

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. "LUIS RAZETTI"

LUIS EDUARDO CHIRINOS, MARÍA ANGELINA PÉREZ, MARÍA BELÉN FUENTES, GUSTAVO GOTERA, JESÚS FELIPE PARRA

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. LUIS RAZETTI". CARACAS, VENEZUELA

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR. FERNANDO RODRÍGUEZ MONTALVO". 2012

RESUMEN

OBJETIVO: Los tumores del estroma gastrointestinal son heterogéneos representan el 1 % de los tumores de esta localización. El objetivo principal es evaluar nuestra experiencia en el tratamiento de los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal, como objetivos secundarios la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y tasas de recurrencia. **MÉTODO:** Se incluyeron 34 pacientes tratados entre enero 2005 y diciembre 2011. **RESULTADOS:** El sexo más afectado fue el masculino (55,88 %), la edad promedio de 51-60 años (26,47 %), la mayoría presentaron enfermedad localizada al momento del diagnóstico (73,52 %), principalmente en estómago (52,94 %). En cuanto al tratamiento primario, 25 fueron sometidos a cirugía (73,5 %), aplicando imatinib adyuvante en 18 pacientes (75 %). La supervivencia global y libre de enfermedad fue mayor en los pacientes que presentaban enfermedad localizada en comparación con avanzada ($P=0,0001$ respectivamente). Con respecto al uso de imatinib adyuvante, produjo beneficio clínico en supervivencia libre de enfermedad de 50 meses y global de 60 meses independientemente del riesgo. En los pacientes con enfermedad avanzada, o metastásica el imatinib se asoció a mayor supervivencia libre de progresión ($P=0,055$) y global ($P=0,1120$). Se presentaron recaídas en el 24 % de los pacientes independientemente del riesgo y del uso de imatinib. **CONCLUSIONES:** En nuestro estudio se pudo concluir que la cirugía radical y el uso de imatinib en estos pacientes producen beneficios clínicos importantes los cuales se traducen en mayores tasas de supervivencia.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, tumores del estroma gastrointestinal, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad

SUMMARY

OBJECTIVE: The gastrointestinal stromal tumors are heterogeneous group of tumors with clinical features and specific genetic alterations, which represent 1 % - 3 % of all gastrointestinal cancers; the primary objective of this study was to evaluate our experience in treating patients with these tumors, the secondary objectives are the overall survival, disease-free survival and recurrence rates. **METHOD:** We included 34 patients with gastrointestinal stromal tumors treated between January 2005 and December 2011. **RESULTS:** The most affected gender was male (55.88 %), the average age was 51-60 years (26.47 %), and most had localized disease at diagnosis (73.52 %), mainly in the stomach (52.94 %). As for the primary treatment, 25 underwent surgery (73.5 %), applying adjuvant imatinib in 18 patients (75 %). The overall survival and disease free survival was higher in patients with localized disease compared with age ($P = 0.0001$ respectively). Regarding the use of adjuvant imatinib, it produced clinical benefit in disease free survival and overall survival of 50 and 60 months respectively, regardless of risk. In patients with advanced or metastatic disease imatinib was associated with higher progression free survival ($P = 0.055$) and overall survival ($P=0.1120$). Relapses occurred in 24 % of patients regardless of risk and the use of Imatinib. In our study we concluded that radical surgery and the use of imatinib in these tumors patients produce important clinical benefits which translate into higher survival rates.

KEY WORDS: Cancer, gastrointestinal stromal tumors, overall survival, disease free survival.

Recibido: 22/08/2012 Revisado: 13/10/2012

Aceptado para publicación: 15/01/2013.

Correspondencia: Dr. Luis Eduardo Chirinos.
Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti" Calle Real
de Cotiza. Parroquia San José. Distrito Capital.
Tel: 0212-55293880 -4146428795. E-mail:
luiseduardochirinoscordero@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) tienen una frecuencia entre 6,8 y 14,5 casos por millón de habitantes⁽¹⁾, corresponden de 1 % a 3 % de las neoplasias gastrointestinales y al 5 % - 6 % de todos los sarcomas. Se estima que en EE.UU se presentan anualmente de 5 000 a 6 000 nuevos casos; en Finlandia existen 4 pacientes por cada millón de habitantes; en Suecia, se presentan por año 14,5 nuevos casos por millón; para Latinoamérica no se tiene aún un registro confiable de estas estadísticas⁽²⁾. Las primeras descripciones histológicas de estas neoplasias se atribuyen a Arthur Purdy Stout (1885-1967) hacia la década de 1940, quien mediante el microscopio de luz propuso la siguiente clasificación: leiomiomas, leiomiomasarcomas, leiomioblastomas y tumores de músculo liso. Sin embargo, desde entonces se reconocía que existían factores desconocidos, porque algunos pacientes con las mismas lesiones aparentes evolucionaban bien y otros evolucionaban mal con recaídas locales o presencia de metástasis tempranas. Fue solo hasta la década de 1970 cuando mediante la microscopía electrónica, se reconoció que pocos tumores presentaban diferenciación exclusiva de músculo liso. Posteriormente, en la década de 1980, mediante la determinación con inmunohistoquímica, se reconocieron cuatro fenotipos: muscular, neural, mixto y sin diferenciación (marcadores mesenquimales c-kit, CD 34, vimentina)⁽³⁾. En 1983, Mazur y Clark dividieron los tumores del estroma en dos grandes grupos: los que presentan antígenos de la cresta neural (S100, enolasa neuroespecífica), denominados GANT (*gastrointestinal autonomic nerve tumor*) y los que presentan antígenos miogénicos (desmina, actina de músculo liso, antígeno muscular específico), denominados GIST (*gastrointestinal stromal tumors*)⁽⁴⁾. En

1998, Hirota y col., describieron el hallazgo más importante en el conocimiento de la génesis de los tumores tipo GIST: el reconocimiento de las mutaciones del proto-oncogén c-kit localizado en el brazo largo del cromosoma 4⁽⁵⁾. El c-kit es una glicoproteína transmembrana que es activada por un factor de crecimiento denominado factor de células madre, el cual desencadena la activación de cinasas de la tirosina en el interior de las células mediante la fosforilación. Normalmente, la actividad del c-kit se desarrolla en la hematopoyesis, en la migración de células germinales, en la metalogénesis y en el desarrollo de los mastocitos y las células intersticiales de Cajal⁽⁶⁾. Cuando se presenta la mutación en el c-kit, este se activa sin necesidad de la fijación del factor de células madre; produce la activación intracelular de cinasas de tirosina que desencadenan la replicación celular mediada por la liberación de proteínas de supervivencia celular anti-apoptóticas AKT (*protein kinase B*), proteínas de proliferación celular (*mapk*, *mitogen-activated protein kinase*) y proteínas de transcripción activadoras o transductoras (*stat*, *signal transducers and activator of transcription*) en el interior de la célula⁽⁷⁾. En los tumores tipo GIST se observan mutaciones genéticas en 80 % a 90 % de los casos, la mayoría de ellas en el exón 11: 20 % a 92 % ubicadas en los segmentos 556-560 pero con menor frecuencia, se observan también mutaciones en el exón 9: 5 % a 18 % en los segmentos 501-502; en el 13: 0,8 % a 4,1 % en el segmento 642 y en el 17: 0,6 % en los segmentos 820 y 822; otro grupo de lesiones presentan alteraciones en el PDG FRA (*platelet derived growth factor receptor, alpha polypeptide*) o receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas) 7 % a 12 % de los casos encontrándose la mutación en los exones 10, 12 segmentos 561-571; 14 rara y 18 segmentos 842-849⁽⁸⁾. La importancia de estas mutaciones se correlaciona con el grado de respuesta a diferentes medicamentos, según el exón comprometido en la mutación, lo cual determinará en el futuro próximo la terapia que se debe utilizar

en cada una de estas lesiones, según la mutación encontrada⁽⁹⁾. La edad promedio de presentación de estos tumores está por encima de los 40 años, especialmente entre los 55 y los 65 años; la relación hombre a mujer es de 1 a 1. Los GIST primarios son más frecuentes en el estómago (50 % a 70 %), intestino delgado (25 % a 35 %), colon y recto (5 % a 10 %), mesenterio (7 %) y esófago (< 5 %)⁽¹⁰⁾. Los pacientes pueden o no presentar síntomas. Los asintomáticos (10 % a 30 %) se descubren como hallazgos incidentales durante estudios de endoscopia, radiología, laparoscopia o en exámenes de próstata o ginecológicos⁽¹⁰⁾. Los sintomáticos se manifiestan por: sangrado (estómago o intestino delgado), 26 %; dolor y dispepsia, 14 %; masa palpable o perforación, <10 %; obstrucción, 3 %; en esófago se manifiestan por disfagia y en el recto, por alteración del hábito intestinal⁽¹¹⁾. Con respecto al pronóstico todas las lesiones tipo GIST, independientemente de su tamaño, tienen un potencial maligno. En los pacientes sin posibilidad de resección, la supervivencia es de 9 a 12 meses; en aquellos con recidiva o metástasis, la supervivencia es de 10 a 19 meses⁽¹²⁾. Se han descrito recidivas de la enfermedad hasta 12 años después de la resección de la lesión primaria. Morfológicamente, las lesiones malignas suelen ser quísticas, con contenido hemorrágico y ulcerado. La malignidad se confirma por la invasión a otros órganos o por la presencia de metástasis. La resección quirúrgica incompleta, la ruptura del tumor durante la cirugía, la infiltración de estructuras vecinas, la localización del tumor primario en el intestino, la presencia de necrosis tumoral y la alta celularidad, se consideran factores adversos⁽¹³⁾. La base del tratamiento es la cirugía cuando la lesión es resecable; también, se utilizan los inhibidores de cinasas de tirosina (mesilato de imatinib) para el manejo de lesiones irresecables, recaída local irresecable o presencia de metástasis. La radioterapia y la quimioterapia han dado resultados desalentadores, a pesar de las múltiples combinaciones. La cirugía para

las lesiones localizadas, resecables, permanece como el tratamiento primario, si la operación puede realizarse sin excesiva morbilidad o mayor compromiso funcional. Se debe tener en cuenta que se encuentra hasta 50 % de recidivas de la enfermedad después de la resección quirúrgica⁽¹³⁾. La técnica consiste en la resección completa de la lesión dejando bordes libres; no se requiere vaciamiento linfático, porque esta no es la vía de diseminación de estas lesiones. La resección en bloque con compromiso de varios órganos puede ser necesaria para lograr dejar bordes microscópicamente libres de tumor. La resección de la lesión primaria se logra en el 70 % a 80 % de los casos; en las metástasis se logra la resección solo en el 30 % a 40 % de los casos. Aproximadamente, 80 % de las recidivas ocurren en los dos primeros años posteriores a la cirugía⁽¹⁰⁾. En 1998, Hirota y col., decidieron administrar una terapia dirigida molecularmente en este tipo de tumores con base en la similitud de las alteraciones que se encontraban en la leucemia mieloide crónica; la enzima alterada es la Bar-Abl (muy similar a la alteración del c-kit de los tumores GIST), por lo cual utilizaron la terapia con el STI 571 o mesilato de imatinib en los cultivos celulares y lograron una respuesta que hasta ese momento, no se había logrado con estas neoplasias⁽⁹⁾. En el 2001, se publicó en el *New England Journal of Medicine* el primer caso de tumor tipo GIST tratado con cirugía e imatinib adyuvante y, el éxito en el control de la enfermedad, llevó a la realización de muchos estudios, que aún continúan, para evaluar esta nueva modalidad de tratamiento, ya como terapia adyuvante o neoadyuvante⁽⁶⁾. Mesilato de imatinib, hoy en día, está indicado para el manejo de la enfermedad irresecable, metastásica, recidiva y adyuvancia de GIST. Es un inhibidor competitivo de ciertas cinasas de tirosina, incluidas las cinasas ABL (*Abelson murine leukemia*) y BCR -ABL (*break point cluster region- Abelson murine leukemia*) que son proteínas de fusión presentes en algunas leucemias; también inhibe el c-kit y el receptor

alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Se absorbe bien por vía oral y se metaboliza en el hígado por medio de la isoenzima P450 CYP3A4. La respuesta varía de acuerdo con el tipo de mutación del c-kit, la cual es de 72 % para las mutaciones del exón 11, 32 % para las mutaciones del exón 9 y 12 % en quienes no se identifica mutación alguna ⁽⁶⁾.

La respuesta a este fármaco ocurre rápidamente y se describe disminución de la actividad tumoral por PET a las 24 h de iniciado el tratamiento. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en febrero de 2002 para manejo del GIST irresecable o metastásico. La dosis recomendada es de 400 mg al día; se recomienda la dosis de 800 mg al día cuando se presenta mutación en el exón 9. En pacientes que consumieron el medicamento durante un año y lo suspendieron, se observó progresión de la enfermedad en 65 % de los casos, mientras que, entre los que lo continuaron aún después de un año, solo se observó recidiva de la enfermedad en 15 % ⁽¹⁴⁾.

En el tratamiento adyuvante, imatinib se ha investigado en un estudio multicéntrico, fase III (Z9001), doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado que involucró 713 pacientes. Los pacientes fueron asignados al azar uno a uno a imatinib a 400 mg / día o placebo durante 12 meses. Los pacientes fueron incluidos con diagnóstico histológico de GIST primario, con KIT+ por inmunohistoquímica y con tamaño tumoral ≥ 3 cm, con resección completa dentro de los 14 a 70 días antes de la inscripcón.

La mediana de seguimiento fue de 15 meses en pacientes, en cuanto a la sobrevida libre de recurrencia (SLE) se presentaron 30 eventos de en el brazo de imatinib de 12 meses en comparación con 70 eventos en el grupo placebo, con un *hazard ratio* de 0,398; ($P < 0,0001$). En un análisis actualizado, la mediana de seguimiento de los pacientes sin un evento de RFS fue de 50 meses. Hubo 74 (21 %) eventos RFS en el brazo de imatinib de 12 meses en comparación con 98 (28 %) en el

grupo placebo, con un *hazard ratio* de 0,718. La mediana de seguimiento de la supervivencia global (SG) fue de 61 meses. Se evidenciaron 26 (7 %) y 33 (9 %) muertes en el brazo de imatinib de 12 meses y placebo, respectivamente, con un *hazard ratio* de 0,816 (IC 95 %: 0,488-1,365).

El riesgo de recurrencia quedó reducido, por tanto, en aproximadamente un 89 % en el brazo de imatinib comparado con placebo ($P = 0,113$ [0,049-0,264] ⁽¹⁵⁾). Un segundo estudio aleatorizado, multicéntrico, fase III en el tratamiento adyuvante, evaluó 12 meses de tratamiento con imatinib vs. 36 meses a 400 mg/día en pacientes adultos con KIT (CD117) positivo, posterior a cirugía con uno de los siguientes parámetros: diámetro tumoral > 5 cm y recuento mitótico $> 5/50$ campos de alto poder (HPF), o el diámetro tumoral > 10 cm y cualquier recuento mitótico, o tumor de cualquier tamaño con el recuento mitótico $> 10/50$ HPF, o tumores roto en la cavidad peritoneal. Se incluyeron 397 pacientes asignados aleatoriamente. En cuanto a la SLE, se evidenciaron 84 (42 %) eventos en el brazo de tratamiento de 12 meses y 50 (25 %) en el de 36 meses. Treinta y seis meses de tratamiento con imatinib prolongó significativamente la SLE en comparación con 12 meses con un *hazard ratio* de 0,46 (IC 95 %: 0,32 a 0,65), $P < 0,0001$. La mediana de seguimiento de la SG fue de 48 meses. Se presentaron 25 (13 %) muertes en el brazo de tratamiento de 12 meses y 12 (6 %) muertes en el brazo de tratamiento de 36 meses. Treinta y seis meses de tratamiento con imatinib prolongó significativamente la SG en comparación con 12 meses ($P = 0,018$) ⁽¹⁶⁾.

En base a este estudio imatinib fue aprobado por la FDA en el año 2008 en el contexto de su uso adyuvante posterior a cirugía con alto riesgo de recurrencia, sin embargo, en el estudio posterior, se evidenció que 36 meses del tratamiento mejora la SLE vs. 12 meses en pacientes de alto riesgo por lo cual la FDA aprobó en enero 2012 el uso de este fármaco posterior a cirugía en pacientes

con GIST CD117-positivo durante 36 meses en lugar del estándar de 12 meses en pacientes de alto riesgo en vista de evidenciarse mayor sobrevida global.

El sunitinib es un agente oral que inhibe múltiples cinasas de tirosina, incluidas c-kit, PDG FRA y receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular. Fue aprobado por la FDA en enero 2006, para tratamiento de la enfermedad metastásica o irreseccable, cuando se establece la resistencia al mesilato de imatinib. La dosis usual es 50 mg al día. El tiempo de progresión de la enfermedad también está correlacionado con la mutación presente, por ejemplo, 5 meses para mutaciones del exón 11 y 32 meses para mutaciones del exón 9. El sunitinib, en los casos de resistencia al imatinib, produce respuesta parcial en 7 % de los casos y enfermedad estable en 58 %⁽¹⁾. Por medio de este trabajo se quiere mostrar la incidencia de esta patología en el Instituto Oncológico “Dr. Luis Razetti”, durante los últimos 6 años; así como evaluar nuestra experiencia en el tratamiento de los pacientes con GIST, al igual que mostrar su evolución en el tiempo, características epidemiológicas y tratamiento aplicado; siendo de gran utilidad en vista de la baja frecuencia de los GIST, y de la escasa recolección de datos en el país.

MÉTODO

Previo aceptación del comité académico y de investigación del posgrado de cirugía oncológica y medicina interna oncológica, así como notificación al comité de ética y a la dirección del Instituto de Oncología “Dr. Luis Razetti”, se obtuvo el registro de todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de GIST, mayores a 18 años de edad en un período comprendido entre el 01 de enero del 2005 y el 31 de diciembre del 2011, estableciendo con esto, la totalidad de pacientes con esta neoplasia en estos 6 años, tratadas en nuestra institución.

De un total de 38 historias clínicas

registradas como GIST, se incluyeron 34 las cuales correspondieron con el diagnóstico histopatológico. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, localización anatómica, grado histológico, número de mitosis por 50 HPF, tipo de cirugía y características como estado de la cápsula y estado de los márgenes. Además se les realizó inmunohistoquímica a 28 pacientes (82,35 %) y se recolectó información si habían recibido quimioterapia adyuvante o paliativa en el caso de los pacientes con enfermedad avanzada; así como seguimiento, supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y tasas de recurrencia.

La información de todos los registros se ordenó y tabuló para su análisis en hojas de cálculo del programa *Microsoft Office Excel 2007* para Windows Vista®.

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó sus frecuencias y porcentajes.

Se elaboraron curvas de supervivencia según el procedimiento no paramétrico de Kaplan Meier; las diferencias de las funciones de supervivencia se realizaron usando la prueba Breslow. Se consideró un valor significativo de contraste si $P < 0,05$. Los datos se analizaron con *SPSS 18*.

El objetivo primario del estudio fue evaluar nuestra experiencia en el tratamiento de los pacientes con GIST, como objetivos secundarios se evaluaron los factores pronósticos que influyen en la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y tasas de recurrencia.

RESULTADOS

Entre enero de 2006 y diciembre de 2011, un total de 34 pacientes fueron incluidos en este estudio, retrospectivo, analítico. El sexo más afectado fue el masculino (55,88 %), la edad promedio de afectación fue de 51-60 años

(26,47 %). El número de mitosis por 50 campos de alto poder (HPF) fue de 1-5 (41,17 %), siendo el grado histológico más frecuente el de alto grado (32,35 %). La mayoría de los pacientes (25/34) presentaron enfermedad localizada al momento del diagnóstico (73,52 %). De los 24 pacientes a los cuales se les realizó inmunohistoquímica el 85,71 % presentaron el CD117 positivo. El sitio anatómico más afectado fue el estómago (52,94 %) seguido del intestino delgado (32,35 %). Asimismo, 9 pacientes presentaron enfermedad metastásica al momento del diagnóstico (26,97 %), siendo la localización anatómica más frecuente el estómago (44,44 %). En cuanto al tratamiento primario, todos los pacientes con enfermedad localizada (25/25) fueron sometidos a cirugía (100 %), siendo la más utilizada la gastrectomía subtotal en 14 pacientes (56 %), evidenciando integridad de la cápsula en un 92 % (23/25) y obteniendo resección completa en el 100 % de los casos. El tamaño tumoral más representativo fue de 6 cm a 10 cm (44 %); asimismo, se utilizó como tratamiento adyuvante la quimioterapia en 18 pacientes (75 %). Las características de los 34 pacientes son mostradas en el Cuadro 1.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

De los 25 pacientes que presentaron enfermedad localizada y fueron llevados a cirugía primaria, solo 18 pacientes recibieron imatinib (72 %) adyuvante. Se pudo evidenciar que 7 pacientes no recibieron imatinib; 3 por decisión propia (12 %) y 4 por ser de riesgo bajo (16 %). La dosis empleada fue de 400 mg una vez al día en los 18 pacientes (100 %), cabe destacar que ningún paciente ameritó reducción de dosis del fármaco. En cuanto a la duración del tratamiento adyuvante, se pudo evidenciar que la mayoría lo recibió por un promedio de 1 año (55,55 %) aproximadamente (Cuadro 2).

EVENTOS ADVERSOS DE IMATINIB ADYUVANTE

De los 18 pacientes que recibieron imatinib adyuvante, se presentaron eventos adversos en 15 pacientes, cabe destacar que estos fueron principalmente gastrointestinales: náuseas y diarrea fueron los más frecuentes (26,66 % y 20 % respectivamente), seguidos de los hematológicos, siendo la anemia el más representativo (13,33 %), asimismo, estos fueron en su mayoría leves (grado 1 - 2) en 12 pacientes (86,66 %) y solo 2 pacientes presentaron eventos adversos grado 3 (13,33 %), no se presentó ningún evento adverso grado 4 (Cuadro 3).

TRATAMIENTO ENFERMEDAD IRRESECABLE Y/O METASTÁSICA

Para un total de 9 pacientes que presentaron enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, 1 paciente falleció posterior al diagnóstico, y de los 8 restantes, 4 fueron a cirugía primaria (50 %) y posteriormente a tratamiento con imatinib hasta la progresión, y los otros 4 pacientes recibieron imatinib (50 %) previo a la cirugía, manteniendo el tratamiento posteriormente. La dosis de imatinib fue de 400 mg en 5 pacientes (62,5 %). El promedio de la duración del tratamiento ha sido variable, cabe destacar, que en los 2 únicos pacientes que lo recibieron por menos de un año fue por fallecimiento de estos debido a pobre *status performance* y enfermedad avanzada, y que hasta la fecha 5 pacientes siguen en tratamiento, uno de los cuales lleva 7 años ininterrumpidos (62,5 %) (Cuadro 4).

EVENTOS ADVERSOS DE IMATINIB EN ENFERMEDAD AVANZADA

De los 8 pacientes que recibieron imatinib en el contexto de enfermedad metastásica,

Cuadro 1. Características basales de los pacientes

N = 34		N	%
Sexo	Femenino	15	44,11
	Masculino	19	55,88
Edad	30 - 40 años	6	17,64
	41 - 50 años	7	20,58
	51 - 60 años	9	26,47
	61 - 70 años	8	23,52
	71 - 80 años	4	11,76
Número de mitosis por 50 HPF	1-5	14	41,17
	6-10	6	17,64
	Mayor a 15	5	14,70
	No reportado	9	26,47
Grado histológico	Alto	11	32,35
	Intermedio	9	26,47
	Bajo	9	26,47
	No reportado	5	14,75
Inmunohistoquímica	Si	28	82,35
	No	6	17,64
Cd17	Positivo	24	85,71
	Negativo	4	14,28
Localización	Estómago	18	52,94
	Colon	3	8,82
	Intestino delgado	11	32,35
	Retroperitoneo	1	2,94
	Pared abdominal	1	2,94
Enfermedad localizada	Si	25	73,52
	No	9	26,97
Cirugía	Si	25	100
	No	0	0
Tipos de cirugía	Hemicolectomía	3	12
	Gastrectomía subtotal	14	56
En enfermedad localizada	Resección y anastomosis de intestino delgado	5	20
	Laparatomía exploradora + esplenectomía	1	4
	Trasversectomía	1	4
	No reportado	2	8
Ruptura de la cápsula	Si	0	0
	No	23	92
R0	Si	25	100
	No	0	0
Tamaño tumoral	0-5 cm	7	28
	6-10 cm	11	44
	11-15 cm	6	24
	16-20 cm	1	4
Enfermedad avanzada	Si	9	26,97
	No	25	73,52
Localización anatómica	Colon transverso	1	11,11
	Intestino delgado	3	33,33
	Estómago	4	44,44
	Pared abdominal	1	11,11

Continúa en la siguiente página...

...continuación del Cuadro 1.

Cirugía paliativa	Si	4	50
	No	4	50
Cirugía	Si	4	50
	No	4	50
Tipo de cirugía paliativa	Hemicolectomía	2	50
	Gastrectomía	1	25
	Resección y anastomosis de intestino delgado	1	25
Sitio de metástasis	Hígado	7	87,5
	Ovario	1	12,5
Quimioterapia paliativa con imatinib	Si	4	50
	No	4	50
Análisis mutacional (cd117+)	Si	1	2,94
	No	33	97,05

Cuadro 2. Tratamiento adyuvante

Quimioterapia adyuvante		N	%
Imatinib	Si	18	72
	No	7	28
Dosis	400 mg	18	100
Duración del tratamiento adyuvante	Menor a 1 año	2	11,11
	1 año	10	55,55
	2 años	2	11,11
	3 años	1	5,55
	Aun en tratamiento	3	16,66
Reducción de dosis	No ameritaron reducción	18	100
	25 %	0	0
	50 %	0	0
	Suspensión del fármaco	0	0

se presentaron eventos adversos en los 8 pacientes (100 %), cabe destacar que similar al empleo de dicha quimioterapia en el contexto de la adyuvancia fueron similares dichos eventos; principalmente gastrointestinales: náuseas, diarrea y vómitos fueron los más frecuentes (75 %, 37,5 % y 37,5 % cada uno respectivamente), seguidos de los hematológicos, principalmente anemia (50 %); asimismo, estos fueron en su mayoría leves (grado 1- 2) en 7 pacientes (87,5 %) y solo 1 paciente presentó eventos adversos grado 3 (13,33 %),

sin presentarse ningún evento adverso grado 4 (Cuadro 5).

SEGUIMIENTO

Se realizó el seguimiento a los 34 pacientes incluidos en el estudio (100 %) y se observó que 31 pacientes estaban vivos posterior a 6 años (91,17 %) y de estos 6 (17,64 %) presentaron recaída de su enfermedad, asimismo, 3 pacientes fallecieron (8,82 %).

Cuadro 3. Efectos adversos del imatinib

Qt	Imatinib				
	G1	G2	G3	G4	%
EA					
Náuseas	3	1	1		26,66
Vómitos		1			6,66
Diarrea	2	1			20
Mucositis	1				6,66
Hiporexia	1	1			13,33
Edema palpebral	1				6,66
Neurotoxicidad	1				6,66
Oftalmopatía	1				6,66
HTA	1				6,66
Anemia	2				13,33
Neutropenia		1			6,66
Trombocitopenia			1		6,66
TGO Y TGP		1			6,66

Cuadro 4. Tratamiento enfermedad avanzada

Qt		N	%
Imatinib	Si	8	100
	No	0	0
Dosis	400 mg	5	62,5
	800 mg	3	37,5
Duración del tratamiento	Menor a 1 año	2	25
	1 año	0	0
	2 años	0	0
	3 años	1	12,5
	Aun en tratamiento	5	62,5
Reducción de dosis	No ameritaron reducción	8	100
	25 %	0	0
	50 %	0	0
	Suspensión del fármaco	0	0

En cuanto a la supervivencia global según si la enfermedad era localizada o avanzada al momento del diagnóstico, se pudo evidenciar que posterior al seguimiento, esta fue mayor en los pacientes que presentaron enfermedad localizada vs., avanzada alcanzando significancia estadística

($P=0,0001$) (Figura 1). Resultados similares fueron obtenidos respecto a la supervivencia libre de enfermedad, siendo mayor en los pacientes que presentaron enfermedad localizada alcanzando significancia estadística ($P=0,0001$) (Figura 2).

En cuanto a la supervivencia global según

Cuadro 5. Eventos adversos imatinib enfermedad avanzada

Qt		Imatinib				
Ea	G1	G2	G3	G4	%	
Náuseas	2	4			75	
Vómitos	3				37,5	
Diarrea	2	1			37,5	
Mucositis	1				12,5	
Hiporexia	1	1			25	
Edema palpebral	1				12,5	
Neurotoxicidad	1				12,5	
Oftalmopatía	1				12,5	
Anemia	2	1	1		50	
Neutropenia	1			12,5		
Trombocitopenia	1	1			25	

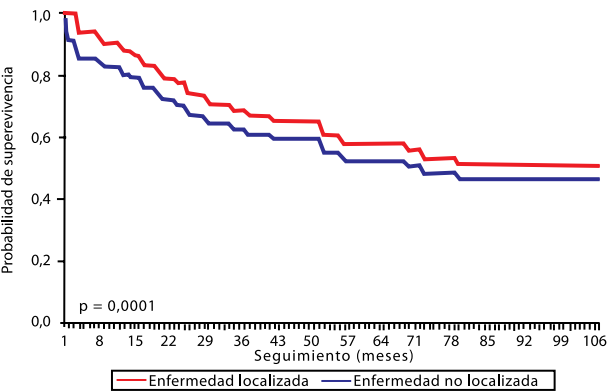


Figura 1. Extensión de enfermedad. Curva de supervivencia global.

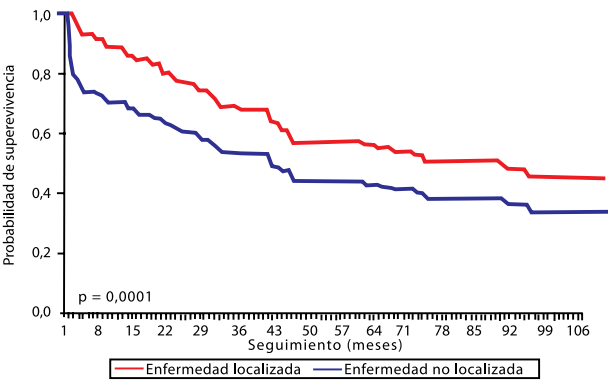


Figura 2. Extensión de enfermedad. Curva de supervivencia libre de enfermedad.

la localización anatómica, se pudo evidenciar que posterior al seguimiento, los pacientes que presentaron enfermedad localizada en estómago presentaron mayor supervivencia global en comparación con los otros sitios afectados (P=0,038) (Figura 3).

La supervivencia global como era de esperarse, fue mayor en el grupo que pacientes que presentaron tamaño tumoral menor a 5 cm en comparación a los de mayor tamaño, evidenciándose que a mayor tamaño tumoral peor pronóstico de supervivencia, alcanzando significancia estadística (P=0,0019) (Figura 4).

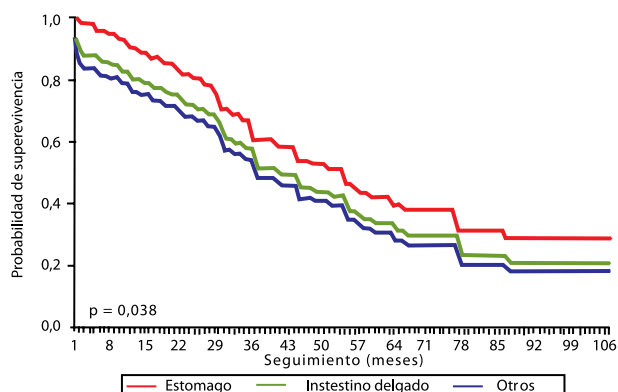


Figura 3. Localización anatómica de la enfermedad. Curva de supervivencia global.

Como fue mencionado previamente, el 75 % de los pacientes recibió imatinib adyuvante a excepción de los pacientes que eran de riesgo bajo y casos especiales; al analizar la supervivencia global en este grupo de pacientes se pudo evidenciar que la supervivencia global fue de 60 meses y la supervivencia libre de enfermedad de 50 meses independientemente de si eran de riesgo intermedio o alto (Figura 5 y 6).

Los pacientes con riesgo bajo no fueron incluidos para el análisis de supervivencia

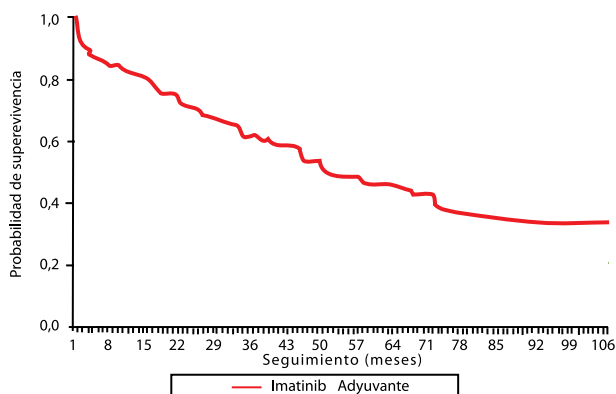


Figura 5. Imatinib adyuvante. Curva de supervivencia global.

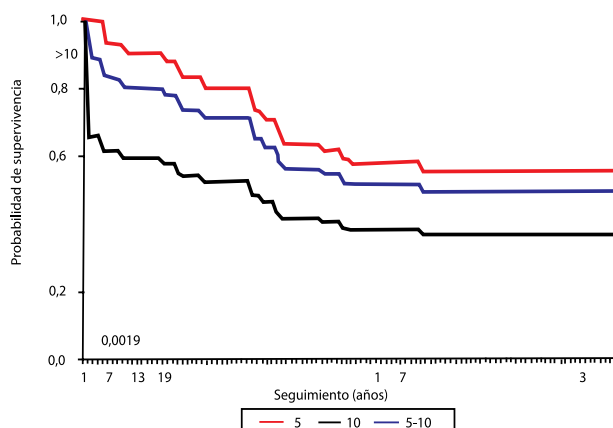


Figura 4. Tamaño tumoral. Curva de supervivencia global.

en vista a que el 90 % de estos no recibieron imatinib adyuvante. Sin embargo, al analizar los pacientes que eran de riesgo intermedio se pudo evidenciar que los que recibieron imatinib presentaron supervivencia global de 64 meses y supervivencia libre de enfermedad de 36 meses. (Figura 7 y 8). En los pacientes de alto riesgo, se pudo determinar que la supervivencia global fue de 50 meses y libre de enfermedad de 24 meses (Figura 9 y 10).

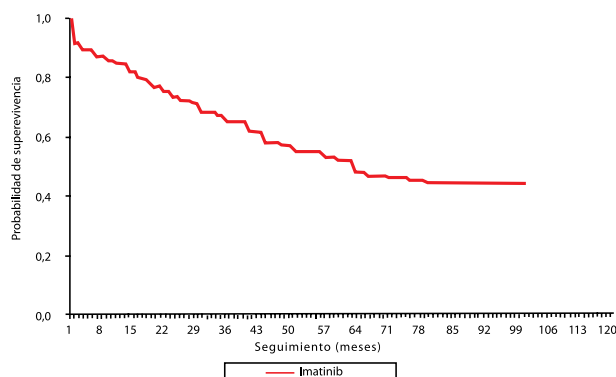


Figura 6. Imatinib adyuvante. Curva de supervivencia libre de enfermedad.

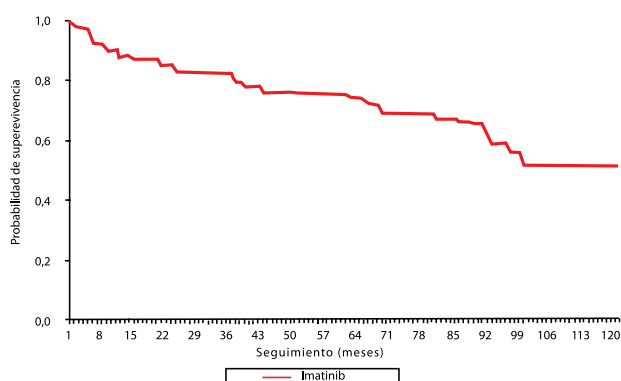


Figura 7. Imatinib adyuvante en pacientes con riesgo intermedio. Curva de supervivencia global.

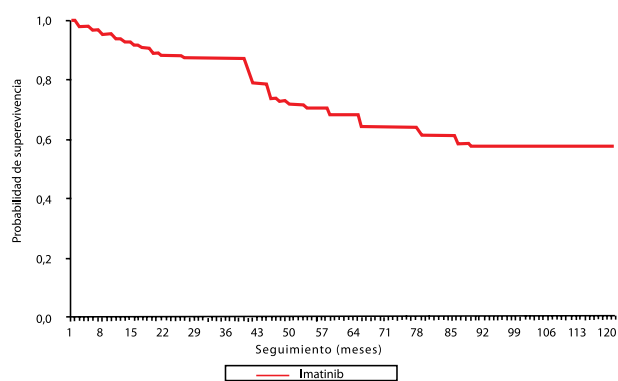


Figura 8. Imatinib adyuvante en pacientes con riesgo intermedio. Curva de supervivencia libre de enfermedad.

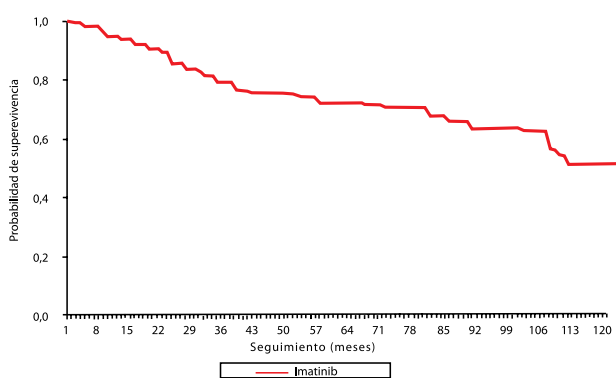


Figura 9. Imatinib adyuvante en pacientes de alto riesgo. Curva de supervivencia global.

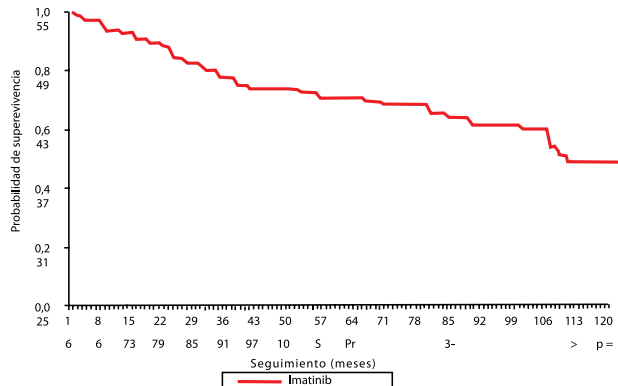


Figura 10. Imatinib adyuvante en pacientes con alto riesgo. Curva de supervivencia libre de enfermedad.

Al analizar el grupo de pacientes con enfermedad avanzada, se pudo evidenciar que la población fue muy homogénea, la supervivencia global fue mayor en el grupo de pacientes que recibió imatinib vs., los que no lo recibieron, sin embargo, no se alcanzó significancia estadística ($P=0,1120$). Al analizar la supervivencia libre de progresión se pudo evidenciar que fue mayor en los pacientes que lo recibieron alcanzando significancia estadística ($P=0,055$) (Figura 11 y 12 respectivamente).

De los pacientes con enfermedad localizada, han presentado recaída hasta la fecha 6 pacientes (24 %), de las cuales 1 sola ha sido local (16,66 %) y las otras 5 a distancia (83,33 %); cabe destacar que en su mayoría han sido focalizadas en 4 pacientes (66,66 %) y solo en 2 casos ha sido multifocal (33,33 %). Es importante mencionar, que de los pacientes que han presentado recaída, la localización anatómica primaria ha sido el intestino delgado en 3 pacientes (50 %) y el sitio más afectado ha sido el hígado (50 %) (Cuadro

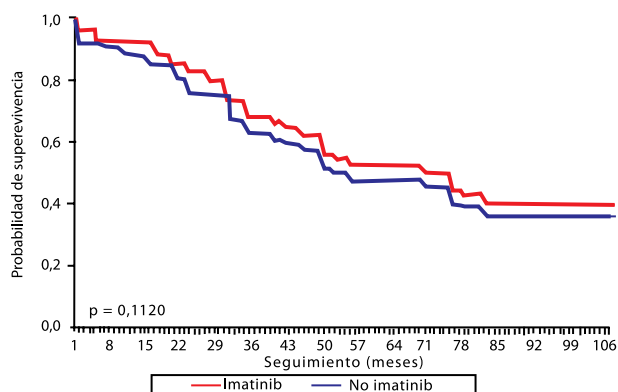


Figura 11. Imatinib en enfermedad avanzada. Curva de supervivencia global.

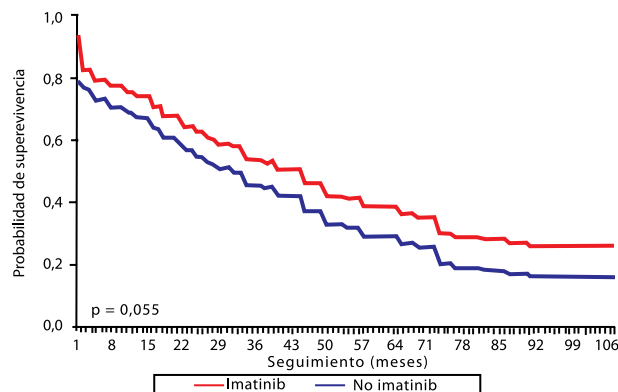


Figura 12. Imatinib en enfermedad avanzada. Curva de supervivencia libre de enfermedad.

6). En cuanto a los tratamientos de rescate empleados, solo 2 fueron tratados con cirugía (33,33 %) y todos han recibido tratamiento de segunda línea, siendo el fármaco más utilizado el imatinib en 5 pacientes (83,33 %) y el sunitinib en un paciente (16,66 %). La dosis más empleada de imatinib fue de 800 mg en 3 pacientes (50 %) y de sunitinib 37,5 mg. El imatinib no ameritó reducción de dosis mientras el sunitinib si en un 25 % debido a eventos adversos.

EVENTOS ADVERSOS DE LA QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

De los 6 pacientes que presentaron recaída de su enfermedad, el 100 % recibieron tratamiento, todos presentaron eventos adversos, siendo los más frecuentes en lo que respecta al imatinib

los constitucionales: hiporexia en 2 pacientes (33,33 %) y los gastrointestinales (náuseas, vómitos y dispepsia) siendo leves (grado 1- 2); mientras que sunitinib se asoció a alteraciones hematológicas importantes (grado 3) los cuales ameritaron suspensión del tratamiento y ajuste de dosis. Eventos adversos asociados a la quimioterapia de rescate (Cuadro 7).

En cuanto a los 9 pacientes que debutaron con enfermedad avanzada, 3 pacientes fallecieron posterior al diagnóstico lo cual fue comentado previamente y de los 6 pacientes restantes, un solo paciente presentó progresión de enfermedad (16,66 %) a nivel hepático posterior a 3 años con imatinib a la dosis de 400 mg, ameritando cambio de esquema de quimioterapia a sunitinib; y los otros 5 pacientes (83,33 %) presentan enfermedad estable hasta la fecha.

Cuadro 6. Sitios de recaída local y a distancia

Sitio	Nº de pacientes	%
Local	1	16,66
A distancia		83,33
Hígado	3	50
Pelvis – recto	2	33,33
Duodeno – íleon	1	16,66
Sin recaída	19	76

Cuadro 7. Eventos adversos de tratamiento de rescate

Qt	Imatinib				Sunitinib			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
EA								
Náuseas		1						
Vómitos		1						
Dispepsia	1							
Hiporexia	1	1						
Mucositis					2			
Edema palpebral	1							
Artralgias	1							
Anemia	1							1
Neutropenia		1						1
Trombocitopenia								1
Coloración amarillentas de piel y mucosas					1			

DISCUSIÓN

Los GIST son, en general, una patología no muy frecuente, sin embargo, constituyen el sarcoma más común del tracto gastrointestinal, contrario a lo que se pensaba previamente que correspondía a leiomiomasarcoma. Dichos tumores han recibido mucha atención dado que representan la primera neoplasia sólida para la cual la oncogénesis a nivel molecular ha permitido el desarrollo de la primera terapia blanco molecular exitosa tanto en la enfermedad localizada como metastásica ⁽¹⁸⁻²¹⁾. Nosotros, por ser un instituto de referencia nacional, hemos podido realizar este estudio por tratar un número de pacientes que nos permite evaluar nuestra experiencia incluyendo 34 pacientes en un período de 6 años.

En relación con los factores pronósticos, es difícil determinar el comportamiento biológico de los GIST; de hecho, todos los tumores, independientemente de sus características, tienen potencial maligno. Se han establecido como factores pronósticos la actividad mitótica, el tamaño tumoral, la localización del tumor y la necrosis dentro de este, el patrón de crecimiento histológico (fusiforme o epitelioides), patrón de

inmunohistoquímica, tinciones para antígenos marcadores de la proliferación celular y ploidía, entre otros ⁽²²⁾.

Recientemente, se ha propuesto que la localización del tumor dentro del tracto gastrointestinal predice en forma independiente el pronóstico, siendo los tumores gástricos los de comportamiento biológico más favorable, mientras que los restantes, en particular los del intestino delgado, tienden a ser más agresivos ⁽²²⁾. El índice mitótico y el tamaño tumoral han sido reportados como factores pronósticos importantes en estudios retrospectivos en GIST primarios; sin embargo, ninguna de estas características ha sido evaluada prospectivamente. Además el método de determinación del índice mitótico no se ha estandarizado y la reproducibilidad de medidas por diferentes patólogos no ha sido probada, por lo cual en este estudio las variables que se evaluaron como factores pronósticos de supervivencia fueron principalmente el tamaño tumoral y el grado de diferenciación ^(21,22).

En el estudio se pudo evidenciar en cuanto a la extensión de enfermedad, que los pacientes con enfermedad localizada presentaban mayor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad que los pacientes con enfermedad

avanzada alcanzando significancia estadística. Asimismo, se determinó que en cuanto a los factores pronósticos empleados, tanto el sitio anatómico más afectado, el cual fue el estómago, como el tamaño tumoral (menor de 5 cm) fueron predictores de mayor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, algo similar a lo reportado en estudios internacionales ^(22,23).

Nuestros resultados demuestran que el uso de imatinib adyuvante mejora la supervivencia libre de enfermedad y global posterior a resección quirúrgica completa de la enfermedad, alcanzando supervivencia en meses equiparable con estudios prospectivos, controlados como el de DeMatteo R y col., ⁽²³⁾, el cual comparó el uso de imatinib vs., placebo, donde se evidenció un promedio de supervivencia global en meses en el grupo de pacientes de riesgo bajo de 30 meses, el de riesgo intermedio de 24 meses y 18 meses en el de alto riesgo, si se hace una comparación indirecta con nuestros resultados pese a la diferencia de ambos estudios, se pudo evidenciar que en este, no se incluyeron los pacientes de bajo riesgo para el análisis de supervivencia, en vista a que la gran mayoría no recibió imatinib adyuvante mientras que los pacientes de riesgo intermedio presentaron una supervivencia libre de enfermedad de 36 meses y los de alto riesgo de 24 meses, resultados mayores a los reportados en dicho estudio. Adicionalmente, es importante comentar, que el uso de este fármaco fue bien tolerado y se asoció a menores eventos adversos que los reportados en series internacionales, donde ningún paciente ameritó ajuste de dosis o discontinuación del tratamiento.

En el caso de enfermedad metastásica o irresecable, en esta serie se evidenció que la población fue muy homogénea y que la cirugía tal y como lo establecen estudios previos es la pieza fundamental en el tratamiento bien sea de entrada o posterior al uso de imatinib. En lo que respecta al uso de dicho fármaco en este grupo de pacientes se pudo evidenciar que independientemente de la realización de la cirugía y del uso pre o posterior

cirugía del imatinib, su uso se asoció con mayor supervivencia libre de progresión alcanzando significancia estadística, sin embargo, no se alcanzó aumento en la supervivencia global como se reportó en estudios previos ^(20,21).

En cuanto a las recaídas, este estudio logró determinar que independientemente del riesgo solo se presentaron en el 24 % de los pacientes, y como establecen estudios previos, la enfermedad a distancia es la más frecuente. Es importante señalar que en nuestro estudio se evidenció que independientemente del riesgo del paciente y del uso de imatinib si su enfermedad primaria se encontraba en el intestino delgado la probabilidad de presentar recaída era del 50 %, por lo cual deberían considerarse herramientas terapéuticas más amplias en este grupo de pacientes ^(20,21).

Los avances en el tratamiento sistémico de los tumores del estroma gastrointestinal, han sido notables, con múltiples drogas efectivas para el manejo de dicha patología bien sea en el contexto de adyuvancia y actualmente es notorio posterior a progresión o recaídas donde podemos utilizar otras como el sunitinib el cual ha sido empleado en pocas ocasiones en nuestro centro pero con resultados equiparables a los estudios publicados ⁽²⁴⁾. Sin embargo, esta enfermedad requiere de un arduo trabajo en la búsqueda de nuevas drogas las cuales se están evaluando en estudios clínicos que se están realizando que mejoren los resultados que hemos logrado hasta la fecha.

REFERENCIAS

1. Trent JC, Benjamin RS. New developments in gastrointestinal stromal tumor. *Curr Opin Oncol.* 2006;18:386-395.
2. Burton L, Eisenberg IJ. Surgery and imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:465-475.
3. Strickland L, Letson D, Muro-Cacho CA. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control.* 2001;8:252-261.

4. Domínguez L, Torregrosa L. Tumores gástricos estromales. *Rev Colomb Cir.* 2003;18:110-115.
5. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279:577-580.
6. Ramos de la Medina A. Tumores del estroma gastrointestinal. En: Medina Franco H, editor. *Cirugía oncológica: principios y práctica.* México, DF: Editores de Textos Mexicanos; 2005. p.266 -269.
7. Nickl NJ. Gastrointestinal stromal tumors: New progreses, new questions. *Curr Opin Gastroenterol.* 2004;20:482-487.
8. Tornillo L, Terracciano L. An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Pathol.* 2006;59:557-563.
9. Perego Costa F, Ochoa Carrillo F, Carranza H, Lourenco L, Fuentes MB, Morgan G, et al. Consenso latinoamericano sobre tratamiento de los tumores estromales gastrointestinales. *Drugs Today.* 2006;42(Suppl 4):1-10.
10. Saund M, Demetri GD, Ashley SW. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Curr Opin Gastroenterol.* 2004;20:89-94.
11. Croom KF, Perry CM. Imitanib mesylate in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Drugs.* 2003;63:513-522.
12. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol.* 2002;3:655-664.
13. Raut C, Morgan JA, Ashley SW. Current issues in gastrointestinal stromal tumors: Incidence, molecular biology, and contemporary treatment of localized and advanced disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23:149-158.
14. Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours. *N Engl J Med.* 2002;347:472-480.
15. Corless KV, Ballman C, Antonescu CD, Blanke ME, Blackstein GD, Demetri M, et al. Relation of tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *J Clinl Oncol.* 2010;28(Suppl 15):10006.
16. Joensuu HM, Eriksson J, Hatrmann K, Sundby HJ, Schutte A, Reichardt M, et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J Clin Oncol.* 2011;(Suppl; 29):(abstract LBA1).
17. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the pre Imatinib mesylate era: A population-based study in western Sweden. *Cancer.* 2005; 103:821-829.
18. Nilsson B, Sjölund K, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Blümming P, Nilsson O, et al. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high risk gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer.* 2007;96:1656-1658.
19. DeMatteo RP, Owzer K, Maki R, Pisters P, Blackstein M, Antonescu C, et al. Gleevec decreases cancer recurrence for patients with primary gastrointestinal stromal tumor. *Procs Am Soc Clin Oncol.* 2007;25:Abstract 10079.
20. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: Randomized trial. *Lancet.* 2004;364:1127-1134.
21. Rankin C, VonMehren M, Blanke C, Benjamin R, Fletcher CDM, Bramwell V, et al. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST-Phase III Sarcoma Group Study S0033. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;22:Abstract 9005.
22. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231(1):51-58.
23. Ronald P, DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters P, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1097-1104.
24. Casali PC, Garrett CR, Blackstein MB, Shah MJ, Verweij G, McArthur I, et al. Updated results from a phase III trial of sunitinib in GIST patients (pts) for whom imatinib (IM) therapy has failed due to resistance or intolerance. *J Clin Oncol.* 2006;(24)(Suppl 18):9513.