los pacientes fueron asignados aleatoriamente a imatinib estándar o en dosis alta, con un seguimiento a intervalos estrechos. Si se produjera una progresión objetiva según los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos, los pacientes del grupo de dosis estándar podrían volver a registrarse en el ensayo y recibir el régimen de imatinib de dosis alta.

De los 164 pacientes que progresaron con la terapia de dosis baja, 133 pasaron a 800 mg al día. Después del cruce, el 31 por ciento de los pacientes evaluables (n = 117) lograron una respuesta objetiva (n = 3) o una enfermedad estable (n = 33). Las duraciones medias de la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia general después del cruce fueron de cinco y 19 meses, respectivamente.

Para aquellos pacientes que son resistentes al Imatinib, los posibles métodos para superar la resistencia al imatinib incluyen la resección de metástasis para eliminar los clones resistentes, el uso de inhibidores de la tirosina quinasa selectivos más potentes, inhibidores de múltiples objetivos o terapias de combinación que utilizan inhibidores selectivos del receptor de tirosina quinasa en sí junto con inhibidores selectivos de las vías posteriores. Existe evidencia de que al menos en parte de los GIST refractarios a imatinib podría depender, de una

mutación específica responsable de la adquisición de resistencia, algunas de ellas con Target terapéuticos en la actualidad.

Entre los Fármacos distintos al Imatinib que pueden ser utilizados en una segunda línea de tratamiento está el Sunitinib, el cual es un TKI multidirigido activo en pacientes resistentes o intolerantes al imatinib, el ensayo fase III internacional que dio paso a su aprobación fue publicado en Estados Unidos en el año 2006 por Demetri GD *et al*⁸³ aleatorizo 312 pacientes con enfermedad refractaria a Sunitinib 50 mg frente a placebo, los pacientes que demostraron progresión mientras recibían placebo pasaron al grupo de tratamiento activo. En la última actualización, con una mediana de seguimiento de 42 meses, a pesar de una tasa de respuesta objetiva baja en el grupo de sunitinib (respuesta parcial del 7 por ciento), la mediana del tiempo hasta la progresión del tumor, el criterio de valoración principal, fue cuatro veces mayor en comparación con el placebo. grupo (27 versus 6 semanas) Aunque la supervivencia fue significativamente mejor con sunitinib en el informe inicial, con el tiempo, como se esperaba, la supervivencia global convergió (mediana 73 frente a 65 semanas). La mediana de semanas de tratamiento fue de 22.

Posteriormente en el 2008 y Heinrich MC⁸⁴ colaboradores publicaron en estados Unidos un ensayo de fase I / II realizado en Estados Unidos con 97 pacientes con GIST metastásicos, resistentes al imatinib o intolerantes en el que se demostró que está significativamente influenciada por el tipo de mutación específico.

El beneficio clínico (respuesta parcial o enfermedad estable durante más de seis meses) fue significativamente mayor para aquellos con un exón KIT 9 primario (58 por ciento) o una mutación KIT de tipo salvaje / receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA) (56 por ciento) que para aquellos con una mutación KIT del exón 11 (34 por ciento). Se observó el mismo patrón para la supervivencia general y sin progresión. Después de la progresión con imatinib, los pacientes con mutación del exón 9 de KIT o una mutación de PDGFRA tuvieron una mediana de tiempo hasta la progresión de 19 meses, mientras que para aquellos con mutaciones del exón 11, fue de solo

cinco meses. También hubo una correlación entre mutaciones secundarias y respuesta a sunitinib. Tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia general fueron significativamente más prolongadas para los pacientes con mutaciones secundarias en el exón 13 o 14 de KIT que para aquellos con mutaciones en el exón 17 o 18 (7,8 frente a 2,3 meses).

Por otro lado la resistencia al Sunitinib comparte mecanismos patogénicos similares a los identificados en la del Imatinib con la adquisición de mutaciones secundarias después de una respuesta inicial prolongada al fármaco.⁸⁵

El regorafenib es otro TKI activo por vía oral que es estructuralmente similar al sorafenib y se dirige a una variedad de quinasas que incluyen KIT, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y VEGFR. La eficacia en pacientes refractarios se demostró en un ensayo de fase II, publicado en Estados Unidos en el año 2013 por Demetri GD⁸⁶ y colaboradores en el que 199 pacientes que eran refractarios o intolerantes al sunitinib fueron asignados aleatoriamente a la mejor atención de apoyo más regorafenib (160 mg una vez al día durante tres de cada cuatro semanas) o placebo. Regorafenib se asoció con una SLP significativamente mejor (4,8 frente a 0,9 meses). Aunque no hubo un beneficio de supervivencia aparente, este hallazgo se explica por el diseño cruzado (el 85 por ciento de los pacientes del grupo placebo recibieron regorafenib después de la progresión).

Para pacientes resistentes a Imatinib, Regorafenib y Sorafenib, en la actualidad existen varias opciones terapéuticas, en el año 2020 se dio aprobación Ripretinib para pacientes con GIST (independientemente del estado de mutación D842V) que han progresado o son intolerantes a tres o más inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), incluido imatinib, el Ripretinib es un inhibidor de «*switch control*», se dirige a múltiples alteraciones moleculares presentes en GIST, incluidas varias mutaciones KIT (exón 9, 11, 13, 14, 17 y 18), estabilizando la molécula KIT en una forma inactiva. Ripretinib también se dirige a mutaciones de PDGFRA en el exón 18, incluida la mutación de resistencia D842V, y la mutación de resistencia secundaria D816V en el exón 17, que también está presente en la mayoría de los pacientes con mastocitosis sistémica.

El ensayo fase III denominado INVICTUS que dio paso a su aprobación fue publicado en Estados Unidos por Blay JY, *et al*⁸⁷. en el que se enroolaron 129 pacientes con GIST avanzado refractarios o intolerantes a Imatinib, Sunitinib y Regorafenib, fueron asignados aleatoriamente a Ripretinib o placebo. Ripretinib mejoró tanto la mediana de supervivencia general (15 versus 6 meses, cociente de riesgo [HR] 0,36; IC del 95%: 0,20-0,62) como la supervivencia libre de progresión (SSP) (seis versus un mes; SSP a seis meses 51 versus 3 por ciento, 95%). % IC 0,09-0,25) en relación con placebo. Las tasas de respuesta objetiva también fueron más altas para ripretinib en comparación con placebo (9 frente a 0 por ciento). Ripretinib fue bien tolerado, ya que el número de pacientes que interrumpieron o interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue similar entre ripretinib y placebo. El efecto secundario más común fue la alopecia (52 por ciento), que es exclusivo de ripretinib en relación con otros TKI utilizados para GIST.

Los pacientes deben recibir evaluación dermatológica regular, ya que Ripretinib se asocia con el desarrollo de neoplasias cutáneas primarias (como carcinoma de células escamosas y melanoma), alopecia y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, Así como utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante la terapia y durante al menos una semana después de finalizar el tratamiento, debido al potencial teratogénico, debe mantenerse durante al menos una semana antes de las cirugías electivas y al menos dos semanas después de una cirugía mayor para reducir el riesgo de complicaciones en la cicatrización de la herida y además los pacientes deben llevar seguimiento y control de los niveles tensionales así como se realiza con los agentes antiangiogénicos.

Para los pacientes que no son elegibles para Ripretinib o que no lo toleran, las opciones alternativas incluyen Nilotinib, Sorafenib o Pazopanib, aunque estos agentes no están específicamente aprobados para la enfermedad resistente al tratamiento y faltan datos comparativos entre ellos. Además los ensayos clínicos con estos fármacos se publicaron antes de la aprobación del regorafenib y en algunos casos, los pacientes introducidos en estos ensayos clínicos con estos fármacos habían progresado a Imatinib y nunca habían sido tratados con Sunitinib

en la segunda línea, por lo que para los pacientes que han estado expuestos a los tres agentes aprobados (imatinib, sunitinib y regorafenib), se esperarían respuestas menos duraderas y tiempos más cortos para la progresión de la enfermedad cuando cualquiera de estos agentes se usa más allá de la terapia de tercera línea.

Para los pacientes que toleran mal la terapia con Imatinib, Sunitinib y Regorafenib, el Nilotinib puede tolerarse mejor y, en consecuencia, es más probable que se administre en dosis terapéuticas, sin embargo hay datos que sugieren que este fármaco no es eficaz para GIST con mutación en el exón 9. Así mismo para aquellos con poca tolerancia al regorafenib solo, el Sorafenib puede ser útil, dada la similitud de ambos agentes, la vida media del sorafenib es más corta que la del regorafenib, lo que permite una resolución más rápida de la toxicidad y facilita la titulación hasta la dosis máxima tolerada por el paciente. Para aquellos con GIST de tipo salvaje KIT, el Pazopanib puede ser útil, ya que es un inhibidor potente de la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Por otro lado el Avapritinib es activo para la mutación D842V del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*PDGFRA*). Sin embargo el papel en aquellos con GIST refractarios a múltiples agentes está evolucionando.

Otros, el ponatinib⁸⁸ es un inhibidor de la Tirosina Kinasa oral con potente actividad preclínica contra mutaciones primarias del exón 11 del KIT y mutaciones de resistencia secundaria clínicamente importantes, incluidas mutaciones de bucle A que son resistentes a Imatinib y Sunitinib, también el Dasatinib es un agente activo también en este contexto.⁸⁹

Para pacientes que son refractarios a múltiples inhibidores Tirosina Kinasa, la reexposición a imatinib o sunitinib es una estrategia preferida a la suspensión total de un TKI incluso ante el empeoramiento de la carga de la enfermedad. Se ha planteado la hipótesis de que el retratamiento con imatinib o sunitinib inhibe la mayor parte de los clones de la enfermedad que conservan la sensibilidad a cualquiera de los fármacos; sin embargo, la duración relativamente corta del beneficio sugiere que los clones resistentes a TKI continúan progresando durante el tratamiento. Los datos que demuestran este modesto beneficio incluyen un

estudio coreano publicado en 2013 por Kang YK, *et al.*⁹⁰ y una revisión de datos italiana publicada en 2017 por Vincenzi B y colaboradores.⁹¹

Por otro lado, aunque Históricamente, los GIST se han considerado resistentes a la radioterapia o con una respuesta mínima, para los pacientes con metástasis progresivas sintomáticas de tejidos blandos a pesar del tratamiento con múltiples inhibidores de la tirosina quinasa, la radioterapia es una opción razonable, aunque las tasas de respuesta son limitadas para este enfoque.

IV.1.13. Evolución y supervivencia:

Aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes resecados tendrán recurrencia de la enfermedad a los 5 años, los tumores mayores a 2 cm tienen un mayor riesgo de recurrencia y metástasis, este riesgo aumenta de manera significativa para los tumores mayores de 3 cm a 5 cm, de igual forma los GIST con 5 o más mitosis por 50 campos de alto poder tienen peor pronóstico, mientras que los que tienen tasa mitótica mayor de 10 predicen alta recurrencia y alta tasa de metástasis independientemente el tamaño tumoral y la ubicación con una tasa de supervivencia a 5 años menor del 25 por ciento.¹

Las tasas de progresión de la enfermedad descritas como el porcentaje de probabilidad que tienen estos tumores de progresar o hacer metástasis, para los GIST gástricos, de intestino delgado y rectales dependerán del estadio clínico de la enfermedad, así como de factores pronósticos previamente establecidos como el tamaño tumoral y el índice mitótico. En general, los tumores gástricos tienen un pronóstico más favorable que los intestinales con parámetros similares. Los GIST gástricos menor o igual a 10 cm y menor o igual cinco mitosis por 50 HPF tienen un riesgo bajo de metástasis, mientras que aquellos con más de cinco por 50 HPF y mayores de cinco cm de diámetro tienen un riesgo alto de metástasis. Por el contrario, todos los GIST intestinales mayores a cinco cm independientemente de la tasa mitótica tienen al menos un riesgo moderado de metástasis, y todas las mayores a cinco mitosis por 50 HPF tienen un alto riesgo de metástasis. Los GIST

intestinales menor o igual a cinco cm con menos o igual a cinco mitosis por 50 HPF tienen un riesgo bajo de metástasis.³⁶

Por ejemplo, la tasa de progresión de la enfermedad de los GIST gástricos en estadio II, con tamaño entre dos a 5 cm e índice mitótico alto es de 16 por ciento para los estadios III con tasa mitótica alta y un tamaño de cinco a 10 cm la tasa de progresión de la enfermedad es de 55 por ciento y esta sube drásticamente a 86 por ciento en tumores mayores de 10 cm. Para los GIST de intestino delgado estas mismas características, estadio III, tamaño tumoral de cinco a 10 cm e índice mitótico alto es de 85 por ciento y asciende a 90 por ciento si el tamaño tumoral es mayor a 10 cm. En cuanto a los GIST de recto estadio III con tamaño de 2-5 cm e índice mitótico alto es de 52 por ciento y asciende a 71 por ciento si el tamaño tumoral es más de 10 cm.

Respecto al riesgo de recurrencia después de la resección completa, este se ha cuantificado mediante el uso de un nomograma tumoral GIST.⁴⁹

En una serie de 289 pacientes utilizada para construir los criterios de consenso originales de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), para distinguir el pronóstico en GIST resecados las tasas acumulativas de supervivencia específicas de la enfermedad a cinco años para los GIST clasificados como de nivel de riesgo I a IV fueron 100, 96, 67 y 25 por ciento, respectivamente.⁴⁶

En otro análisis de datos de 10 series publicadas basadas en la población diferentes que totalizan 2560 pacientes con GIST completamente resecado, ninguno de los cuales recibió imatinib adyuvante,⁹² los tumores se clasificaron según los criterios de consenso de los NIH una modificación de los criterios de consenso de los NIH que incluye el sitio y la rotura del tumor y los criterios de la AFIP, la mayoría de las recurrencias ocurrieron dentro de los primeros cinco años de seguimiento, y la mayoría de los pacientes se curaron solo con cirugía (tasas estimadas de supervivencia libre de recaída (SLR) a cinco, 10 y 15 años de 71, 63 y 60 por ciento, respectivamente).

En el año 2003 se publicó un ensayo realizado en Alemania por Langer C, et al.⁹³ El propósito de este estudio fue revisar la experiencia quirúrgica con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) e identificar marcadores pronósticos

morfológicos y genéticos de la progresión tumoral. Se revisaron retrospectivamente 48 GIST de 39 pacientes. Significativamente más pacientes murieron por enfermedad después de una resección tumoral incompleta que después de una resección primaria completa ($P = 0,020$). El tamaño del tumor de 5 cm o más, el recuento mitótico de 2 o más y la actividad proliferativa superior al 10 por ciento se asociaron significativamente con una supervivencia libre de recurrencia más corta ($P = 0,020$, $P = 0,001$ y $P = 0,002$, respectivamente). Los pacientes con tumores de bajo riesgo tuvieron un resultado significativamente mejor que aquellos con GIST de alto riesgo, tanto en términos de supervivencia general como libre de recurrencia ($P < 0,001$). Concluyendo que La resección quirúrgica completa es el medio de curación más importante para los GIST.

Otro ensayo que evalúa a largo plazo la supervivencia de estos pacientes fue publicado por Besana-Ciani I. *Et al.*⁹⁴ En el año 2003, realizado con pacientes de un hospital italiano, en este estudio se evaluaron los resultados a corto y largo plazo de la resección quirúrgica por GIST durante un período de 14 años. Los tumores se dividieron en clases de riesgo utilizando la clasificación propuesta por Fletcher, basada en el tamaño del tumor y el número de mitosis. De 1987 a 2001, 19 pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica por GIST. El estómago fue el sitio de localización más común. La resección completa se logró en el 78,9 por ciento de los casos, mientras que en el 21,1 por ciento no fue posible la resección radical. El tamaño medio del tumor fue de 8,4 cm (1,2-30 cm): < cinco cm de diámetro en 11/19 casos (58%), de cinco a 10 cm en 4/19 (21 por ciento) y > 10 cm en 4/19 (21 por ciento). El recuento mitótico fue <10/50 HPF en 68,5 por ciento (13/19) y > 10/50 en 31,5 por ciento (6/19). Utilizando la clasificación de Fletcher, los tumores se dividieron en muy bajo (8/19, 42,2 por ciento), bajo (3/19, 15,8 por ciento), intermedio (4/19, 21 por ciento) y alto riesgo (4/19, 21 por ciento). La supervivencia global a cinco años fue del 63 por ciento y 34 por ciento respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa entre tumores <5 de cinco cm y > 10 cm de diámetro y entre resección completa e incompleta.

En conclusión, el pronóstico de la enfermedad depende del tamaño y la tasa mitótica, el sitio del tumor (intestino delgado peor que el estómago y la integridad

de la resección, en los casos de GIST resecables. En un ensayo publicado por Dematteo RP, *et al*⁹⁷. En el 2008, en el que se estudiaron un total de 127 pacientes del Memorial Sloan-Kettering, Nueva York con GIST primario localizado que fueron sometidos a resección quirúrgica macroscópica completa de la enfermedad. La mayoría de los tumores se originaron en el estómago (58 por ciento) o en el intestino delgado (28 por ciento). Después de una mediana de seguimiento de 4,7 años, la supervivencia libre de recurrencia fue del 83 por ciento, 75 por ciento y 63 por ciento a uno, dos y cinco años, respectivamente. En el análisis multivariado, la recurrencia se predijo por índice mitótico mayor o igual a cinco mitosis / 50 campos de alto poder, tamaño del tumor mayor o igual a 10 cm y ubicación del tumor (los pacientes con GIST de intestino delgado son los que peor lo hacen). En particular, una alta tasa mitótica confiere una tasa de riesgo de 14,6. Los pacientes con mutaciones e inserciones puntuales del exón 11 de KIT tenían un pronóstico favorable. Aquellos con mutaciones en el exón 9 de KIT o deleciones en el exón 11 de KIT que implican el aminoácido W557 y / o K558 tuvieron una tasa más alta de recurrencia, mientras que los pacientes sin una mutación de tirosina quinasa tuvieron un resultado intermedio.

IV.1.14. Seguimiento:

No existen pautas basadas en evidencia sobre lo que constituye un seguimiento apropiado después del tratamiento de un GIST, y no hay consenso sobre este tema. Sin embargo, al menos algunos datos retrospectivos sugieren que el seguimiento regular detecta recurrencias en una etapa más temprana y puede estar asociado con una mejor supervivencia sin progresión y global después de la recidiva⁹⁸.

Las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)³² sugieren lo siguiente:

Para un tumor GIST completamente resecado, la historia clínica y el examen físico cada tres a seis meses durante cinco años, luego anualmente. Se

recomienda una tomografía computarizada cada tres a seis meses durante tres a cinco años, luego anualmente.

- Para los pacientes con enfermedad más localmente avanzada o metastásica que recibe imatinib, se recomienda la historia clínica y el examen físico, así como una tomografía computarizada abdominopélvica cada tres a seis meses.

Por otro lado, las directrices de la ESMO reconocen que no se conocen los programas de seguimiento óptimos, pero hacen los siguientes comentarios sobre cómo adaptar la estrategia de vigilancia postratamiento al riesgo de recurrencia de la enfermedad.⁹⁷

En algunas instituciones, los pacientes de alto riesgo se someten a una tomografía computarizada o resonancia magnética abdominal cada tres a seis meses durante tres años durante la terapia adyuvante; luego, al suspender la terapia adyuvante, cada tres meses durante dos años, luego cada seis meses hasta cinco años después de suspender la terapia adyuvante y anualmente durante cinco años adicionales.

Sin embargo, la vigilancia más allá de los cinco años puede no ser necesaria, ya que dos estudios de pacientes sometidos a resección por tumores de alto riesgo con seguimiento a largo plazo han mostrado muy pocas recurrencias después de cinco años.

- Para los pacientes con tumores pequeños de bajo riesgo, se desconoce la utilidad del seguimiento de rutina; si se selecciona, se puede realizar con TC o RM abdominal cada 6 a 12 meses durante cinco años.

- Es posible que los GIST de muy bajo riesgo no justifiquen un seguimiento de rutina, aunque se debe tener en cuenta que el riesgo de recurrencia, aunque es muy bajo, no es nulo.

V. HIPÓTESIS

La supervivencia libre de recurrencia a los dos años en los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST) tratados con resección quirúrgica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. Junio, 2015 - 2018, es alta.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Supervivencia libre de recurrencia a los 2 años.	El tiempo que un paciente vive sin recaída de la enfermedad desde el diagnóstico o la fecha del procedimiento quirúrgico hasta la primera recurrencia tumoral.	%	Numérica
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	Femenino Masculino	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años	Numérica
Tamaño del tumor	Dimensiones o medidas del tumor	cm	De razón
Origen del tumor	Órgano del aparato gastrointestinal donde se originó el tumor primario.	Estómago Duodeno Yeyuno / íleon Retroperitoneo Intestino grueso Otro órgano Desconocido	Nominal
Mitosis por 50 campos de alta frecuencia.	índice mitótico en el área tumoral más activa vistas en 50 campos de gran	< 5 mitosis por 50 HPF 6-10 mitosis por 50 HPF > de 10 mitosis por 50	Númerica

	aumento del microscopio.	HPF No reporta	
Ruptura tumoral	<p>Rotura tumoral mayor: Derrame de tumores, fractura de tumores o resección fragmentada, perforación intestinal en el sitio del tumor, sangrado, ascitis, infiltración tumoral microscópica en un órgano adyacente y biopsia quirúrgica abierta.</p> <p>Rotura tumoral menor: Penetración del tumor peritoneal, laceración peritoneal iatrogénica, y márgenes microscópicamente involucrados</p>	Presente Ausente	Nominal
Tratamiento quirúrgico recibido	Tipo de resección quirúrgica	Resección R0 Resección R1 – R2	Nominal
Adyuvancia	Tratamiento con Imatinib que se utiliza después de la resección quirúrgica	Sí No Se desconoce	Nominal

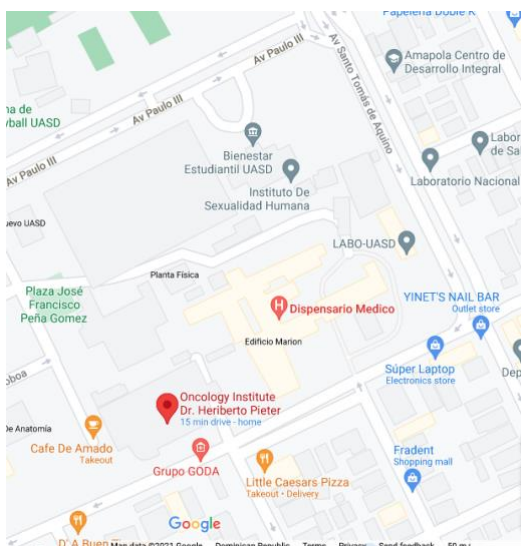
VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

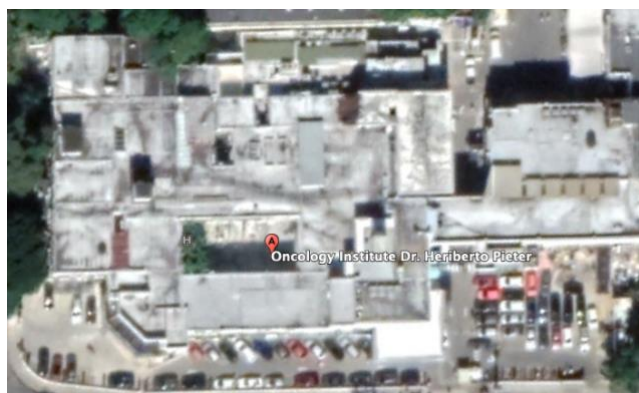
Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con el propósito de determinar la supervivencia libre de recurrencia a los dos años de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal tratados con resección quirúrgica, en el Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Junio 2015 - 2018.

VII.2. Área de estudio

El estudio tuvo lugar en el Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter, Distrito Nacional, está ubicado al norte por la Avenida José Contreras; al sur por la Avenida Bernardo Correa y Cidrón; al este por la Avenida Avenida Santo Tomas de Aquino; al oeste por la Avenida Alma Mater.



Mapa cartográfico



Vista aérea

VII.3. Universo

El universo estuvo representado por 80 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal diagnosticados entre 2015 y 2018.

VII.4. Muestra

La muestra correspondió a 29 pacientes diagnosticados con tumor del estroma gastrointestinal junio 2015 – 2018, que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión

1. Pacientes con tumor del Estroma Gastrointestinal confirmado por Inmunohistoquímica.
2. Adultos (≥ 18 años)
3. Pacientes con enfermedad Localizada.
4. Pacientes que hayan recibido resección quirúrgica R0 de inicio
5. Pacientes que no hayan recibido neoadyuvancia previo al procedimiento quirúrgico inicial

VII.5.2. De exclusión

1. Expedientes clínicos no localizables
2. Expedientes clínicos incompletos

VII.6. Instrumento de recolección de datos

Se elaboró un instrumento de recolección de datos que contiene 16 preguntas de las cuales tres son abiertas y 13 son cerradas (Ver anexo X.2 Instrumento de recolección de datos).

VII.7. Procedimiento

El instrumento de recolección de datos fue llenado a través de la revisión de expedientes clínicos, esta fase se realizó por la sustentante en el mes de febrero de 2021.

VII.8. Tabulación

Los datos obtenidos fueron tabulados en programas de computadora tales como Microsoft Excel y Microsoft Word.

VII.9. Análisis

Los datos obtenidos fueron analizados en frecuencia simple.

VII.10. Consideraciones éticas

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki¹ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).¹ El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implica el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa fueron abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VIII. RESULTADOS

De una población total de 80 pacientes, 29 cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, de estos 5 (17.2%) pacientes tuvieron recurrencia dentro de los primeros dos años luego del diagnóstico, los restantes 24 (82.8%) pacientes no recurrieron, por lo que los resultados del presente estudio demuestran que la supervivencia libre de recurrencia a los dos años en pacientes con GIST localizados tratados con resección quirúrgica es de 82.8 por ciento.

Recurrencias	f(%)
Si	5 (17.2)
No	24 (82.8)
Total	29 (100)

Atendiendo al sexo 23 (79.4%) de las pacientes fueron femeninas de las cuales tres recurrieron (13%) para una SLR a los dos años de 87 por ciento. Seis (20.6%) de los pacientes fueron masculinos de los cuales dos (33.3%) recurrieron para una SLR a los dos años de 66.7 por ciento.

Sexo	f(%)	Recurrencias f(%)	SLR a los 2 años (%)
Masculino	6 (20.6)	2 (33.3)	66.7
Femenino	23 (79.4)	3 (13.0)	87
Total	29 (100)		

La SRL a los dos años según la edad correspondió a 100 por ciento para los pacientes entre 30 y 39 años, 66.7 por ciento para los pacientes entre 40 y 49 años, un 88.9 por ciento para los pacientes entre 50 y 59 años, el 86.7 por ciento para los mayores de 60 años y un cero por ciento para los pacientes entre 18 y 29 años.

Edad	f(%)	Recurrencias f(%)	SLR a los 2 años (%)
18-29	1 (3.5)	1 (100)	0
30-39	1 (3.5)	0	100
40-49	3 (10.3)	1 (33.3)	66.7
50-59	9 (31.0)	1 (11.1)	88.9
>60	15 (51.7)	2 (13.3)	86.7
Total	29 (100)		

En este estudio también se analizó el tamaño de los GIST sometidos a resección, 1 (3.5%) tuvo un tumor menor de dos cm, no tuvo recurrencia tumoral, para una supervivencia libre de recurrencia (SLR) a los dos años de 100 por ciento, 7 (24,1%) pacientes tuvieron tumores entre 2.1 -5 cm, de los cuales uno recurrió (14.2%) para una SLR a los dos años de 85.7 por ciento, 10 (34.5%) pacientes de 5.1-10 cm de los cuales cuatro (40%) recurrieron, para una SLR a los dos años de 60 por ciento, y finalmente 11 (24.1%), tuvieron tumores mayor de 10 cm, ninguno tuvo recurrencia para una SLR a los 2 años de 100 por ciento.

Tamaño del tumor (cm)	f(%)	Recurrencias f(%)	SLR a los 2 años (%)
< 2	1 (3.5)	0	100
2.1 - 5.0	7 (24.1)	1 (14.2)	85.70
5.1 - 10	10 (34.5)	4 (40)	60
> 10	11 (24.1)	0	100
Total	29 (100)		

Respecto al lugar de origen, 15 (68.1%) de los tumores se originaron en el estómago, 3 (20%) pacientes recurrieron para una SLR a los dos años de 80 por ciento, 1 (6.7%) presentó el tumor en el duodeno, el mismo recurrió para SLR a los dos años de cero por ciento, 3 (13.6%) tuvieron aparición en el yeyuno/Íleon, ninguno recurrió para una SLR a los dos años de 100 por ciento, un paciente (6.7%) tuvo el tumor en retroperitoneo, el mismo recurrió, para una SLR cero por ciento, de igual forma un paciente (6.7%) presentó el tumor en intestino grueso y otro paciente (6.7%) en otro lugar especificado como páncreas, no tuvieron recurrencia, para una SLR 100 por ciento.

Origen de la Muestra	f(%)	Recurrencias f(%)	SLR a los 2 años (%)
Estómago	15 (68.1)	3 (20)	80
Duodeno	1 (6.7)	1 (100)	0
Yeyuno-Íleon	3 (13.6)	0	100
Retroperitóneo	1 (6.7)	1 (100)	0
Intestino Grueso	1 (6.7)	0	100
Otro	1 (6.7)	0	100
Total	22 (100)		

También se evaluó el número de mitosis por 50 campos de alto poder, 7 (58.4%) pacientes tenían más de 10 mitosis en 50 campos HPF, de los cuales solo uno (14.3%) para una SLR a los dos años de 85.7 por ciento, 3 (10.4%) pacientes de 6-10 en 50 campos HPF y dos (6.9%) pacientes menos de 5/ 50 campos HPF, no hubo recurrencias para estas dos últimas variables para una SLR a los dos años de 100 por ciento.

Numeros de mitosis por 50 campos de alta frecuencia	f(%)	Recurrencias f(%)	SLR a los 2 años (%)
< 5 mitosis por 50 HPF	2 (6.9)	0	100
6 - 10 mitosis por 50 HPF	3 (10.4)	0	100
> 10 mitosis por 50 HPF	7 (24.1)	1 (14.3)	85.70
Desconocido	17 (58.6)		
Total	29 (100)		

Relacionado a la ruptura tumoral 27 (93.1%) de los pacientes evaluados no tenían reporte histopatológico de presencia o no de ruptura tumoral, 2 (6.9%) pacientes se reportó sin ruptura tumoral, ninguno recurrió para una SLR a los dos años de 100 por ciento.

Presencia de ruptura tumoral	f(%)	Recurrencias f(%)	SLR a los 2 años (%)
Si	0	0	0
No	2 (6.9)	0	100
Desconocido	27 (93.1)		
Total	29 (100)		

19 pacientes recibieron resección R0, 5 (26.3 %) recurrieron, para una SLR a los dos años de 73.7 por ciento, de los 9 pacientes recibieron resección R1-R2, ninguno recurrió , para una SLR a los dos años de 100 por ciento.

Tipo de resección	f(%)	Recurrencias f(%)	SLR a los 2 años (%)
Resección R0	19 (67.8)	5 (26.3)	73.70
Resección R1 - R2	9 (32.1)	0	100
Total	29 (100%)		

Respecto al recibimiento de adyuvancia, 20 (90.9%) pacientes recibieron adyuvancia, de estos tres (13.6%) recurrieron para una SLR a los dos años de 85 por ciento, los restantes dos (9.0%) pacientes no recibieron adyuvancia y ambos progresaron, para una SLR a los dos años de cero por ciento

Tratamiento adyuvante con Imatinib	f(%)	Recurrencias f(%)	SLR a los 2 años (%)
Si	20 (90.9)	3 (13.6)	85
No	2 (9.0)	2 (100)	0
Total	22 (100)		

VIII.1. DISCUSIÓN

De una población total de 80 pacientes, 29 cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, de estos 5 (17.2%) pacientes tuvieron recurrencia dentro de los primeros dos años luego del diagnóstico, los restantes 24 (82.8%) pacientes no recurrieron, por lo que los resultados del presente estudio demuestran que la supervivencia libre de recurrencia a los dos años en pacientes con GIST localizados tratados con resección quirúrgica es de 82.8 por ciento. Estos datos difieren con un ensayo publicado por Dematteo RP, *et al*⁹⁵ en el 2008, en el que se estudiaron un total de 127 pacientes del Memorial Sloan-Kettering, Nueva York con GIST primario localizado que fueron sometidos a resección quirúrgica macroscópica completa de la enfermedad. Después de una mediana de seguimiento de 4,7 años, la supervivencia libre de recurrencia a los 2 años fue de 75 por ciento.

El sexo más afectado según los resultados de este estudio fue el femenino que correspondió al 79.4 por ciento y el sexo masculino 20.6 por ciento de los casos, el 60 por ciento de las recurrencias ocurrió en el sexo femenino, el restante 40 por ciento en el sexo masculino, lo cual concuerda con los datos publicados por Ma GL *et al*.²⁷ en el 2014 en Epidemiología de los tumores del estroma gastrointestinal en la era de los códigos histológicos: Resultados de un estudio basado en la población. Epidemiología, Biomarcadores y Prevención del Cáncer, en el que el sexo mas afectado fue el femenino y que el sexo masculino se asocia de forma independiente a una peor supervivencia global (HR) 1.41.

Respecto a la edad, el 51.7 por ciento fueron pacientes mayores de 60 años, seguido de los pacientes entre 50 y 59 años que representaron el 31.0 por ciento, las recurrencias ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 60 años estos resultados fueron coherentes con el estudio publicado en 2014 por Ma GL *et al*²⁷ en Estados Unidos, en el que se recopilaron datos epidemiológicos que establecieron que la mayoría de los casos se reportaron con una edad media al diagnóstico de 64 años también concuerdan en que la mayor edad en el momento del diagnóstico se asocia de forma independiente a una peor supervivencia global (HR) 1.58.

En este estudio también se analizó el tamaño de los GIST sometidos a resección, en 7 pacientes (31.8%) esta variable es desconocida, debido a falta de reporte histopatológico del tamaño del tumor o por desconocimiento de si tuvieron recurrencia o no. El tamaño del tumor de los restantes 22 (75.9%) pacientes se distribuyó de la siguiente manera, 1 (4.5%) tuvo un tumor menor de dos cm, no tuvo recurrencia tumoral, para una supervivencia libre de recurrencia (SLR) a los dos años de 100 por ciento, 7 (31.8%) pacientes tuvieron tumores entre 2.1 -5 cm, de los cuales uno recurrió (14.2%) para una SLR a los dos años de 85.7 por ciento, 10 (45.4%) pacientes de 5.1-10 cm de los cuales cuatro (40%) recurrieron, para una SLR a los dos años de 60 por ciento, y finalmente 4 (18.1%), tuvieron tumores mayor de 10 cm, ninguno tuvo recurrencia para una SLR a los 2 años de 100 por ciento, sin embargo estos últimos resultados pueden estar sesgados por el hecho de la mayoría de los tumores en los que se desconocía si recurrieron o no fueron aquellos mayores de 10 cm, y no pudieron ser evaluados en esta variable. Estos datos concuerdan con el reporte del ensayo publicado por Cantante S, *et al*⁴² en el año 2002, publicaron en Boston, Estados Unidos, en el que se realizó un análisis clínico y patológico exhaustivo de 48 pacientes con GIST que tenían tejido congelado. La mediana del tamaño del tumor fue de diez cm con un rango de dos a 30 cm. Sin embargo concuerdan los resultados en cuanto a la supervivencia sin recurrencia a cinco años para pacientes con tumores menores de 10 cm fue de 68 ± 10 por ciento y para aquellos mayores o igual a 10 cm fue de 27 ± 10 por ciento ($P = .03$).

Respecto al lugar de origen, 7 pacientes (24.2%) se desconoce si tuvieron recurrencia o no, los restantes 22 pacientes (75.8%) se distribuyeron de la siguiente manera, 15 (68.1%) de los tumores se originaron en el estómago, 3 (20%) pacientes recurrieron para una SLR a los dos años de 80 por ciento, 1 (6.7%) presentó el tumor en el duodeno, el mismo recurrió para SLR a los dos años de cero por ciento, 3 (13.6 %) tuvieron aparición en el yeyuno/íleon, ninguno recurrió para una SLR a los dos años de 100 por ciento, un paciente (6.7%) tuvo el tumor en retroperitoneo, el mismo recurrió, para una SLR cero por ciento, de igual

forma un paciente (6.7%) presento el tumor en intestino grueso y otro paciente (6.7%) en otro lugar especificado como páncreas, no tuvieron recurrencia , para una SLR 100 por ciento. Estos datos concuerdan con una revisión de casos realizado por Gómez ML, *et al*⁹ publicado en el año 2009 en el hospital de Navarra con 91 piezas quirúrgicas de extirpación de GIST, que correspondían a 80 pacientes, De estos casos, 39 estaban situados en el estómago, 14 en intestino delgado y 4 en colon-recto.

Sin embargo Estos datos son discordantes a los reportados por, Rutkowski, P. Et al¹⁰⁰ publicado en el año 2007 en el que se evaluaron los Criterios de riesgo y factores pronósticos para predecir recurrencias después de la resección de un tumor del estroma gastrointestinal primario, se analizaron prospectivamente datos de 335 pacientes con GIST primario resecable y sin evidencia de enfermedad metastásica, Durante el seguimiento, se analizo la incidencia y patrón de recurrencias de la enfermedad con respecto a variables como datos demográficos, tamaño del tumor, índice mitotico y lugar de origen , resultando en que los pacientes con tumores gástricos primarios tuvieron una mejor tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años (59,7%) que pacientes con tumores no gástricos (23,5%) P= .0001. Probablemente esto es debido a que los GIST en nuestra institución tienen un casi absoluto origen gástrico y por tanto se evidencian un mayor numero de recurrencias en este sitio anatómico.

También se evaluó el número de mitosis por 50 campos de alto poder, se evidencio que 17 (58.6%) de los pacientes evaluados no cuenta con reporte de recuento mitótico o se desconoce si recurrió o no y los restantes 12 (41.4%) que si tienen este reporte , está basado en 10 campos de alto poder, en vista de que 50 campos de alto poder equivale a una superficie de 10 mm² en el microscopio y 10 campos de alto poder a 2 mm², extrapolamos los reportes de la siguiente manera: todos los pacientes con 1 mitosis en 10 campos HPF se encasillaron en la categoría de menos de 5 mitosis en 50 campos HPF, los que tenían 2 mitosis en 10 campos HPF fueron encasillados en la categoría de 6-10 mitosis en 50 campos , y aquellos con más de 3 mitosis en 10 campos HPF se encasillaron en la categoría de más de 10 mitosis en 50 campos HPF.

De esta forma los 12 pacientes que si tenían reporte del índice mitótico se distribuyeron de la siguiente manera: 7 (58.4%) pacientes tenían más de 10 mitosis en 50 campos HPF, de los cuales solo uno (14.3%) para una SLR a los dos años de 85.7 por ciento, 3 (10.4%) pacientes de 6-10 en 50 campos HPF y dos (6.9%) pacientes menos de 5/ 50 campos HPF, no hubo recurrencias para estas dos últimas variables para una SLR a los dos años de 100 por ciento.

Estos datos son equiparables a los resultados de un ensayo publicado por Cantante S, et al⁴² en el 2002 sobre el Valor pronóstico del tipo de mutación KIT, actividad mitótica y subtipo histológico en tumores del estroma gastrointestinal. Este resultado en que la actividad mitótica de más de 15 mitosis por 30 HPF es uno de los factores pronósticos clínico-patológicos independientes más importantes para la supervivencia libre de recurrencia en los GIST. Los GIST con actividad mitótica de tres o menos mitosis por 30 HPF se asociaron con una tasa de supervivencia libre de recurrencia a 5 años del 93%± 6% en comparación con el 67% ± 14% para tumores con más de tres y menos de 15 mitosis por 30 HPF y 10%± 7% para tumores con más de 15 mitosis por 30 HPF (P.0001). Otro ensayo en el que se valoro el indice mitotico como factor pronostico para predecir recurrencias reporto. ¹⁰⁰ La tasa de SLE a 5 años basada en la categorización de tumores primarios según indice mitotico de 5/50 HPF, 6 a 10/50 HPF y 10/50 HPF fue 62,9%, 23,7% y 8,0% respectivamente.

Relacionado a la ruptura tumoral 27 (93.1%) de los pacientes evaluados no tenían reporte histopatológico de presencia o no de ruptura tumoral o se desconocía si habían recurrido o no, a los restantes 2 (6.9%) pacientes se reportó sin ruptura tumoral, ninguno recurrió para una SLR a los dos años de 100 por ciento, por esta razón nuestros resultados no pueden ser comparados con otro estudio.

En un ensayo realizado por Holmebakk T, et al ⁴¹, publicado en el año 2016 , en Noruega en el que valoraban La ruptura tumoral es un factor de riesgo para la recurrencia del tumor del estroma gastrointestinal, incluyeron 72 pacientes con GIST localizados resecaados y se reportó en este estudio que en 20 pacientes existía un defecto mayor, es decir había presencia de derrame tumoral, fractura

tumoral o resección fragmentaria, perforación intestinal en el sitio del tumor, ascitis teñida de sangre, infiltración microscópica del tumor en un órgano adyacente y un defecto menor en 21 pacientes definido como la penetración tumoral peritoneal, la laceración peritoneal iatrogénica y los márgenes microscópicamente afectados. La tasa de recurrencia a los 5 años fue del 64, 29 y 31 por ciento en pacientes con defectos mayores, menores y sin defectos respectivamente ($P = 0 \cdot 001$). Las tasas de recurrencia peritoneal para defecto mayor, menor y sin defecto fueron 52, 25 y 19 por ciento respectivamente ($P = 0 \cdot 002$).

El 65.5 por ciento (19 pacientes) recibieron resección R0, 31 por ciento (9 pacientes) R1-R2 y solo 3.5 por ciento correspondiente a un paciente se desconocía el tipo de resección debido al no reporte de márgenes quirúrgicos. De los 19 (67.8%) pacientes que recibieron resección R0, 5 (26.3%) recurrieron, para una SLR a los dos años de 73.7 por ciento, de los 9 (32.1%) pacientes que recibieron resección R1-R2, ninguno recurrió, para una SLR a los dos años de 100 por ciento, estos datos son similares al estudio publicado por Joensuu H, *et al*⁹² que evaluó el impacto de la cirugía R0 y la supervivencia libre de recurrencia con resultados similares a este estudio fue un análisis de 10 series basadas en la población diferentes que totalizaron 2560 pacientes en Estados Unidos publicado 2012 en el que los pacientes con GIST localizados fueron completamente resecados, es decir recibieron cirugías R0, resultó en que la mayoría de las recurrencias ocurrieron dentro de los primeros cinco años de seguimiento, y la supervivencia libre de recaída estimada a los 5 años fue de 71 por ciento.

Respecto al recibimiento de adyuvancia, 7 pacientes se desconoce si recibieron adyuvancia con Imatinib, 20 (90.0%) pacientes recibieron adyuvancia, de estos tres (13.6%) recurrieron para una SLR a los dos años de 85 por ciento los restantes dos (9.0%) pacientes no recibieron adyuvancia y ambos progresaron, para una SLR a los dos años de cero por ciento, estos resultados concuerdan con los resultados reportados en el ensayo pivotal ACOSOG publicado por Dematteo RP, *et al*⁷¹ que comparó Imatinib adyuvante versus placebo en 713 adultos con un GIST gastrointestinal primario completamente resecado. En una mediana de seguimiento de 20 meses, 30 pacientes en el grupo de Imatinib recurrieron o

murieron versus 70 en el grupo de placebo (8 versus 20 por ciento). La tasa de RFS a un año fue del 98 frente al 83 por ciento , a favor del imatinib, con un cociente de riesgos instantáneos (HR) para RFS de 0,35. Una vez interrumpido, el imatinib adyuvante pareció proporcionar un año adicional de protección, después del cual la tasa de recurrencia pareció ser paralela a la del brazo de control.

VIII.2. CONCLUSIONES

1. La supervivencia libre de recurrencia a los dos años en pacientes con GIST localizados tratados con resección quirúrgica es de 82.8 por ciento.

2. El 79.4 por ciento de los pacientes fueron del sexo femenino y el restante 20.6 por ciento corresponde al sexo masculino. El 60 por ciento de las recurrencias ocurrió en el sexo femenino y el restante 40 por ciento en el masculino

3. El 51.7 por ciento fueron pacientes mayores de 60 años siendo ese grupo el que presentó mayores recurrencias para una SRL a los dos años de 86.7 por ciento

4. 10 (45.4%) pacientes de 5.1-10 cm, para una SLR a los dos años de 60 por ciento.

5. 15 (68.1%) de los tumores se originaron en el estómago, para una SLR a los dos años de 80 por ciento.

6. 7 (58.4%) pacientes tenían más de 10 mitosis en 50 campos HPF, para una SLR a los dos años de 85.7 por ciento.

7. 2 (6.9%) pacientes se reportó sin ruptura tumoral, para una SLR a los dos años de 100 por ciento.

8. Los 19 pacientes recibieron resección R0, para una SLR a los dos años de 73.7 por ciento.

9. 20 (69%) pacientes recibieron adyuvancia, para una SLR a los dos años de 85 por ciento.

VIII.3. RECOMENDACIONES

A la clase médica:

1. La administración de Imatinib adyuvante es un estándar de tratamiento para aquellos pacientes con características de alto riesgo y con mutaciones sensibles al bloqueo del C-Kit por los beneficios ya demostrados en supervivencia libre de recurrencia.
2. Recordar la importancia de la inmunohistoquímica diagnóstica, previa al inicio del tratamiento.
3. Se hace indispensable el reporte histopatológico de las características de alto riesgo como el número de mitosis por 50 campos de alta frecuencia, tamaño tumoral y ruptura tumoral con fines de realizar una correcta estratificación de riesgo de los pacientes y de esta forma valorar la adyuvancia.

A las Instituciones Oncológicas:

1. Debido a la importancia de la biología molecular en estos pacientes, en especial para aquellos que presentan recurrencia o progresión de la enfermedad se debe propiciar la introducción de métodos diagnósticos moleculares en la institución o las facilidades para obtener tipificación molecular en todos los pacientes con GIST
2. Es menester establecer protocolos de tratamiento para la enfermedad recurrente en cada institución, que esto se cumpla con miras a mejorar el servicio de oncología clínica.

IX. REFERENCIAS

1. Paolo G. Casali, Angelo Paolo Dei Tos, and Alessandro Gronchi. En: Vincent T. DeVita, Jr, *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Estados Unidos: Wolters Kluwer Health; 2015, p.743-744.
2. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin. Células intersticiales de Cajal como precursoras de tumores del estroma gastrointestinal. *J Surg Pathol*. 1999; 23 (4): 377.
3. Sakurai S, Fukasawa T, Chong JM, Tanaka A, Fukayama M. Anormalidades del gen C-kit en tumores del estroma gastrointestinal. *J Cáncer Res*. 1999; 90 (12): 1321.
4. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR. Mesilato de imatinib adyuvante después de la resección de un tumor estromal gastrointestinal primario localizado. *The Lancet*. 2009; 373 (9669): 1097. Epub 2009 18 de marzo.
5. Lin JX, Chen QF, Zheng CH, Li P, Xie JW. Es la adyuvancia con mesilato de imatinib durante 3 años suficiente para los tumores del estroma gastrointestinal de alto riesgo. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(4):727. Epub 2017 Jan 12.
6. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Adyuvancia con Imatinib para tumores del estroma gastrointestinal de alto riesgo. *J Clin Oncol*. 2016 Jan;34(3):244-50. Epub 2015 Nov 2.
7. Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A. Tiempo hasta el fracaso definitivo del primer inhibidor de tirosina quinasa en tumores del estroma gastrointestinal localizados tratados con imatinib como adyuvante. *J Clin Oncol*. 2015;33(36):4276.
8. Giulio B. Massimo S. Sistema de estratificación de riesgo para tumores del estroma gastrointestinal primarios, localizados, tratados con cirugía, revisión de la literatura. *Ann. Ital. Chir*. 2015 86: 219-227.
9. Boichuk S, Parry JA, Makielski KR, Litovchick L, Baron JL, Zewe JP. El complejo DREAM media la inactividad de las células GIST y es un nuevo objetivo terapéutico para mejorar la apoptosis inducida por imatinib. *Cancer Res*. 2013 Aug;73(16):5120-9. Epub 2013 Jun 20.

10. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT. Uno versus tres años de adyuvancia con Imatinib para tumores del estroma gastrointestinal operables. *JAMA*. 2012 Mar;307(12):1265-72.

11. Raut CP, Espat NJ, Maki RG, Araujo DM. Eficacia y tolerabilidad de 5 años de terapia adyuvante con Imatinib en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal primarios, resecaados de riesgo intermedio-alto (PERSIST-5). *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1840-60. Epub 2018 Dec 13.

12. Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Conocimientos moleculares sobre la histogénesis y patogenia de los tumores del estroma gastrointestinal. *Int J Surg Pathol*. 2000;8(1):5.

13. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A. Desarrollo y validación de un nomograma pronóstico para la supervivencia sin recidiva después de la resección quirúrgica completa de un tumor del estroma gastrointestinal primario localizado: un análisis retrospectivo. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1045. Epub 2009 Sep 28.

14. Appelman HD. Et al. Tumores mesenquimales del intestino: perspectivas histológicas, nuevos abordajes, nuevos resultados y si esto hace alguna diferencia. *Monogr Pathol*. 1990; 31:220–246.

15. Stout AP, et al. Tumores gástricos bizarros de musculo liso. *Cáncer*. 1962; 15:400 –9.

16. Mazur M, Clark HB. Tumores estromales gastricos: A reappraisal. *Am J Surg Pathol*. 1983;7:507–510.

17. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Los tumores del estroma gastrointestinal muestran características fenotípicas de las células intersticiales de Cajal (GIPACT). *Soy J Pathol* .1998. 152 (5): 1259-69.

18. Wang L, Vargas H, Francés SW. Origen celular de los tumores del estroma gastrointestinal: un estudio de 27 casos. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124: 1471.

19. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnóstico de tumores del estroma gastrointestinal: un enfoque de consenso. *Int J Surg Pathol* 2002; 10:81.

20. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Células intersticiales de Cajal como precursores de los tumores del estroma gastrointestinal. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(4):377-89.

21. Maeyama H, Hidaka E, Ota H, y col. Tumor estromal gastrointestinal familiar con hiperpigmentación: asociación con una mutación de la línea germinal del gen c-kit. *Gastroenterología*. 2001; 120: 210.
22. McWhinney SR, Pasini B, Stratakis CA. Tumores estromales gastrointestinales familiares y mutaciones de la línea germinal. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1054.
23. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnóstico de los tumores del estroma gastrointestinal: un consenso sobre el abordaje. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459-465.
24. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Espectro inmunohistoquímico de GIST en diferentes sitios y su diagnóstico diferencial con referencia a CD117 (KIT). *Mod Pathol*. 2000; 13: 1134.
25. Protocolo para la examinación de especímenes resecados de pacientes con tumor del estroma gastrointestinal. Preparado por el colegio americano de patólogos (CAP). Estados Unidos. 2019.
26. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiología de los tumores del estroma gastrointestinal en la era de los códigos histológicos: resultados de un estudio de base poblacional. *Cáncer Prev*. 2015; 24: 298.
27. Cassier PA, Ducimetière F, Lurkin A, et al. Incidencia y distribución molecular de GIST en una región europea. *Br J Cáncer*. 2010; 103: 165.
28. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. Alta incidencia de tumores microscópicos del estroma gastrointestinal en el estómago. *Hum Pathol*. 2006; 37: 1527.
29. Gómez ML, Amat I, Larrínaga B, et al. Curso de Oncología digestiva cáncer de colon y recto. *Patología Quirurg*. 2009; 2023.
30. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. Manejo de pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST): actualización de las guías de práctica clínica de NCCN. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007; 5.
31. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Mutaciones de ganancia de función de c-kit en tumores del estroma gastrointestinal humano. *Science*. 1998; 279: 577.

32.Boikos SA, Pappo AS, Killian JK, et al. Subtipos moleculares de KIT / PDGFRA en tumores del estroma gastrointestinal de tipo salvaje: un informe de la Clínica de tumores del estroma gastrointestinal de los Institutos Nacionales de Salud. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 922.

33.Lux ML, Rubin BP, Biase TL, et al. KIT mutaciones extracelulares y de dominio quinasa en tumores del estroma gastrointestinal. *Am J Pathol.* 2000; 156: 791.

34.Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. Mutaciones de PDGFRA en tumores del estroma gastrointestinal: frecuencia, espectro y sensibilidad in vitro a imatinib. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5357.

35.Andersson J, Sjögren H, Meis-Kindblom JM, et al. La complejidad de las mutaciones del gen KIT y los reordenamientos cromosómicos y su correlación clínica en los tumores del estroma gastrointestinal. *Am J Pathol.* 2002; 160: 15.

36.Miettinen M, Lasota J. et al. Tumores del estroma gastrointestinal: patología y pronóstico en diferentes sitios. *Semin Diagn Pathol.* 2006; 23 (2): 70.

37.Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Tumores del estroma gastrointestinal del yeyuno y el íleon: un estudio clínico-patológico, inmunohistoquímico y de genética molecular de 906 casos antes de imatinib con seguimiento a largo plazo. *J Surg Pathol.* 2006; 30 (4): 477.

38.Kukar M, Kapil A, Papenfuss W, Groman A, Grobmyer SR, Hochwald SN. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en ubicaciones poco frecuentes: un gran análisis basado en la población. *Soy J Surg Oncol.* 2015; 111 (6): 696. Epub 2015 5 de enero.

39.Pronóstico de tumores del músculo liso gastrointestinal (estroma): dependencia del sitio anatómico. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. *Soy J Surg Pathol.* 1999; 23 (1): 82.

40.Güller U, Tarantino I, Cerny T, Schmied BM, Warschkow R. Análisis de tendencias SEER basado en la población de la supervivencia global y específica del cáncer en 5138 pacientes con tumor del estroma gastrointestinal. *Cáncer.* 2015; 15: 557. Epub 2015 30 de julio.

41.Hølmekbakk T, Bjerkehagen B, Boye K, Bruland, Stoldt S, Sundby Hall K. Definición e importancia clínica de la ruptura tumoral en los tumores del estroma gastrointestinal del intestino delgado. *Fr. J Surg.* 2016; 103 (6): 684. Epub 2016 14 de marzo.

42.Cantante S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. Valor pronóstico del tipo de mutación KIT, actividad mitótica y subtipo histológico en tumores del estroma gastrointestinal. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (18): 3898.

43.DeMatteo RP, Maki RG, Agulnik M, *et al.* Tumor del estroma gastrointestinal. En: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.523. Corregido en la 4ta impresión, 2018.

44.Amin MB, Ma CK, Linden MD, Kubus JJ, Zarbo RJ. Valor pronostico del índice de proliferación nuclear celular en tumores estromales gástricos: Correlación con el conteo mitótico y los resultados clínicos. *Am J Clin Pathol.* 1993; 100:428-32

45.Miettinen M, El-Rifai W, Sobin L, *et al.* Evaluación de la malignidad y pronóstico de los tumores del estroma gastrointestinal: Una revisión. *Hum Pathol.* 2002; 33:478-83.

46.Huang HY, Li CF, Huang WW, Hu TH, Lin CN, Uen YH, Hsiung CY, Lu D. Una modificación de los criterios de consenso de los NIH para distinguir mejor el subconjunto altamente letal de tumores estromales gastrointestinales localizados primarios: una subdivisión del grupo original de alto riesgo en función del resultado. *Cirugía.* 2007; 141 (6): 748.

47.Miettinen M, Lasota J. Tumores del estroma gastrointestinal: patología y pronóstico en diferentes sitios. *Semin Diagn Pathol.* 2006; 23 (2): 70.

48.Chok AY, Goh BK, Koh YX, *et al.* Validación del nomograma del tumor del estroma gastrointestinal del MSKCC y comparación con otros sistemas de pronóstico: experiencia en una sola institución con 289 pacientes. *Ann Surg Oncol.* 2015 Oct; 22 (11): 3597-605. Epub 2015 5 de febrero.

49.Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM. Desarrollo y validación de un nomograma de pronóstico para la supervivencia libre de recurrencia después de la

resección quirúrgica completa del tumor del estroma gastrointestinal primario localizado: un análisis retrospectivo. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (11): 1045-52. Epub 2009 28 de septiembre.

50. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, *et al.* Riesgo de recurrencia del tumor del estroma gastrointestinal después de la cirugía: un análisis de cohortes poblacionales agrupadas. *Lancet Oncol.* 2012 Mar; 13 (3): 265-74. Epub 2011 6 de diciembre.

51. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, *et al.* Tumores del estroma gastrointestinal: incidencia, prevalencia, curso clínico y pronóstico en la era del mesilato de preimatinib: un estudio de base poblacional en el oeste de Suecia. *Cáncer.* 2005 103 (4): 821-9.

52. Tran T, Davila JA, El-Serag HB, *et al.* Epidemiología de los tumores del estroma gastrointestinal: Un análisis de 1,458 casos desde 1992 -2000. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(1):162.

53. Maynard MA, Marino-Enriquez A, Fletcher JA, *et al.* Inactivación de la hormona tiroidea en tumores del estroma gastrointestinal. *N Engl J Med.* 2014; 370 (14): 1327.

54. Rey DM, *et al.* La radiología de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). *Imágenes de cáncer.* 2005. 5: 150-6.

55. Ghanem N, Althoefer C, Furtwängler A, *et al.* Tomografía computarizada en tumores del estroma gastrointestinal. *Eur Radiol.* 2003 (7): 1669-78.

56. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, *et al.* Una revisión sistemática sobre el diagnóstico clínico de los tumores del estroma gastrointestinal. *J Surg Oncol.* 2008; 98 (5): 384.

57. Watson RR, Binmoeller KF, Hamerski CM, *et al.* Características de rendimiento de la aspiración con aguja fina guiada por ecografía endoscópica para el diagnóstico de tumores del estroma del tracto gastrointestinal superior. *Dig Dis Sci.* 2011 Jun;56(6):1757-62. Epub 2011 Mar 1.

58. Tio TL, Tytgat GN, den Hartog Jager FC, *et al.* Ecografía endoscópica para la evaluación de tumores de músculo liso en el tracto gastrointestinal superior: una experiencia con 42 casos. *Gastrointest Endosc.* 1990;36(4):342.

59. Gayed I, Vu T, Iyer R, Johnson M, *et al.* El papel de la 18F-FDG PET en la estadificación y la predicción temprana de la respuesta a la terapia de tumores del estroma gastrointestinal recurrentes. *J Nucl Med.* 2004; 45 (1): 17.

60. Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, *et al.* Tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa: técnica útil para predecir el potencial maligno de los tumores del estroma gastrointestinal. *World J Surg.* 2005; 29 (11): 1429.

61. Graadt van Roggen JF, van Velthuysen ML, Hogendoorn PC. El diagnóstico diferencial histopatológico de los tumores del estroma gastrointestinal. *J Clin Pathol.* 2001 (2): 96-102.

62. Lee SH, Ha HK, Byun JY, *et al.* Características radiológicas de los tumores leiomiomatosos del colon y el recto. *J Comput Assist Tomogr.* 2000; 24: 407.

63. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Tumores del estroma gastrointestinal y leiomiosarcomas en el colon: un estudio clínico-patológico, inmunohistoquímico y de genética molecular de 44 casos. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24: 1339.

64. Agaimy A, Wünsch PH, *et al.* Neoplasias verdaderas del músculo liso del tracto gastrointestinal: espectro morfológico y clasificación en una serie de 85 casos de un solo instituto. *Langenbecks Arch Surg.* 2007; 392: 75.

65. Hsieh CC, Shih CS, Wu YC, *et al.* Leiomiosarcoma de cardias y fundus gástricos. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1999; 62: 418.

66. Everett M, Gutman H, *et al.* Manejo quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal: análisis de resultados con respecto a los márgenes quirúrgicos y la técnica. *J Surg Oncol.* 2008; 98: 588.

67. Giuliano K, Nagarajan N, Canner J, *et al.* Tumores del estroma gastrointestinal gástrico y del intestino delgado: ¿difieren los resultados?. *J Surg Oncol.* 2017; 115: 351.

68. Liu H, Yan Z, Liao G, Yin H. Estrategia de tratamiento del tumor del estroma gastrointestinal rectal (GIST). *J Surg Oncol.* 2014; 109: 708.

69. Blackstein ME, *et al.* Evaluación del riesgo de recurrencia tumoral después de la resección quirúrgica de un tumor del estroma gastropintestinal primario

localizado (GIST): ensayo de fase III intergrupala de América del Norte ACOSOG Z9001. *Ann Surg.* 2013 Sep;258(3):422-9.

70.Raut CP, Posner M, Desai J, *et al.* Manejo quirúrgico de tumores del estroma gastrointestinal avanzado después del tratamiento con terapia sistémica dirigida usando inhibidores de quinasa. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2325.

71.DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, *et al.* Resultados de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa seguida de resección quirúrgica por tumor estromal gastrointestinal metastásico. *Ann Surg* 2007; 245: 347.

72.Nunobe S, Sano T, Shimada K, *et al.* Cirugía que incluye resección hepática para tumores del estroma gastrointestinal metastásicos o leiomiomas gastrointestinales. *Jpn J Clin Oncol.* 2005; 35: 338.

73.Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, *et al.* Efecto del inhibidor de tirosina quinasa STI571 en un paciente con un tumor del estroma gastrointestinal metastásico. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1052.

74.Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, *et al.* Resultados a largo plazo de un ensayo aleatorizado de fase II de mesilato de imatinib en dosis estándar versus dosis más altas para pacientes con tumores del estroma gastrointestinal no resecables o metastásicos que expresan KIT. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 620.

75.Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, *et al.* Estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado de fase III de imatinib en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal avanzado que compara la interrupción del tratamiento con la continuación del tratamiento más allá de 1 año: el Grupo Francés de Sarcoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1107.

76.Patrikidou A, Chabaud S, Ray-Coquard I, *et al.* Influencia de la interrupción y reexposición de imatinib sobre la enfermedad residual en pacientes con GIST avanzado: resultados del ensayo prospectivo de fase III aleatorizado del French Sarcoma Group BFR14. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1087.

77.Verweij J, Casali PG, Zalcberg J *et al.* Supervivencia libre de progresión en tumores del estroma gastrointestinal con imatinib en dosis altas: ensayo aleatorizado. *Lancet.* 2004; 364: 1127.

78. Grupo de metaanálisis de tumores del estroma gastrointestinal (MetaGIST). Comparación de dos dosis de imatinib para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal no resecables o metastásicos: un metanálisis de 1.640 pacientes. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (7): 1247-53.

79. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, *et al.* Avapritinib en el tumor del estroma gastrointestinal avanzado con mutación PDGFRA D842V (NAVIGATOR). *Lancet Oncol.* 2020; 21: 935.

80. Shankar S, vanSonnenberg E, Desai J, *et al.* Tumor del estroma gastrointestinal: nuevo patrón de recidiva de nódulo dentro de una masa después de una respuesta parcial al mesilato de imatinib. *Radiology.* 2005; 235: 892.

81. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, *et al.* Correlación de tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal metastásico tratados en una sola institución con mesilato de imatinib: propuesta de nuevos criterios de respuesta a la tomografía computarizada. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1753.

82. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, *et al.* La resistencia inicial y tardía al imatinib en los tumores del estroma gastrointestinal avanzado se predice por diferentes factores de pronóstico: un estudio de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5795.

83. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, *et al.* Eficacia y seguridad de sunitinib en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal avanzado después del fracaso de imatinib: un ensayo controlado aleatorizado. *Lancet.* 2006; 368: 1329.

84. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, *et al.* Los genotipos de quinasas primarias y secundarias se correlacionan con la actividad biológica y clínica de sunitinib en el tumor del estroma gastrointestinal resistente a imatinib. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 5352.

85. Guo T, Hajdu M, Agaram NP, *et al.* Mecanismos de resistencia a sunitinib en tumores del estroma gastrointestinal que albergan la mutación KITAY502-3ins: un

cribado de mutagénesis in vitro para resistencia a fármacos. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 6862.

86. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, *et al.* Eficacia y seguridad de regorafenib para los tumores del estroma gastrointestinal avanzados después del fracaso de imatinib y sunitinib (GRID): un ensayo de fase 3 internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo. *Lancet.* 2013; 381: 295.

87. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, *et al.* Ripretinib en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal avanzado (INVICTUS). *Lancet Oncol.* 2020; 21:923.

88. George S, Wang Q, Heinrich MC, *et al.* Eficacia y seguridad de regorafenib en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal metastásico y / o irresecable después del fracaso de imatinib y sunitinib. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2401.

89. Schuetze SM, Bolejack V, Thomas DG, *et al.* Asociación de dasatinib con supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal avanzado resistentes a imatinib. *JAMA Oncol.* 2018; 4: 814.

90. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, *et al.* Reanudación de imatinib para controlar tumores del estroma gastrointestinal metastásicos o irresecables después del fracaso de imatinib y sunitinib (DERECHA). *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1175.

91. Vincenzi B, Nannini M, Grignani G, *et al.* Re-desafío en GIST avanzado progresando a imatinib, sunitinib y regorafenib: una encuesta italiana. *J Clin Oncol.* 2017;35.

92. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, *et al.* Riesgo de recurrencia del tumor del estroma gastrointestinal después de la cirugía: un análisis de cohortes poblacionales agrupadas. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 265.

93. Langer C, *et al.* Factores pronósticos que influyen en el tratamiento quirúrgico y el resultado de los GIST. *Br J Surg.* 2003; 90:332.

94. Besana-Ciani I, Boni L, Dionigi G, *et al.* Resultado y resultados a largo plazo de la resección quirúrgica de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). *Scand J Surg.* 2003; 92: 195.

95. Dematteo RP, *et al.* La tasa mitótica, el tamaño y la ubicación del tumor predicen de forma independiente la recurrencia después de la resección del tumor del estroma gastrointestinal primario (GIST). *Cáncer.* 2008; 112:608

96.D'Ambrosio L, Palesandro E, Boccone P, *et al.* Impacto de un seguimiento basado en el riesgo en pacientes afectados por tumor del estroma gastrointestinal. *Eur J Cancer.* 2017; 78: 122.

97.Casali PG, Abecassis N, Aro HT, *et al.* Tumores del estroma gastrointestinal: Guía de práctica clínica ESMO-EURACAN para diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Ann Oncol.* 2018; 29: iv267.

98.Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2015; VI (2): 321.

99.International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2017.

100. Rutkowski, P. Et al. Criterios de riesgo y factores pronósticos para predecir recurrencias después de la resección de un tumor del estroma gastrointestinal primario. *Annals of Surgical Oncology*, 2007. 14(7), 2018–2027.

X. ANEXOS

X.1. Instrumento de recolección de los datos

Nº de biopsia: _____

Nº de Récord: _____

1. Nombre: _____

2. Edad: _____ años

3. Sexo: Fem. _____ Masc. _____

4. Año del diagnóstico:

2015: _____ 2016: _____ 2017: _____ 2018: _____

5. Inmunohistoquímica Positiva para CD-117:

Si: _____ No: _____

6. Origen de la muestra:

Estómago: _____

Duodeno: _____

Yeyuno/ Ileon: _____

Retrperitoneo; _____

Intestino Grueso _____

Otro (especifique): _____

Desconocido: _____

7. Tamaño del tumor: _____ cm No reporta _____

8. Presencia de Ruptura Tumoral:

Si _____ No _____ No reporta _____

9. Numero de mitosis por 50 campos de alta frecuencia (HPF):

<5 mitosis por 50 HPF _____ 6-10 mitosis por 50 HPF _____

>10 mitosis por 50 HPF _____ No reporta _____

10. Subtipo Molecular Identificado al momento del diagnóstico:

Si: _____ No: _____

Si la respuesta anterior es Si, especifique:

10.1 Mutación Kit Exón 9: _____ Mutación Kit Exón 11: _____

Mutación *PDGFRA D842V*: _____ Otra Mutación *PDGFRA*: _____

Otra (especifique): _____

11. Gist Localizado

Si _____ No _____ Se desconoce _____

Si la respuesta es sí, especifique

11.1. Resección Quirúrgica de Inicio:

Si _____ No _____ Se desconoce _____

Si la respuesta es sí, especifique

11.2. Resección R0: _____ Resección R1-R2: _____ Irresecable: _____ Se desconoce _____

Si recibió resección R0 de inicio, especifique

12. Adyuvancia con Imatinib:

Si _____ No _____ Se desconoce _____

Si la respuesta es sí, especifique

12.1. Imatinib 400 mg: _____ Imatinib 800 mg: _____ Se desconoce _____ Otro _____

13. ¿Paciente tuvo recurrencia en la evolución de su enfermedad?

Si _____ No _____ Se desconoce _____ Si la respuesta es si, especifique

13.1. Local: _____ A Distancia: _____ Se desconoce _____

13.2. Tratada con Resección: _____ Tratada con terapia Sistémica: _____

Ambas: _____ Se desconoce _____

Si fue tratada con terapia sistémica o ambas, Seleccione:

13.3. Tratamiento recibido luego de la recurrencia

Imatinib 800 mg: _____ Sunitinib 50 mg: _____ Imatinib 400mg _____

Otro (Especifique): _____ Se desconoce _____

14. Subtipo Molecular Identificado de la enfermedad recurrente:

Si: _____ No: _____

Si la respuesta anterior es Si, especifique:

14.1 Mutación Kit Exón 9: _____ Mutación Kit Exón 11: _____

Mutación *PDGFRA D842V*: _____ Otra Mutación *PDGFRA*: _____

Otra (especifique): _____

15. La recurrencia se presentó durante el tratamiento adyuvante con Imatinib:

Si _____ No _____ Se desconoce _____

16. Tiempo Transcurrido desde el inicio de la adyuvancia hasta la recurrencia:

>1 año _____ 1-2 años _____ >2 años _____ Se desconoce _____

X.2. Evaluación

Sustentante:

Dra. Lisbette Breggete Balbuena Ciprián

Asesores:

Dr. William Duke
(Metodológico)

Dra. Ángela Grano de Oro
(Clínico)

Jurados:

Dr. Miguel Monanci
(Oncólogo Clínico)

Dr. Kreilin López
(Oncólogo Clínico)

Dra. Judith Faña
(Oncólogo Clínico)

Autoridades:

Dr. Luis H. Matos
Coordinador de la residencia

Dr. Julio Ferreras
Jefe Departamento

Dr. Álvaro Gartner
Jefe de Enseñanza

Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora Unidad de pos grado y Residencias médicas

Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____