



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO ORIGINAL

Tumores del estroma gastrointestinal: experiencia del grupo cooperativo de tumores del tracto digestivo y análisis de factores pronósticos

Catherine Sarre-Lazcano¹, Erika Ruiz-García², Rafael Medrano-Guzmán³, Daniel Motola-Kuba y Heriberto Medina-Franco^{1,*}

¹Médico adscrito, Dirección de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ²Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología; ³Servicio de Cirugía Oncológica, Centro Medico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México, México

Recibido el 23 de mayo de 2017; aceptado el 8 de agosto de 2017
 Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Tumores del estroma gastrointestinal;
 Índice mitótico;
 Tamaño tumoral;
 Imatinib;
 Estratificación de riesgo;
 Recurrencia;
 Sobrevida

Key words

Gastrointestinal stromal tumors;

Resumen Antecedentes: Se conformó un grupo cooperativo entre los departamentos de tumores del tracto digestivo de los hospitales Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital Médica Sur, Instituto Nacional de Cancerología e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. **Objetivo:** Describir la experiencia institucional de los centros mencionados en tumores de estroma gastrointestinal (GIST) del año 2005 al 2015 y analizar los factores pronósticos. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico, registrando variables demográficas, clínicas, quirúrgicas, patológicas y de seguimiento en los casos con diagnóstico de GIST reportados por cada institución. Se construyeron curvas de sobrevida de Kaplan-Meier se compararon con el método de *log rank*, considerando significativa una $p < 0.05$. **Resultados:** Se registraron 274 casos, con distribución equitativa entre sexos. La media de edad fue de 55 años y la localización más frecuente, el estómago (55.1%). Se encontró enfermedad metastásica al diagnóstico en 63 pacientes (28%). La media de tamaño fue de 8.7 cm, y los más frecuentes fueron los tumores de bajo grado (36.5%). La media de seguimiento fue de 42 meses. Los factores negativamente asociados con sobrevida libre de enfermedad (SLE) y global (SG) fueron la localización extragástrica, el tamaño > 5 cm, los tumores de alto grado (> 5 mitosis/campo) y el riesgo de recurrencia intermedio o alto. **Conclusiones:** La experiencia nacional concuerda con los factores pronósticos reportados en la literatura. El tamaño demostró un menor impacto en la SG que el grado tumoral. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract Background: A cooperative group was conformed between the digestive tract tumor departments from the Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital Médica Sur, Instituto Nacional de Cancerología and the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. **Objective:** To describe the institutional experience of the aforementioned centers in GIST (gastrointestinal stromal tumors) from 2000 to 2015 and analyze the prognostic factors. **Methods:** A retrospective,

*E-mail para correspondencia: herimd@hotmail.com (H. Medina-Franco)

Mitotic rate;
Tumor size;
Imatinib;
Risk stratification;
Recurrence;
survival

descriptive, analytic study was performed, registering demographic, clinic, surgical, pathological and follow-up data of patients with GIST diagnosis reported by each institution. Kaplan-Meier charts were constructed for the survival analysis, which were compared using the log-rank test, considering $p < 0.05$ as statistically significant. **Results:** A total of 274 cases were registered, with an even distribution between both sexes. The mean population age was 55 years, with the most frequent localization being the stomach (55,1%). Metastatic disease at diagnosis was found in 63 patients (28%). Mean size was 8.7 cm, with low-grade tumors being more frequent (36,5%). Mean follow-up was 42 months. Factors negatively associated with disease-free survival and overall survival were non-gastric localization, size >5 cm, high-grade tumors (>5 mitosis/field) and an intermediate or high recurrence risk. **Conclusions:** National experience is comparable to prognostic factors reported in international literature. Size was found to have a smaller impact in overall survival than tumoral grade

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

Los GIST son las neoplasias mesenquimales más comunes del tracto gastrointestinal, y corresponden a $< 1\%$ de las neoplasias primarias gastrointestinales. Se presentan con mayor frecuencia en el grupo de edad de 40 a 60 años y tienen una incidencia similar en ambos sexos. La localización más frecuente es el estómago, seguido del intestino delgado, aunque pueden afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal¹.

Los GIST tienen una incidencia de 20 casos por millón al año y una prevalencia de 129 casos por millón², aunque se cree que su frecuencia está infraestimada, debido a que la mayoría de los tumores son subcentimétricos y pueden cursar asintomáticos³.

Derivan de las células intersticiales de Cajal, las cuales tienen una función de marcapaso intestinal. Estas células están intercaladas entre las neuronas intramurales de las células musculares y su pérdida se ha relacionado con arritmias gastroentéricas y gastropatía diabética. La mayor parte de los casos son esporádicos; sin embargo, hasta el 5% pueden asociarse a síndromes autosómicos dominantes como el síndrome de Carney-Stratakis, la neurofibromatosis de tipo 1 o el GIST familiar por mutaciones en c-KIT, las cuales dan como resultado la autoactivación anormal de receptores de membrana y la cascada de señalización intracelular vía tirosina-cinasa⁴.

La principal modalidad de tratamiento es la resección quirúrgica completa sin ruptura de la pseudocápsula tumoral, y tiene un importante impacto en la sobrevida de los pacientes el manejo neoadyuvante con inhibidores de tirosina-cinasa (TKI) para la reducción del tamaño tumoral o adyuvante de acuerdo al riesgo de recurrencia, calculado con base en el tamaño tumoral, el grado y la localización⁵.

OBJETIVOS

Se conformó un grupo cooperativo entre los departamentos de tumores del tracto digestivo de los hospitales Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital Médica Sur, Instituto Nacional de Cancerología e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con el objetivo de describir la experiencia institucional de los centros mencionados en GIST del año 2005 al 2015 y analizar los factores pronósticos asociados a la SLE y la SG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico registrando variables demográficas, clínicas, quirúrgicas, patológicas y de seguimiento en los casos con diagnóstico de GIST reportados por cada institución. Se construyeron curvas de sobrevida de Kaplan-Meier y se compararon con el método de *log rank*, considerando significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Características generales

Se registraron 274 casos en total: 89 del Instituto Nacional de Cancerología (32.5%), 86 del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (31.4%), 50 del Centro Médico Nacional Siglo XXI (18.2%) y 49 del Hospital Médica Sur (17.9%). La distribución entre sexos fue equitativa, con 149 mujeres (54.4%) y 125 hombres (45.6%). La media de edad fue de 55 años (rango: 11-89). Hubo 62 pacientes originarios de la Ciudad de México (22.6%), 12 del Estado de México (4.4%) y 53 del resto de la República (19.3%), así como 2 pacientes extranjeros (Panamá y República Dominicana) no se registró el lugar de origen en 145 pacientes (52.9%).

La localización más frecuente fue el estómago, con 151 casos (55.1%), seguido del intestino delgado con 93 casos (33.9%), el colon con 8 casos (2.9%), el recto con 8 casos (2.9%) y el esófago con 3 casos (1.1%), y hubo 11 casos de localización retroperitoneal (4%). En el momento del diagnóstico, se encontraron 63 pacientes con enfermedad metastásica (23%).

Respecto a los datos de laboratorio, la media de hemoglobina fue de 11.7 g/dl, y se hallaron 66 pacientes con anemia en el momento del diagnóstico (48.5%). La media de albúmina fue de 3.7 g/dl, con 35 pacientes con hipoalbuminemia (26.3%).

Tratamiento

Se administró un tratamiento neoadyuvante con TKI en 5 casos (1.8%). Se documentó un tratamiento quirúrgico en 133 casos, y el procedimiento más común fue la gastrectomía parcial en 69 casos (51.9%) y la total en 6 casos (4.5%), seguidas de la resección del intestino delgado en 38 pacientes (28.6%). Cinco pacientes (3.8%) fueron sometidos al procedimiento de Whipple; 2 (1.5%), a una esofagectomía, y 2 (1.5%), a una colectomía. Se reportó un caso de mucosectomía endoscópica. Se realizó una resección multiorgánica en 21 pacientes (15.7%) y una resección macroscópica completa en 76 (57.1%).

Se reportaron complicaciones en 20 pacientes, sin datos acerca de su gravedad.

Patología

La media de tamaño tumoral fue de 8.7 cm; hubo 28 pacientes con tumores menores a 2 cm (10.2%), 69 con tumores de 2 a 5 cm (25.2%), 78 con tumores de 5 a 10 cm (28.5%) y 78 con tumores mayores de 10 cm (28.5%).

Cien casos correspondieron a tumores de bajo grado (36.5%), definidos como ≤ 5 mitosis por campo de alto poder, y 54 casos correspondieron a tumores de alto grado (19.7%).

Sólo 51 casos contaban con una descripción del patrón histopatológico: 29 casos de patrón fusocelular (56.9%), 11 casos de patrón epiteloide (21.6%) y 11 casos de patrón mixto (21.6%). Se registró la mutación C-KIT en 224 casos (81.8%).

Seguimiento

Se calculó el riesgo de recurrencia de acuerdo a la localización, tamaño y grado tumorales, con 165 pacientes que reunieron los datos necesarios (el 60.2% de la muestra). Hubo 6 pacientes con riesgo nulo (3.6%), 16 con riesgo muy bajo (9.7%), 56 con riesgo bajo (33.9%), 26 con riesgo intermedio (15.8%) y 61 con riesgo alto (37%).

Sesenta y dos pacientes recibieron adyuvancia con TKI (23%), con una media de duración del tratamiento de 23 meses (rango: 1 a 96).

Se reportó recurrencia en 50 pacientes (18.2%), con una media de SLE de 33 meses (rango: 0-177).

La media de seguimiento fue de 42 meses (rango: 0.1-323), con 216 pacientes vivos (78.8%) y 33 defunciones (12%), sin especificar su causa. Se perdió el seguimiento en 25 pacientes (9.1%).

Análisis estadístico

Se analizaron las características tumorales y su asociación con la SLE y la SG utilizando curvas de Kaplan-Meier (Tablas 1 y 2, respectivamente), y se encontró que la localización extragástrica, el tamaño mayor a 5 cm, el grado tumoral alto (> 5 mitosis/campo) y el riesgo de recurrencia intermedio o alto se asociaron de manera significativa tanto a una menor SLE como a una menor SG.

Se analizó también la relación de la anemia y la hipoalbuminemia con la SLE y la SG, y fue no significativa.

DISCUSIÓN

En este análisis pudimos observar que hay notables lagunas entre las bases de datos de cada institución, hecho atribuible a la naturaleza retrospectiva de este estudio y a la falta de homogenización de las características incluidas en los reportes de patología, como son el patrón histológico y el grado tumoral, este último de vital importancia para el cálculo del riesgo de recurrencia y la decisión de tratamiento adyuvante⁶. De esta observación se desprende la necesidad de estandarizar las bases de datos interinstitucionales, para obtener un mejor registro de estas neoplasias.

Tabla 1. Factores asociados a la SLE

Característica	Media de SLE (meses)	p
Localización:		0.0001
- Esófago	0 (recurrencia de ambos casos)	
- Estómago	127.5	
- Intestino delgado	113.8	
- Colon	34.8	
- Recto	55.0	
- Retroperitoneo	19.0	
Tamaño:		0.003
- ≤ 5 cm	147.7	
- > 5 cm	88.8	
Grado:		0.0001
- Bajo grado	149.0	
- Alto grado	29.8	
Riesgo de recurrencia:		0.001
- Muy bajo/bajo	167	
- Intermedio/alto	72	

Tabla 2. Factores asociados a la SG

Característica	Media de SG (meses)	p
Localización:		0.003
- Esófago	81.4	
- Estómago	236.4	
- Intestino delgado	136.9	
- Colon	43.4	
- Recto	NA (no hubo defunciones)	
- Retroperitoneo	63.1	
Tamaño:		0.029
- ≤ 5 cm	247	
- > 5 cm	220	
Grado:		0.024
- Bajo grado	141.8	
- Alto grado	84.0	
Riesgo de recurrencia:		0.029
- Muy bajo/bajo	161.4	
- Intermedio/alto	97	

Encontramos que las características clínicas de los pacientes con GIST en la población mexicana son concordantes con lo descrito en la literatura mundial con respecto a la distribución demográfica y localización de los tumores⁷.

Observamos que el tratamiento neoadyuvante con TKI se administró a una proporción muy pequeña de pacientes, dato no concordante con la notable proporción observada de tumores mayores a 5 cm; en la actualidad el tratamiento de elección para los GIST localmente avanzados es la neoadyuvancia con imatinib para mejorar la reseccabilidad tumoral y disminuir el riesgo de recurrencia⁸. Esta baja proporción de pacientes tratados de manera neoadyuvante puede deberse a la falta de reportes en las bases de datos, al costo elevado del medicamento en el medio particular, a la falta de acceso y a la no inclusión del mismo en los sistemas de seguridad social como tratamiento neoadyuvante.

De igual manera, se observó que entre los 87 pacientes con riesgo de recurrencia intermedio o alto sólo se reportó tratamiento adyuvante con TKI en 37 (42.5%), porcentaje

alarmantemente bajo, ya que está descrito que la administración de imatinib adyuvante por 1-3 años en pacientes con riesgo de recurrencia intermedio o alto aumenta la SLE y la SG^{9,10}.

En algunos pacientes la duración del tratamiento se vio afectada por la intolerancia a los efectos adversos, por la disponibilidad del medicamento o por las posibilidades financieras del paciente, sin descartar la posibilidad de casos con tratamiento adyuvante no reportados en las bases de datos.

En el análisis estadístico se observó que los factores asociados a menor SLE se asociaron de igual manera a menor SG, lo que coincide con lo reportado a nivel mundial¹¹, y se encontró que el tamaño confería un menor impacto que el grado tumoral, ambos significativos. Esto probablemente se deba a que el grado tumoral tiene una mayor relación con la biología del tumor, mientras que el tamaño es dependiente de la localización y la sintomatología provocada por la misma.

CONCLUSIONES

Los factores pronósticos asociados a menor SLE y SG reportados en la literatura coinciden con la experiencia nacional mostrada en este estudio. El grado tumoral demostró ser un mejor marcador negativo sobre la SG que el tamaño tumoral. Se requiere un esfuerzo de cooperación institucional para estandarizar las bases de datos y obtener información de mayor poder estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medina-Franco H. Tumores del estroma gastrointestinal. En: *Oncología clínica: manual para médicos no oncólogos*. Ciudad de México: PyDESA; 2013.
2. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015; 24(1):298.
3. Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(1):113.
4. Bamba S, Hirota S, Inatomi O, et al. Familial and Multiple Gastrointestinal Stromal Tumors with Fair Response to a Half-dose of Imatinib. *Intern Med*. 2015;54(7):759-64.
5. Bischof D, Kim Y, Blazer D, et al. Surgical Management of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: An International Multi-Institutional Analysis of 158 Patients. *J Am Coll Surg*. 2014;219(3):439-49.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70-83.
7. Al-Thani H, El-Menyar A, Rasul K, et al. Clinical presentation, management and outcomes of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg*. 2014;12(10):1127-33.
8. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Neoadjuvant Imatinib in Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): The EORTC STBSG Experience. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2937-43.
9. DeMatteo R, Ballman K, Antonescu C, et al. Long-term Results of Adjuvant Imatinib Mesylate in Localized, High-Risk, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor. *Ann Surg*. 2013;258(3):422-9.
10. Cohen MH, Johnson JR, Justice R, Pazdur R. Approval summary: imatinib mesylate for one or three years in the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*. 2012;17(7):992-7.
11. Corless C, Ballman K, Antonescu C, et al. Pathologic and Molecular Features Correlate With Long-Term Outcome After Adjuvant Therapy of Resected Primary GI Stromal Tumor: The ACOSOG Z9001 Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1563-70.