



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TÍTULO

**FACTORES PRONOSTICOS DE RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA EN
TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (TEGI). EXPERIENCIA DEL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. NELLY KINACÚ MEZA BAUTISTA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN

CIRUGÍA GENERAL

ASESOR: DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN

**JEFE DEL SERVICIO DE SARCOMAS Y TUBO DIGESTIVO ALTO
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SXXI IMSS.**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DOCTORA
DIANA G. MÉNEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
ROBERTO BLANCO BENAVIDES
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GASTROCIRUGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
RAFAEL MEDRANO GUZMÁN
JEFE DEL SERVICIO DE SARCOMAS Y TUBO DIGESTIVO ALTO
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Fomento de Salud
Comisión de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

FF/04 01/08/2017

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMAN

P R E S E N T E


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en Tumores del Estroma Gastrointestinal (TEGI). Experiencia del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O** con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3502-17

ATENTAMENTE


DR. PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Esta tesis está dedica a todos aquellos que han luchado por lograr la igualdad de género en la Cirugía, porque si bien hay hombres que han constituido grandes obstáculos para las cirujanas, son más los hombres que han reconocido su potencial y su valor y las han enseñado e impulsado para lograr sus sueños profesionales.

Agradecimientos

A Nelly, Javier, Vladimir y Ulises, por ayudarme a convertir en la mujer que soy, por su dedicación constante y su amor incondicional.

A Manuel, Lulú y Angélica, por enseñarme el valor de la verdadera amistad.

A Tere Hernández, por su respaldo incondicional.

A mi tutor de Tesis, el Dr. Rafael Medrano, porque sin conocerme creyó en mí.

Al Matemático Jorge Galicia, por su asesoría y apoyo en el análisis estadístico.

INDICE

1. Resumen.....	6
2. Introducción.....	8
3. Objetivos.....	17
4. Metodología.....	18
5. Resultados.....	20
6. Discusión.....	46
7. Conclusiones.....	56
8. Bibliografía.....	57

Factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en Tumores del Estroma Gastrointestinal (TEGI). Experiencia del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Autor: Meza Bautista, Nelly Kinacú.

Los tumores del estroma gastrointestinal son lesiones mesenquimatosas derivadas de las células intersticiales de Cajal. En los TEGI la localización, el tamaño, el número de mitosis y el grupo de riesgo se encuentran aceptados como factores pronósticos; algunos factores en los cuales aún existen controversias sobre su valor como factores pronósticos son el sexo masculino, la celularidad del tumor, los márgenes de la resección, la presencia o ausencia de p16 y la ruptura intraperitoneal del tumor. El tratamiento con mayor efectividad en la enfermedad primaria localizada es la cirugía; con el uso de Imatinib como tratamiento neoadyuvante en las lesiones de alto riesgo o en la enfermedad metastásica, la supervivencia a 5 años ha mejorado significativamente (cerca de 80%). En México existen tres series de casos de TEGI reportados; el más grande es de 275 pacientes, en él se describen las características clínico patológicas de los TEGI pero no se analizan factores pronósticos. Otro de 62 pacientes, propone a p53 como factor pronóstico. El objetivo es analizar cuáles son los factores pronósticos que determinan la recurrencia y la supervivencia libre de enfermedad en los Tumores del Estroma Gastrointestinal tratados en Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Metodología: estudio observacional, retrospectivo y longitudinal. Pacientes admitidos en el Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI del 1 de enero de 1991 al 30 de abril de 2012, con confirmación histológica y tratamiento quirúrgico de la lesión primaria. Se realizó análisis univariado y multivariado, análisis de sobrevida de Kaplan-Meier (prueba de log rank) con STATISTICA 8.

Resultados: Se identificaron a 66 pacientes, el tiempo medio de seguimiento fue de 55.86 meses, la media de edad fue de 58 años (24-89), predominio del sexo femenino (1.3: 1). El 80.3% presentó síntomas y solo en 4.54% el hallazgo fue incidental. Se manifestaron principalmente por dolor abdominal (39.39%) y con menor frecuencia por sangrado de tubo digestivo (30.30%), obstrucción intestinal en el 1.5%; algunos de los síntomas inespecíficos fueron: distensión abdominal, pérdida de peso y estreñimiento. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (25.75%) seguida de DM2 (16.66%); se encontraron dos casos con una segunda neoplasia primaria: cáncer de próstata y sarcoma retroperitoneal. La localización más frecuente fue estomago (66.6%), seguido de intestino delgado (28.7%) y colon (1.54%). El 7.57% presentó metástasis al momento del diagnóstico, 4.54% (3) en hígado y 3.03% (2) en peritoneo. El tamaño promedio de los tumores fue de 10.84 cm (2.2 a 38 cm). Se realizaron marcadores de inmunohistoquímica en 35 de los 66 pacientes estudiados: 94.28% positivos para CD117, 74.28% CD34, 11.42% proteína S100, 5.71% desmina y 51.72% para actina de músculo liso (AML). Tasa de supervivencia global a 5 años de 82% y tasa de supervivencia libre de recurrencia a 5 años de 61%. La localización del tumor ($p=0.0002$), el tamaño ($p=0.03145$), el número de mitosis ($p=0.008$), el grupo de riesgo ($p=0.020$) y el tratamiento adyuvante con Imatinib mostraron una diferencia estadísticamente significativa para Supervivencia Libre de Recurrencia. En el caso de supervivencia global, la localización de la lesión fue el único factor que mostró significancia estadística con $p=0.0054$

Conclusión: La localización del tumor, el tamaño, el número de mitosis, el grupo de riesgo y el tratamiento adyuvante con Imatinib fueron estadísticamente significativos como factores pronósticos de recurrencia de la enfermedad. La localización de la lesión fue el único factor que mostró significancia estadística como factor pronóstico de supervivencia global.

1. Datos del Alumno	
Apellido Paterno:	Meza
Apellido Materno:	Bautista
Nombre:	Nelly Kinacú
Teléfono:	56073944/5520953528
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Facultad de Medicina
Carrera:	Especialidad en Cirugía General
Número de Cuenta	3-0018186-3
2. Datos del Asesor	
Apellido Paterno:	Medrano
Apellido Materno:	Guzmán
Nombre:	Rafael
3. Datos de la Tesis	
Título:	Factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en Tumores del Estroma Gastrointestinal (TEGI). Experiencia del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
Número de páginas:	61 páginas
Año:	2013

INTRODUCCIÓN

Los Tumores del Estroma Gastrointestinal son lesiones mesenquimatosas derivadas de las células intersticiales de Cajal (1) (2); este término fue utilizado por primera vez en 1983 por Mazur y Clark (3).

Representan el 0.1-0.3% de las neoplasias gastrointestinales y 10-15% de todos los sarcomas (4). Tienen una incidencia estimada en Europa de 1.5/100 000/ año (5)

Ocurren en adultos (edad media 55 – 60 años) y rara vez en personas jóvenes; las presentaciones pediátricas representan el 1-2% del total de casos y constituyen una entidad clínica y patológica diferente. Predominan ligeramente en el sexo masculino (6).

La mayoría de los casos son esporádicos, aunque existen casos asociados a mutaciones hereditarias en la línea germinal (**Síndrome familiar de tumores del estroma gastrointestinal**) (7).

Existe asociación entre los Tumores del Estroma Gastrointestinal y otras entidades clínico patológicas como Neurofibromatosis tipo 1 y otros cánceres (20%); la asociación más común es con cánceres del tracto genitourinario (4). La **triada de Carney** es la asociación de TEGI, paraganglioma y condroma pulmonar, mientras que el **Síndrome de Carney – Stratakis** es la coexistencia de paraganglioma y TEGI gástrico.

Hasta el 95% de los tumores del estroma gastrointestinal son positivos para el receptor de tirosina cinasa CD117 (gen KIT); también pueden ocurrir mutaciones en el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR α) aunque con menor frecuencia (5-8%). Se han descrito TEGI sin mutaciones en KIT o PDGFR α , son

conocidos como **TEGI nativos** (8) (9) y pueden ser identificados por el marcador **DOG1 (Discovered On GIST)**.

Aproximadamente el 70% de los TEGI presenta síntomas (10); los más frecuentes son sangrado de tubo digestivo (>50%), obstrucción intestinal (35%) y dolor abdominal (20%) (11). Hasta 20% pueden cursar asintomáticos o con síntomas sumamente inespecíficos.

Las localizaciones más frecuentes son estómago (60%), seguido de intestino delgado (yeyuno e íleon: 30%, duodeno 5%) y colon (4%). Los **TEGI extra gastrointestinales** surgen del omento, mesenterio y retroperitoneo (10).

Su tamaño es variable, va desde menos de 3 cm hasta más de 35 (12) (10).

Cerca del 50% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico, comúnmente a hígado y peritoneo; las metástasis a hueso y cerebro son raras y ocurren de manera muy tardía en el curso de la enfermedad (13) (14) (15) (12).

Casi todos los TEGI tienen potencial para recurrir después de la resección quirúrgica completa del tumor primario. La tasa de recurrencia a 5 años es mayor al 50%, con una media de supervivencia libre de recurrencia de 18 a 24 meses (16); los sitios más frecuentes de recurrencia son el hígado (67%) seguido del peritoneo. Los pacientes con recurrencia después de tratamiento quirúrgico tienen enfermedad resecable en 26 – 30% de los casos. La tasa de supervivencia a 5 años es de 35-65%. En los pacientes con enfermedad no resecable, la supervivencia media es de 10 – 20 meses (17) (11).

Hasta el momento ha sido difícil predecir el riesgo de recurrencia de cada paciente en el curso de su enfermedad.

La importancia de contar con factores pronósticos radica en la capacidad de predecir el riesgo de recurrencia y las probabilidades de supervivencia con mayor exactitud. Aunque el tamaño y la localización primaria son considerados como factores pronósticos en la mayoría de los estudios, en algunas características del tumor, aún existen controversias. Estas características son la edad, el sexo masculino, la celularidad del tumor, el número

de mitosis, los márgenes de la resección, la ruptura intraperitoneal de la cápsula del tumor, el perfil de inmunohistoquímica y el tipo de mutación del receptor de tirosina cinasa.

El **tamaño** puede predecir la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, sin embargo no lo hace de forma absoluta. En cuanto a **localización**, los tumores que surgen en el estómago están asociados a un mejor pronóstico que los de intestino delgado, colon y recto.

Prácticamente todos los estudios de TEGI han mostrado que el aumento en el **número de mitosis** se asocia a disminución de la supervivencia; por sí solo no es un factor que determine con certeza la conducta biológica del tumor (12). Existe dificultad para comparar resultados debido a que se recurre a diferentes métodos en el conteo (número de campos a seco fuerte).

La **celularidad** es un parámetro difícil de evaluar, no se puede utilizar en todos los tipos tumorales y es más subjetivo que los demás parámetros (18).

Los **tipos de mutación** como factor pronóstico se han valorado en estudios retrospectivos (12); aún no está claro si las mutaciones son un factor de riesgo independiente para recurrencia y supervivencia (19) (20). Una limitación para su estudio y empleo como factores pronósticos es que los análisis mutacionales no se realizan de manera rutinaria (solo 5% de los laboratorios de patología en Europa y Estados Unidos efectúan este tipo de análisis). Los pacientes con mutación en el exón 11 del gene que codifica para el receptor KIT son los que tienen mejor supervivencia global (21) (22).

El papel de los marcadores de inmunohistoquímica (**CD117, CD34, actina de músculo liso (AML), desmina y proteína S-100**) como factores pronósticos no se ha estudiado aún. El 95% de los TEGI son positivos para CD117, 70% para CD34, 30% AML, 5% proteína S-100, 2% la desmina y menos del 1% citoqueratinas (10).

El papel de los márgenes como factor pronóstico en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en los tumores del estroma gastrointestinal es controversial y requiere mayor estudio. Mientras algunos autores sugieren que los **márgenes quirúrgicos** positivos incrementan la tasa de recurrencia local (23) otros sostienen que márgenes microscópicos positivos no afectan la supervivencia (8).

La **ruptura intraperitoneal del tumor** durante la cirugía o de manera espontánea coloca al paciente en una categoría de alto riesgo (se asume que existe enfermedad peritoneal difusa oculta), virtualmente garantizando la recurrencia peritoneal de la lesión (13) (8). Pese a estas premisas, aún es controversial si la ruptura del tumor constituye un factor de riesgo independiente para la recurrencia y la supervivencia.

La **proteína p16** es una proteína de supresión tumoral que inhibe el ciclo celular. Diversos estudios han demostrado disminución de la supervivencia libre de enfermedad con la pérdida de expresión de p16 (24) (25); un estudio, de Schmieder et al ha demostrado lo contrario.

Algunas características del tumor observadas por TC (lesiones quísticas, necrosis y captación heterogénea de contraste intravenoso) han sido relacionadas con un peor pronóstico de la enfermedad (18).

Se ha descrito de manera aislada, en dos artículos, que el pertenecer al sexo masculino es un factor pronóstico negativo respecto a la recurrencia y supervivencia (26).

La estratificación del riesgo de los TEGI se realiza con la clasificación de Fletcher (27), la cual los divide en grupos de muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio y riesgo alto de acuerdo a dos factores pronósticos: tamaño y número de mitosis. Mietinnen y colaboradores realizaron una modificación a la propuesta de Fletcher al agregar a la clasificación otro factor pronóstico, la localización.

Ninguno de estos dos sistemas provee un riesgo de recurrencia cuantificable para pacientes individuales, por este motivo, se desarrolló un **nomograma pronóstico** que

utiliza el tamaño, el número de mitosis y la localización como variables con importancia pronóstica aditiva para predecir supervivencia libre de recurrencia después de la resección de TEGI primario localizado.

El grupo de alto riesgo ha sido relacionado confiablemente con un mayor riesgo de recurrencia, sin embargo en los grupos de bajo y muy bajo riesgo no se discrimina el riesgo de recurrencia.

El **tipo de resección** (multiestructurales y no multiestructurales) también ha sido estudiado como factor pronóstico. DeMatteo y colaboradores en un reporte de casos de una sola institución encontraron mejor supervivencia en pacientes sometidos a resecciones parciales que en pacientes sometidos a resecciones radicales (resección en bloque de más de dos órganos). Se ha observado una recurrencia de hasta 94% en pacientes sometidos a resecciones multiestructurales (11). Se requieren más estudios para definir si las resecciones radicales confieren un beneficio real con respecto a resecciones más conservadoras (13).

Hasta el momento el tratamiento con mayor efectividad es la resección quirúrgica con márgenes negativos en la enfermedad primaria localizada.

Después de una resección primaria la supervivencia libre de enfermedad a 5 años es de 96% para pacientes con TEGI de bajo riesgo, 54% para los de riesgo intermedio y 20% para los de alto riesgo. La media de tiempo para la recurrencia es de 19-25 meses (8).

La cirugía en pacientes con enfermedad metastásica y recurrente está asociada a beneficios discretos en términos de supervivencia y a la presencia de un mayor número de complicaciones perioperatorias. La resección de una recurrencia solo puede decidirse si se estima que se puede reseca la enfermedad por completo (12).

El **Mesilato de Imatinib** ha cambiado la evolución de los pacientes con TEGI no reseca, inoperable o con enfermedad metastásica. También es utilizado como

tratamiento adyuvante en los TEGI localizados de alto riesgo que han sido completamente resecados.

Antes del advenimiento de los inhibidores de la tirosina cinasa en 2002 la respuesta de los TEGI a la quimioterapia era menor al 5%.

Los resultados en los pacientes con enfermedad localmente avanzada, en los pacientes con TEGI no resecable o en los pacientes con enfermedad metastásica son similares entre sí. Con el uso del **Mesilato de Imatinib** como tratamiento adyuvante en las lesiones de alto riesgo o en la enfermedad metastásica, la supervivencia a 5 años y la supervivencia global han mejorado significativamente hasta alcanzar cifras cercanas al 80%.

La primera línea de tratamiento con Imatinib produce tasas altas de control de la enfermedad en pacientes con enfermedad avanzada, sin embargo, la mayoría de los pacientes experimenta progresión de la enfermedad después de 2-3 años de iniciado el tratamiento debido a la emergencia de clonas molecularmente resistentes a Imatinib.

En pacientes con enfermedad recurrente o metastásica y buena respuesta a Imatinib, se puede realizar resección de lesiones en las que se haya desarrollado resistencia secundaria. Hasta este momento no existen criterios definitivos sobre que lesiones metastásicas o recurrentes son o no resecables, esto se debe definir en cada uno de los casos de acuerdo al tamaño, la localización y el riesgo del paciente (23). Se sugiere que el tiempo idóneo para el abordaje quirúrgico en estos casos es dentro del primer año de tratamiento con Imatinib.

El papel de la laparoscopia en el tratamiento de TEGI está ganando terreno; ha mostrado buenos resultados sobre todo para el abordaje de lesiones con tamaño promedio de 4 cm, en los que se reporta supervivencia libre de enfermedad de 92-96%. En 2009 Tabrizian y colaboradores reportaron su experiencia en el abordaje laparoscópico de estas lesiones;

encontraron una supervivencia global de 89%, supervivencia libre de enfermedad de 78% y recurrencia de 6% a 41 meses (28). La ventaja del abordaje laparoscópico radica en que disminuye significativamente el sangrado y los días de estancia hospitalaria.

El tratamiento neoadyuvante en TEGI consiste en la resección quirúrgica de la enfermedad residual después de la respuesta a Imatinib. El papel del tratamiento neoadyuvante con Mesilato de Imatinib aún está en investigación.

Se ha planteado a la neoadyuvancia como alternativa para los pacientes con enfermedad metastásica o irresecable al momento del diagnóstico y para los cuales se puede considerar resección quirúrgica completa del tumor después del tratamiento con Imatinib o la resección de cierto foco de la enfermedad que no está respondiendo al tratamiento.

Se sabe poco respecto a la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en éste contexto. Los estudios en este tema han sido retrospectivos, solo existe un estudio prospectivo: el estudio RTOG-0132.

Raut y colaboradores evaluaron a 69 pacientes en tratamiento con Imatinib y sometidos a resección tumoral, encontrando una supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses de 80, 33 y 0% de acuerdo al tipo de respuesta al tratamiento con el inhibidor de tirosina cinasa (respuesta completa, enfermedad estable y progresión de la enfermedad respectivamente). La supervivencia libre de enfermedad (67%) y la supervivencia global (89%) fueron mejores en los pacientes a los que se les dio opción quirúrgica (29).

El estudio ROTG de 2008 evaluó el rol del tratamiento con Imatinib preoperatorio en pacientes con enfermedad primaria localmente avanzada o con enfermedad recurrente o metastásica. Se reportó supervivencia libre de enfermedad a los 2 años de 82 y 73% en enfermedad localmente avanzada y enfermedad metastásica respectivamente. Este estudio sugiere un beneficio de la cirugía de reducción tumoral en enfermedad avanzada.

Tabla 1 Resultados en series grandes de pacientes con resección quirúrgica completa de TEGI primario localizado. Ann Surg 2006; 244:176.

Autor	Año	Número de pacientes	Enfermedad primaria localizada completamente reseçada	Media de seguimiento (meses)	Pacientes con recurrencia (%)	Supervivencia a 5 años
DeMatteo et al	2000	200	80	24	32 (40%)	54% SEE
Wong et al	2003	108	108	43		42% SG, 29% SLE
Kim et al	2004	101	86	36	29 (34%)	78% SG
Martin et al	2005	162	162	42	42 (26%)	68% SLE
Wu et al	2006	100	85	33	44 (44%)	44% SEE
Bumming et al	2006	259	221		38 (17%)	

SEE=supervivencia específica de la enfermedad. SG=supervivencia global. SLE=supervivencia libre de enfermedad.

Los reportes de la experiencia en México en el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal son escasos. Hasta el momento existen tres series de casos, la primera del Instituto Nacional de Cancerología del Dr. López-Basave realizado en 2007; se identificaron a través del expediente clínico 17 casos de TEGI entre 1995 y 2005, 88% de los cuales fueron gástrico, 5.8% de intestino delgado y 5.8% de esófago, 58% fueron clasificados como de alto riesgo y 42% como de muy bajo riesgo. La supervivencia relativa a tres años para toda la cohorte fue 29.4% (30).

Otra serie de 62 pacientes del Instituto Nacional de Nutrición “Salvador Zubirán” publicada por el Dr. Medina-Franco en 2009. El intestino delgado fue la localización más frecuente, tamaño tumoral medio de 7.5 cm, c-kit y p53 positivos en 92 y 32.3% de los casos; con una media de seguimiento de 37 meses. La supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años fue de 76 y 59% respectivamente. Propone la ausencia de expresión de p16 como un factor de mal pronóstico

La serie de casos de Tumores del estroma gastrointestinal más grande es de 275 pacientes, realizado en tres hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se

describen las características clínico patológicas de los tumores del estroma gastrointestinal pero no se analizan factores pronósticos.

Se requiere un análisis en población mexicana para corroborar que los ya reconocidos factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en otras poblaciones también se presentan en la nuestra.

El propósito principal de este trabajo es analizar cuáles son los factores pronósticos que determinan la recurrencia y la supervivencia libre de enfermedad en los Tumores del Estroma Gastrointestinal tratados en Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Desde el punto de vista quirúrgico, no se ha reportado la experiencia acumulada en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el tratamiento de los Tumores del Estroma Gastrointestinal. Uno de los objetivos de este trabajo es recopilar y reportar esa experiencia.

En un sistema de solidaridad social es de gran importancia conocer las características de la población con un tipo específico de lesión, a fin de lograr una mejor distribución de recursos limitados. Conocer los factores pronósticos de recurrencia y supervivencia nos ayudará a estratificar mejor a nuestros pacientes en grupos de riesgo y realizar una mejor distribución de recursos destinados al diagnóstico y tratamiento.

OBJETIVO

Principal

1. Conocer los **factores pronósticos para recurrencia y supervivencia** en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (TEGI), CD117 positivos y sometidos a resección quirúrgica de la lesión primaria en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Secundarios

2. Conocer algunas de las características demográficas (edad, sexo) de los pacientes con Tumores del Estroma Gastrointestinal tratados con cirugía en el Hospital de Oncología.
3. Conocer cuáles son las principales manifestaciones clínicas de los pacientes que presentan Tumores del Estroma Gastrointestinal en el Hospital de Oncología
4. Conocer las características patológicas de los Tumores del Estroma Gastrointestinal en la población atendida en el Hospital de Oncología.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal. Los pacientes seleccionados para el estudio de los pacientes con diagnóstico histológico de Tumor del Estroma Gastrointestinal y con tratamiento quirúrgico de la lesión primaria admitidos en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido entre el 1° de enero de 1991 y el 30 de abril de 2012. Se utilizaron los expedientes impresos y electrónicos del Hospital de Oncología para evaluar las diversas variables del estudio; las fechas de fallecimiento de algunos de los pacientes se obtuvieron por llamadas telefónicas. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con expediente clínico incompleto o con falta de corroboración del diagnóstico histológico por parte del Departamento de Patología del Hospital de Oncología.

Los diversos aspectos evaluados para la descripción de la población blanco fueron: edad al momento del diagnóstico, género, comorbilidades, ECOG (escala de la actividad del grupo oncológico cooperativo del este), circunstancias del descubrimiento (sintomático o incidental), estudios paraclínicos utilizados en el diagnóstico (TC, endoscopia, ultrasonido endoscópico o RMN), síntoma más frecuente, recurrencia de la enfermedad (local o metastásica), localización de la enfermedad metastásica, procedimiento quirúrgico, complicaciones de la cirugía, estudios paraclínicos utilizados en el seguimiento ((TC, endoscopia y FDG-PET) y re intervenciones por recurrencia de la enfermedad.

Las variables evaluadas como factores pronósticos fueron edad (menores y mayores de 50 años), género, presencia o ausencia de comorbilidades, tamaño de la lesión primaria (≤ 5 cm, $> 5 \leq 10$ cm y > 10 cm), localización, número de mitosis por 50/CSF (≤ 5 y > 5),

perfil de inmunohistoquímica (CD117, CD34, S-100, desmina y actina de músculo liso), presencia o ausencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, tipo de cirugía (multiestructural y no multiestructural), ruptura de la cápsula del tumor, grupo de riesgo (de acuerdo a la clasificación de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos), tratamiento con Imatinib.

Se definió como tumor incidental a aquel tumor identificado durante laparotomía exploradora por algún diagnóstico diferente a esta neoplasia o por lesiones encontradas en estudios de imagen indicados por motivos diferentes a la sospecha de neoplasia.

Los variables finales de interés fueron la Supervivencia global y Supervivencia libre de enfermedad, medidas a partir de la fecha de la resección quirúrgica.

Los datos se analizaron con hoja electrónica de cálculo, el programa STATISTICA 8 y Minitab 16 para análisis estadístico. Se utilizaron los siguientes métodos de estadística descriptiva: 1) tablas de frecuencia, 2) tablas de contingencia, 3) gráficas de barras comparativas de medias, 4) medidas de resumen estadístico (media, mediana, desviación estándar y rango). Los métodos de inferencia estadística utilizados fueron: 1) análisis de varianza paramétrico, 2) análisis de datos de frecuencia (prueba de independencia Chi cuadrada), 3) análisis de sobrevivencia de Kaplan-Meier (prueba de log rank) e 4) intervalos de confianza del 95% para la media.

Los análisis de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad actuariales fueron calculados para 12, 36, 60 y 120 meses.

RESULTADOS

Características Clínicas

Entre el 1° de enero de 1991 y el 30 de abril de 2012 se encontraron a 66 pacientes con diagnóstico histopatológico de Tumor del Estroma Gastrointestinal (TEGI), en los que se pudo realizar resección tumoral y que contaban con expediente clínico completo. La media de edad fue de 58 años (rango de 24 a 89); de los 66 pacientes 28 fueron hombres y 38 mujeres. Es preciso mencionar que 9 de los 66 pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico fuera del Hospital de Oncología, pero su seguimiento si fue llevado a cabo en dicho hospital (Tabla 2). El tiempo medio de seguimiento fue de 55.86 meses, con un rango de 0.2 a 204.13 meses (17 años).

Tabla 2 Resumen de las características clínicas y patológicas de los 66 pacientes

Variables	Número de pacientes (%)
Edad	n=66
< 50 años	14 (21.2%)
≥ 50 años	59 (78.7%)
Género	n=66
Femenino	38 (57.5%)
Masculino	28 (42.4%)
Comorbilidades	n=66
Si	33 (50%)
No	33 (50%)
Primer procedimiento realizado en otro hospital	n=66
No	57 (86.36%)
Si	9 (13.63%)

Respecto a las comorbilidades del grupo de pacientes, el 27.75% (17) cursaba con hipertensión arterial, 16.66% (17) con DM2, 7.5% (5) con alguna cardiopatía y el 3% (2)

con hipotiroidismo. El 22.72% (15) cursaba con alguna otra patología; destacan dos casos con una segunda neoplasia primaria: un paciente con cáncer de próstata y otro con un sarcoma retroperitoneal (Tabla 3).

Tabla 3 Comorbilidades

Comorbilidades		Número de pacientes (%) n= 66
DM2	Si	11 (16.66%)
	No	55 (83.33)
HAS	Si	17 (25.75%)
	No	49 (74,24%)
Cardiopatía	Si	5 (7.5%)
	No	61 (92.42%)
Hipotiroidismo	Si	2 (3%)
	No	64 (96.96%)
Otra	Si	15 (22.72%)
	No	51 (77.27%)
<p>Otras comorbilidades: Hemofilia, Hepatitis, PTI, Psoriasis, NF2, Neuropatía y EVC, Depresión, AR.</p> <p>Presencia de un segundo tumor primario: un paciente con cáncer de próstata y uno sarcoma retroperitoneal</p>		

DM2= Diabetes Mellitus tipo 2. HAS = Hipertensión Arterial Sistémica. PTI = Púrpura trombocitopénica Idiopática. NF2= Neurofibromatosis tipo 2. EVC = Evento Vascular Cerebral. AR = Artritis Reumatoide.

Se agrupó a los pacientes de acuerdo al número de comorbilidades presentadas por cada uno de ellos, se observó que 50% (33) eran pacientes sin otras enfermedades, 31% (21) presentaban una comorbilidad, 12.12% (8) dos comorbilidades, 4.54% (3) tres comorbilidades y solo un paciente (1.51%) presentó 4 comorbilidades (Tabla 4).

Tabla 4 Número de comorbilidades por paciente.

Total de Comorbilidades	Número de pacientes (%) n= 66
0	33 (50%)
1	21 (31%)
2	8 (12.12%)
3	3 (4.54%)
4	1 (1.51%)

Respecto al grado de funcionalidad de los pacientes evaluados de acuerdo a la Escala de la actividad del grupo oncológico cooperativo del este (ECOG), el 75% se encontró con ECOG 0, 21% con ECOG 1 y solo un 3% con ECOG 2 al momento del diagnóstico.

El 80.3% (53) de los pacientes presentó síntomas, en 3 casos (4.54%) el hallazgo de la lesión fue incidental. El síntoma más frecuente fue dolor abdominal con (26 pacientes, 39.39%), seguido de sangrado de tubo digestivo alto o bajo (20, 30.30%). Los otros síntomas fueron distensión abdominal, síndrome anémico, obstrucción intestinal, pérdida de peso, estreñimiento y en un caso, palpación del tumor por parte del paciente (Tabla 5). En dos de los tres casos de diagnóstico incidental, este se realizó durante una laparotomía exploradora, en uno de los casos esta fue realizada de manera urgente por obstrucción intestinal en un Hospital General de Zona y el segundo caso por sospecha de enfermedad ginecológica en una mujer en edad reproductiva.

Tabla 5 Síntomas más frecuentes

Síntoma	% (número de pacientes) n=66
Dolor abdominal	26 (39.39%)
Sangrado de tubo digestivo	20 (30.30%)
Distensión abdominal	6 (9.09%)
Síndrome anémico	2 (3.03%)
Pérdida de peso	1 (1.51%)

Obstrucción intestinal	1 (1.51%)
Se palpó tumor	1 (1.51%)
Estreñimiento	1 (1.51%)
Otro	5 (7.57%)
Asintomáticos	3 (4.54%)

Respecto al uso de estudios auxiliares, en 43 (65.15%) se utilizó Tomografía Computada (TC), en 45 (65.18%) panendoscopia, ultrasonido endoscópico en 19 (28.78%) y Resonancia magnética en un solo caso (1.51%). Algunos otros auxiliares empleados fueron ultrasonido transvaginal y ultrasonido abdominal (Tabla 6).

Tabla 6 Estudios paraclínicos utilizado en el diagnóstico y estadificación de los Tumores del estroma gastrointestinal.

Estudio		Número de pacientes (%) n= 66
TC	Si	43 (65.15%)
	No	23 (34.84%)
Panendoscopia	Si	45 (65.18)
	No	21 (31.81%)
Ultrasonido endoscópico	Si	19 (28.78%)
	No	47 (71.21%)
RMN	Si	1.51% (1)
	No	65 (98.48)
Otra	Si	9 (13.63%)
	No	57 (86.36%)
¿Otros estudios?: ultrasonido abdominal, ultrasonido transvaginal, LAPE y LAPE de urgencia.		

TC: tomografía computada. RMN=resonancia magnética nuclear. LAPE= laparotomía exploradora.

Contando el número de estudios efectuados por paciente, tenemos los siguientes resultados: en 22 (33.3%) se realizó un solo estudio, en otros 22 (33.3%) dos estudios y el 17 (25.75%) tres estudios (Tabla 7).

Tabla 7 Total de estudios paraclínicos por paciente

Total de estudios diagnósticos por paciente	Número de pacientes (%) n=66
1	22 (33.3%)
2	22 (33.3%)
3	17 (25.75%)
Información desconocida	5 (7.57%)

La localización primaria más frecuente fue el estómago, seguido de intestino delgado, mesenterio, colon y un caso en el que no fue posible determinar el órgano de origen de la lesión. En 14 casos fue posible identificar el segmento de intestino delgado en el que se encontró la lesión: 6 (9.09%) correspondieron a duodeno, 6 (9.09%) a yeyuno y 2 (3.03%) a íleon (Tabla 8).

Tabla 8 Localización

Localización	n= 66
Estomago	44 (66.6%)
Intestino delgado	19 (28.7%)
<i>Duodeno</i>	6 (9.09%)
<i>Yeyuno</i>	6 (9.09%)
<i>Íleon</i>	2 (3.03%)
<i>Segmento no especificado</i>	5 (7.5%)
Mesenterio	1 (1.5%)
Colon	1 (1.5%)
No se pudo determinar el origen	1(1.5%)

El tamaño promedio de los tumores fue de 10.84 cm, con un rango de 2.2 a 38 cm. Se agrupó el tamaño en tres grupos: 16 (24.24%) fueron menores a 5 cm, 17 (25.75%) se encontraron en el rango de 5 a 10 cm y 21 (31.81%) fueron mayores a 10 cm (Tabla 9).

La figura 1 muestra una distribución normal del tamaño del tumor.

Tabla 9 Tamaño

Tamaño del tumor	n=54 (datos perdidos 12, 18.18%)
< 5 cm	16 (24.24%)
5-10 cm	17 (25.75%)
> 10 cm	21 (31.81%)

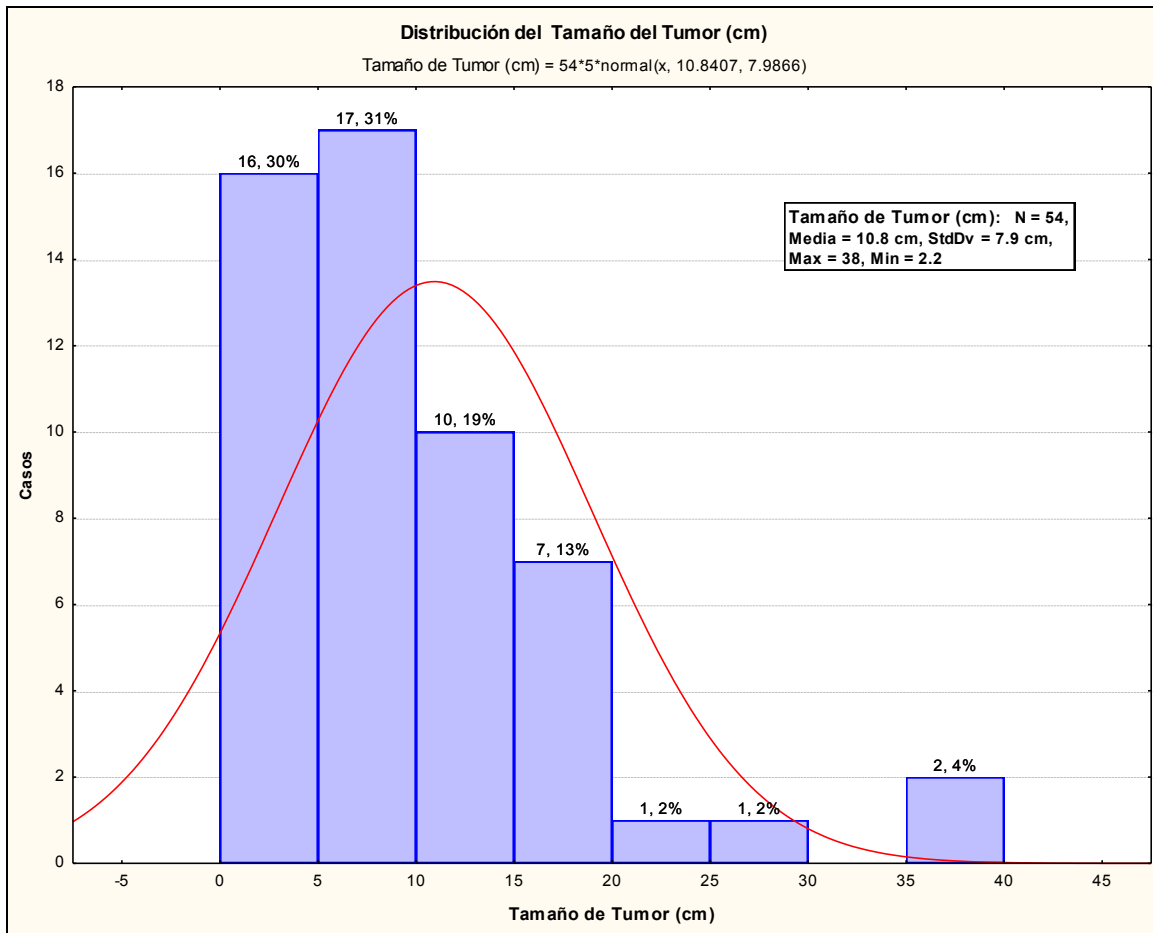


Figura 1 Distribución del tamaño del tumor

Se encontraron 5 (7.57%) pacientes con enfermedad metastásica con posibilidades de resección completa durante la extracción de la lesión primaria. En 3 (4.54%) de estos casos las lesiones metastásicas eran hepáticas y en 2 (3.03%) en peritoneo (Tabla 10).

Tabla 10 Enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

Metástasis al momento del diagnóstico		n=66
No	61 (92.42%)	
Si	5 (7.57%): 3 (4.54%) en hígado y 2 (3.03%) en peritoneo.	

Características histopatológicas

En 26 de los 66 pacientes fue posible saber el número de mitosis del tumor: 7 (10.6%) presentó 1 mitosis por 50 CSF, 12 (18.18%) 2 a 5 mitosis por 50/CSF y 7 (10.6%) más de 5 mitosis en 50 CSF (Tabla 11).

Tabla 11 Número de mitosis en 50 Campos Seco Fuerte

Número de mitosis	n=26 (datos perdidos 40, 60.6%)
1/50 CSF	7 (10.6%)
2-5/50 CSF	12 (18.18%)
1-5/50 CSF	19 (28.7%)
>5/50 CSF	7 (10.6%)

CSF = Campos Seco Fuerte.

A los 66 casos se les realizó inmunohistoquímica para CD117, 62 (93.93%) fueron positivos para CD117. El resto de los marcadores de inmunohistoquímica solo se realizaron en 35 de los 66 pacientes estudiados: 26 (74.28%) fueron positivos para CD34, 4 (11.42%) para proteína S100, 2 (5.71%) para desmina, 18 (51.72%) para AML. Se encontró un caso positivo para PDGFR 1 y otro para BCL2 (Tabla 12).

Tabla 12 Positividad para CD117.

Marcadores de inmunohistoquímica		n= 66
CD117	<i>Positivo</i>	62 (93.93%)
	<i>Negativo</i>	4 (6.06%)

Tabla 13 Marcadores de inmunohistoquímica

Marcadores de inmunohistoquímica		n=35 (datos perdidos 31, 46.96%)
CD34	<i>Positivo</i>	26 (74.28%)
	<i>Negativo</i>	9 (25.71%)
S100	<i>Positivo</i>	4 (11.42%)
	<i>Negativo</i>	31 (88.57%)
Desmina	<i>Positivo</i>	2 (5.71%)
	<i>Negativo</i>	33 (94.28%)
AML	<i>Positivo</i>	18 (51.72%)
	<i>Negativo</i>	17 (48.57%)
PDGFR	<i>Positivo</i>	1 (2.85%)
	<i>Negativo</i>	34 (97.14%)
BCL2+	<i>Positivo</i>	1 (2.85%)
	<i>Negativo</i>	34 (97.14%)

AML= Actina de músculo liso.

De acuerdo al tamaño del tumor primario y el número de mitosis por 50 CSF, los tumores fueron clasificados en cuatro grupos de riesgo de acuerdo a los criterios de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos. Los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera: muy bajo riesgo 1(1.51%), bajo riesgo 19 (28.78%), riesgo intermedio 14 (21.21%), alto riesgo 18(27.27%); no se contó con datos suficientes para asignar a 14 pacientes un grupo de riesgo (Tabla 14).

Tabla 14 Grupos de riesgo de acuerdo a los criterios propuestos por los Institutos Nacionales de salud de Estados Unidos.

Grupo de riesgo	n=52 (datos perdidos 14, 21.21%)
Muy bajo riesgo	1 (1.51%)
Bajo riesgo	19 (28.78%)
Riesgo intermedio	14 (21.21%)
Alto riesgo	18 (27.27%)

Tratamiento y resultados

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a resección quirúrgica de la lesión: 20 (30.30%) resección gástrica en cuña, 13 (19.69%) gastrectomía subtotal, 5 (7.57%) gastrectomía total, 12 (18.18%) resección intestinal, 13 (19.69%) resección multiestructural (un procedimiento de Whipple) y en 3 casos (4.54%) algún otro tipo de resección (Tabla 15).

Tabla 15 Tipo de procedimiento quirúrgico

Tipo de procedimiento quirúrgico	Número de pacientes (%) n=66
Resección gástrica en cuña	20 (30.30%)
Gastrectomía subtotal	13 (19.69%)
Gastrectomía total	5 (7.57%)
Resección intestinal	12 (18.18%)
Resección multiestructural	13 (19.69%): 1 Whipple
Otra	3 (4.54%)

Las intervenciones se clasificaron a su vez en dos grupos: resecciones multiestructurales (17, 25.75%) y no multiestructurales (49, 74.24%), ver Tabla 16.

Tabla 16 Clasificación del tipo de procedimiento quirúrgico

Tipo de procedimiento quirúrgico	n=66
Multiestructural	17 (25.75%)
No multiestructural	49 (74.24%)

Se presentó ruptura de la cápsula del tumor durante el procedimiento quirúrgico en 5 (7.57%) de los casos (Tabla 17).

Tabla 17 Ruptura de la cápsula

Ruptura de la cápsula	n=59 (datos perdidos 7, 10.60%)
No	54 (81.81%)
Si	5 (7.57%)

Se documentaron las complicaciones postoperatorias en 29 de los 66 pacientes: 4 pacientes (6.06%) con fístula enterocutánea, 5 (7.57%) dehiscencia de la anastomosis, 3 (4.54%) presentaron evento cardiaco, 2 (3.03%) evento respiratorio, 2 (3.03%) con infección de la herida quirúrgica, 2 (3.03%) con oclusión intestinal y un caso con hemorragia postquirúrgica (Tabla 18). Se presentó un incidente de perforación accidental de colon y otro de estenosis de anastomosis. Otras complicaciones en 14.63% (9 casos).

Tabla 18 Complicaciones postquirúrgicas

Complicaciones Postoperatorias	Número de pacientes (%) n=66
Ninguna	56.6% (37)
Fístula enterocutánea	4 (6.06%)
Infección de herida quirúrgica	2 (3.03%)
Dehiscencia de anastomosis	5 (7.57%)
Oclusión intestinal	2 (3.03%)
Absceso intrabdominal	1 (1.51%)
Evento cardiaco	3 (4.54%)
Evento respiratorio	2 (3.03%)
Hemorragia postquirúrgica	1 (1.51%)
Otras	9 (14.63%)
Dehiscencia de pared, perforación accidental de colon, estenosis de anastomosis.	

En el seguimiento de los pacientes se utilizó TC en el 46.96% (31) de los pacientes, panendoscopia en el 37.87% (25), ultrasonido abdominal en el 75.75% (50) y PET en 6 casos (9.09%), Tabla 19.

Tabla 19 Herramientas utilizadas en el seguimiento de los pacientes

Recurso		Número de pacientes (%) n= 66
TC	Si	31 (46.96%)
	No	35 (53.03%)
Panendoscopia	Si	25 (37.87%)
	No	41 (62.12%)
Ultrasonido abdominal	Si	50 (75.75%)
	No	16 (24.24%)
PET	Si	6 (9.09%)
	No	60 (90.9%)

PET: Tomografía por emisión de positrones.

El número de estudios utilizados por paciente fue: un estudio en 19 (28.78%), 2 estudios en 29 (43.93%), 3 en 9 pacientes (13.63%) y 4 en dos casos (2.03%). Tabla 20.

Tabla 20 Total de estudios utilizados en el seguimiento de cada paciente

Total de estudios por paciente	Número de pacientes (%) n=66
0	4 (6.06%)
1	19 (28.78%)
2	29 (43.93%)
3	9 (13.63%)
4	2 (3.03%)
Información desconocida	3 (4.54%)

Se detectó recurrencia en 25 de los 66 pacientes estudiados (37.87%), 5 en el grupo de bajo riesgo, 4 en el de riesgo intermedio y 11 en el grupo de alto riesgo; en 5 casos no se tuvo información suficiente para asignarles un grupo de riesgo (Tabla 21). En 13 casos (19.69%) la recurrencia fue en hígado, en 5 (7.57%) en peritoneo y en un caso en pulmón;

se presentaron 4 casos (6.06%) de recurrencia local (Tabla 22).

Tabla 21 Pacientes con recurrencia de la enfermedad

n = 66	
Pacientes sin recurrencia	41 (62.12%)
Pacientes con recurrencia	25 (37.87%)

Tabla 22 Localizaciones más frecuentes de recurrencia/ metástasis de la enfermedad

Sitio de la recurrencia	n = 25
Hígado	13 (19.69%)
Peritoneo	5 (7.57%)
Recurrencia local	4 (6.06%)
Pulmón	1 (1.51%)
Otra	2 (3.03%)

Quince pacientes con recurrencia o metástasis de la enfermedad (22. 72%) fueron sometidos a una segunda intervención quirúrgica con el fin de limitar o lograr resección completa de la misma. Los procedimientos quirúrgicos en casos de recurrencia se especifican en la Tabla 23.

Tabla 23 Cirugías realizadas en caso de recurrencia

Tipo de Cirugía	Número de pacientes (%) n=12
Gastrectomía subtotal	1 (1.51%)
Gastrectomía total	1 (1.51%)
Resección intestinal	2 (3.03%)
Resección pulmonar en cuña	1 (1.51%)
LAPE y ablación hepática por radiofrecuencia	1 (1.51%)
Resección hepática en cuña y omentectomía	1 (1.51%)
Resección hepática en cuña	1 (1.51%)
Segmentectomía hepática	1 (1.51%)
Hepatectomía izquierda	1 (1.51%)
Resección multiestructural	1 (1.51%)
Procedimiento de Whipple	1 (1.51%)

LAPE= laparotomía exploradora

Recibieron tratamiento adyuvante con Mesilato de Imatinib 22 (33.33%) pacientes: 2 casos del grupo de bajo riesgo, 4 de riesgo intermedio, 10 de alto riesgo y 6 en los que el grupo de riesgo no fue asignado para este estudio por falta de datos en el expediente clínico (Tabla 24).

Tabla 24 Tratamiento Adyuvante con Imatinib

Imatinib	n=66
No	44 (66.6%)
Si	22 (33.33%)

Análisis de Supervivencia

Se analizaron los datos de 66 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se observó una supervivencia media libre de recurrencia de 45 meses (rango de 0.20 - 193.46 meses) y una supervivencia global media de 60.33 meses (rango de 0.16 - 204.133 meses). Ver Tabla 25 y figuras 2-3.

Tasa de supervivencia libre de recurrencia actuarial a 1, 3, 5 y 10 años es de 81%, 70%, 61% y 39% respectivamente y la tasa de supervivencia global a 1, 3, 5 y 10 años de 97%, 93%, 82% y 75%.

Tabla 25 Supervivencia libre de enfermedad y Supervivencia Global

	Días	Meses
Supervivencia libre de enfermedad	1350.13 (6-5804)	45 (0.20 - 193.46)
Supervivencia global	1810.13 (5-6124)	60.33 (0.16 - 204.133)

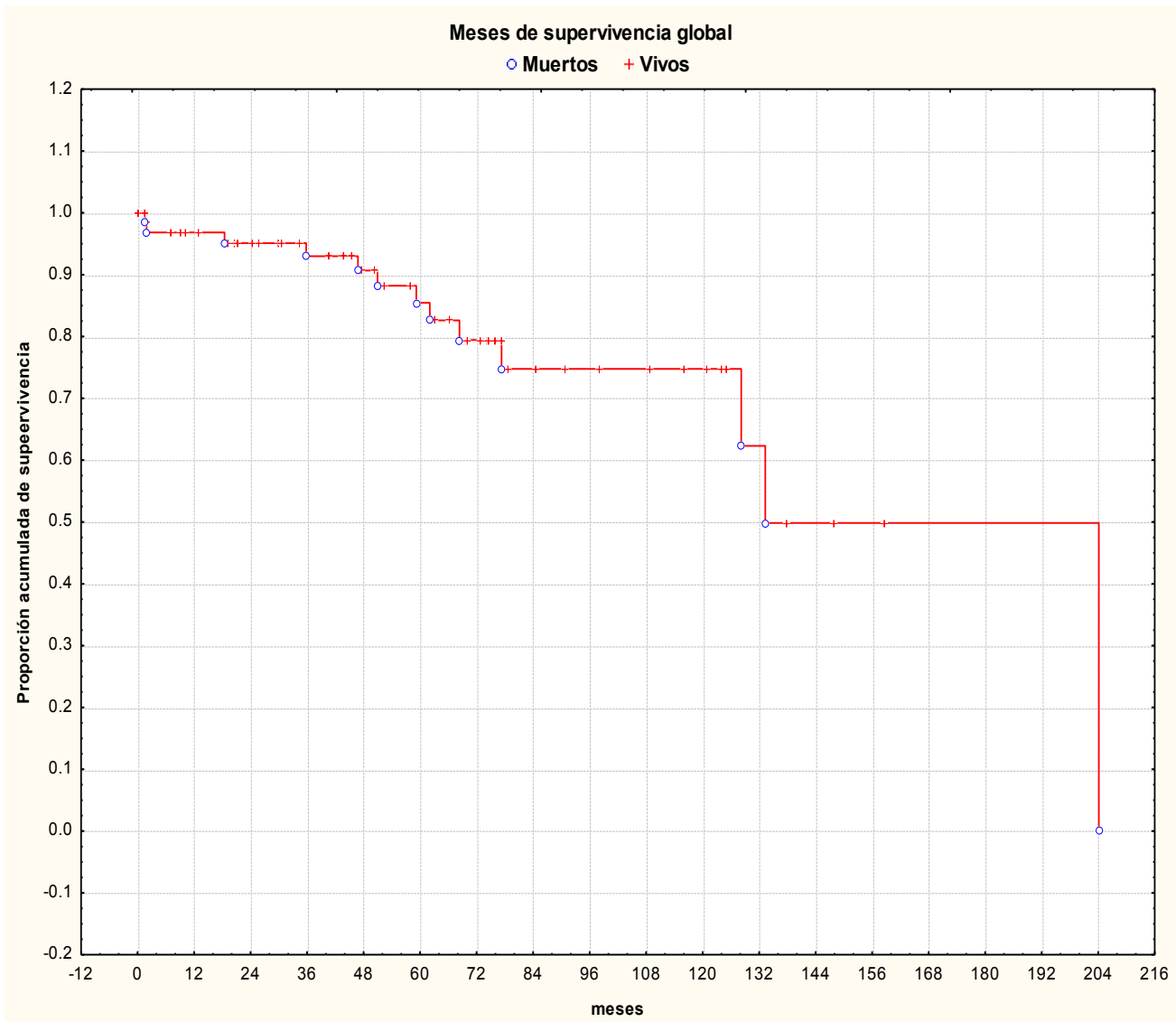


Figura 2 Gráfica de Kaplan-Meier que muestra la Supervivencia Global de los 66 pacientes

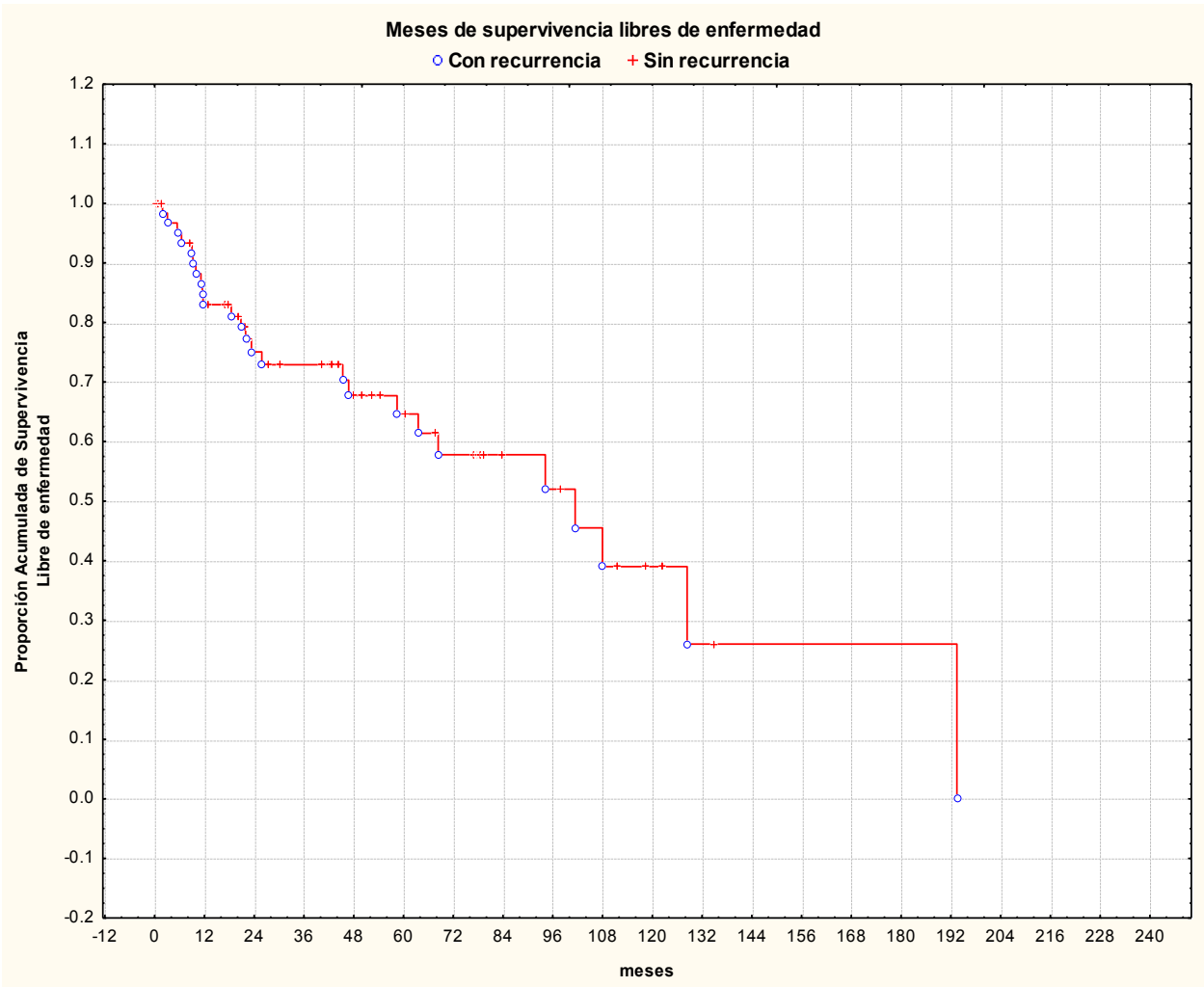


Figura 3 Supervivencia Libre de enfermedad (Kaplan-Meier)

Se realizó análisis univariado a los siguientes factores: edad, género, presencia o ausencia de comorbilidades, número de mitosis, tipo de resección, ruptura de la cápsula, marcadores de inmunohistoquímica, tratamiento adyuvante con Mesilato de Imatinib y tratamiento quirúrgico efectuado dentro o fuera del Hospital de Oncología. En el caso del tamaño, localización y grupo de riesgo, el tipo de análisis realizado fue multivariado.

La localización del tumor, el tamaño, el número de mitosis, el grupo de riesgo y el tratamiento adyuvante con Imatinib mostraron una diferencia estadísticamente significativa en el análisis multivariado para Supervivencia Libre de Recurrencia. El tamaño tuvo una $p=0.03145$, la localización $p=0.0002$, el número de mitosis $p=0.008$, y el grupo de riesgo $p= 0.02025$ (Tabla 26).

Tabla 26 Supervivencia libre de Recurrencia de acuerdo a diversos factores

Factor	Media de Supervivencia libre de recurrencia (meses)	Rango (meses)	IC 95%	P
Edad				
< 50 años	54.20	5.4 - 193.5	22.78-85.61	p=0.999
≥ 50 años	42.52	0.20 – 134.67	32.05-52.99	
Género				
Femenino	44.54	0.2-134.66	32.09-56.99	p=0.678
Masculino	45.63	0.9-193.46	27.5-63.76	
Localización				
Estomago	53.50	0.9-193.46	40.17-66.84	p=0.0002
Intestino delgado	28.07	1.6-108	12.82-43.32	
Tamaño del tumor				
< 5 cm	48.97	1.4-128.4	29.07-68.87	p=0.03145
5-10 cm	36.41	0.90-118.2	20.66-52.16	
>10cm	45.12	0.20-134.6	25.62-64.61	
Comorbilidades				
Si	40.52	0.20-193.46	24.53-56.51	p=0.446
No	49.48	1.4-122.23	34.79-55.21	
Número de mitosis/50CSF				
≤5/50 CSF	45.08	6.7-94.2	30.6-61.04	p=0.008

>5/50 CSF	24.87	0.9-128.4	0 - 67.60	
Metástasis al momento del diagnóstico				
No	42.35	0.20-128.4	33.08-51.62	p=0.21699
Si	77.3	3.06-193.46	0 -180.91	
Grupo de riesgo				
Muy bajo riesgo	52.13			p=0.02025
Bajo riesgo	48.46	8.5-134.66	30.31-66.61	
Riesgo intermedio	44.52	0.9-128.4	22.73-66.31	
Alto riesgo	37.09	0.2-122.23	19.69-54.49	
Numero de marcadores de inmunohistoquímica				
1 *	15.94	5.43-22.23	0-38.70	p=0.90931
2 *	47.02	1.4-193.46	21.68-72.36	
3 *	25.49	1.6-78.10	9.70-41.28	
4	80.73	63.66 -97.80	0-297.58	
Marcadores de inmunohistoquímica				
CD117 positivo	40.29	1.4-193.4	25.11-55.47	0.84352
Negativo	33.48	20.16-46.80	0-202.68	
CD34 positivo	45.13	1.4-193.46	26.52-63.74	0.08191
Negativo	51.22	20.5-97.9	31.14-71.30	
S100 positivo	67.18	21.68- 46.8	32.68-101.68	0.18483
Negativo	36.38	1.4-193.4	20.77-51.99	
Desmina positivo	53.63	46.8-60.46	0-140.45	0.84214
Negativo	39.07	1.4-193.46	23.9-54.24	
AML positivo	34.31	1.6-97.8	19.93-48.69	0.52750
Negativo	45.82	1.4-193.46	18.94-72.69	
Tipo de procedimiento quirúrgico				
Multiestructural	40.92	0.20-193.46	11.75-70.08	p=0.41185
No multiestructural	46.42	1.40-128.4	36.24-56.59	
Ruptura de la cápsula				
Si	48.75	11.50-193.46	4.37-93.13	p=0.25260
No	41.53	0.90-134.66	31.68-51.38	
Tratamiento adyuvante con Imatinib				
No	46.99	0.20-134.60	35.78-58.20	p<0.001
Si	41.01	0.90-193.46	18.71-63.32	
Primer procedimiento quirúrgico realizado en otro hospital				
No	40.25	0.20-134.66	30.78-49.72	p=0.6516
Si	75.07	3.06-193.46	26.97-123.17	

CSF= campos seco fuerte. AML= actina de musculo liso.

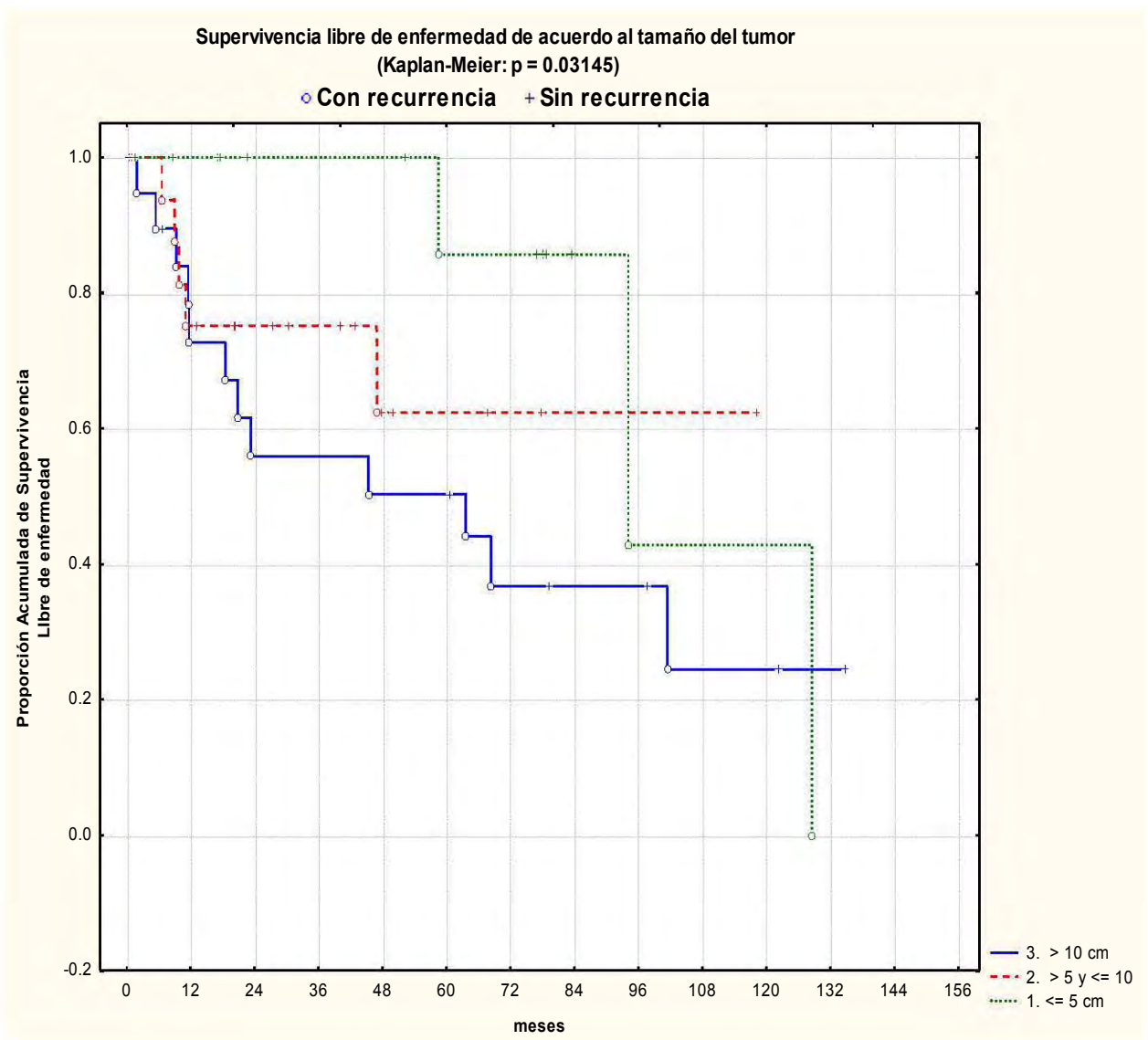


Figura 4 Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo al tamaño del tumor.

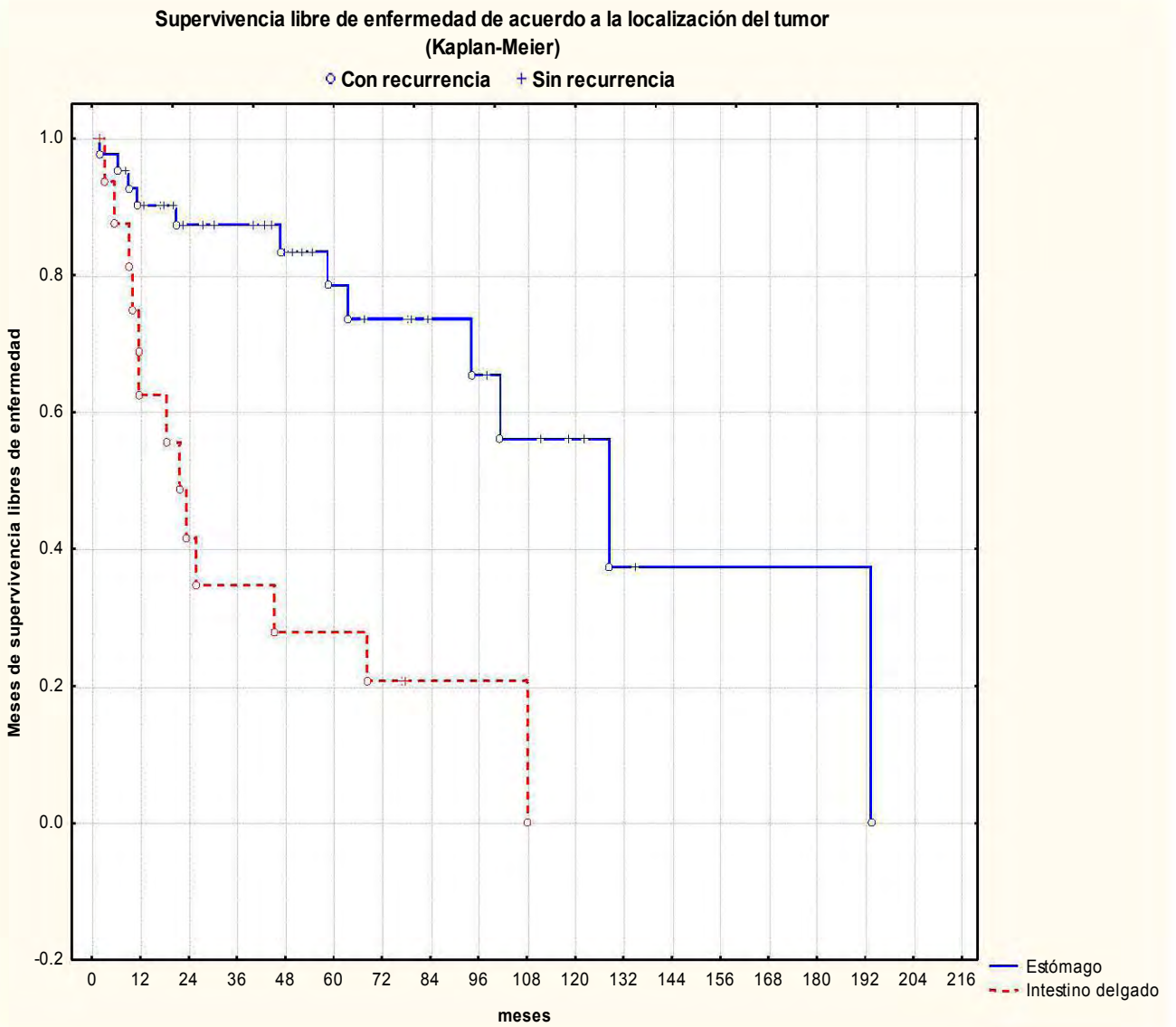


Figura 5 Supervivencia libre de recurrencia de acuerdo a la localización del tumor primario.

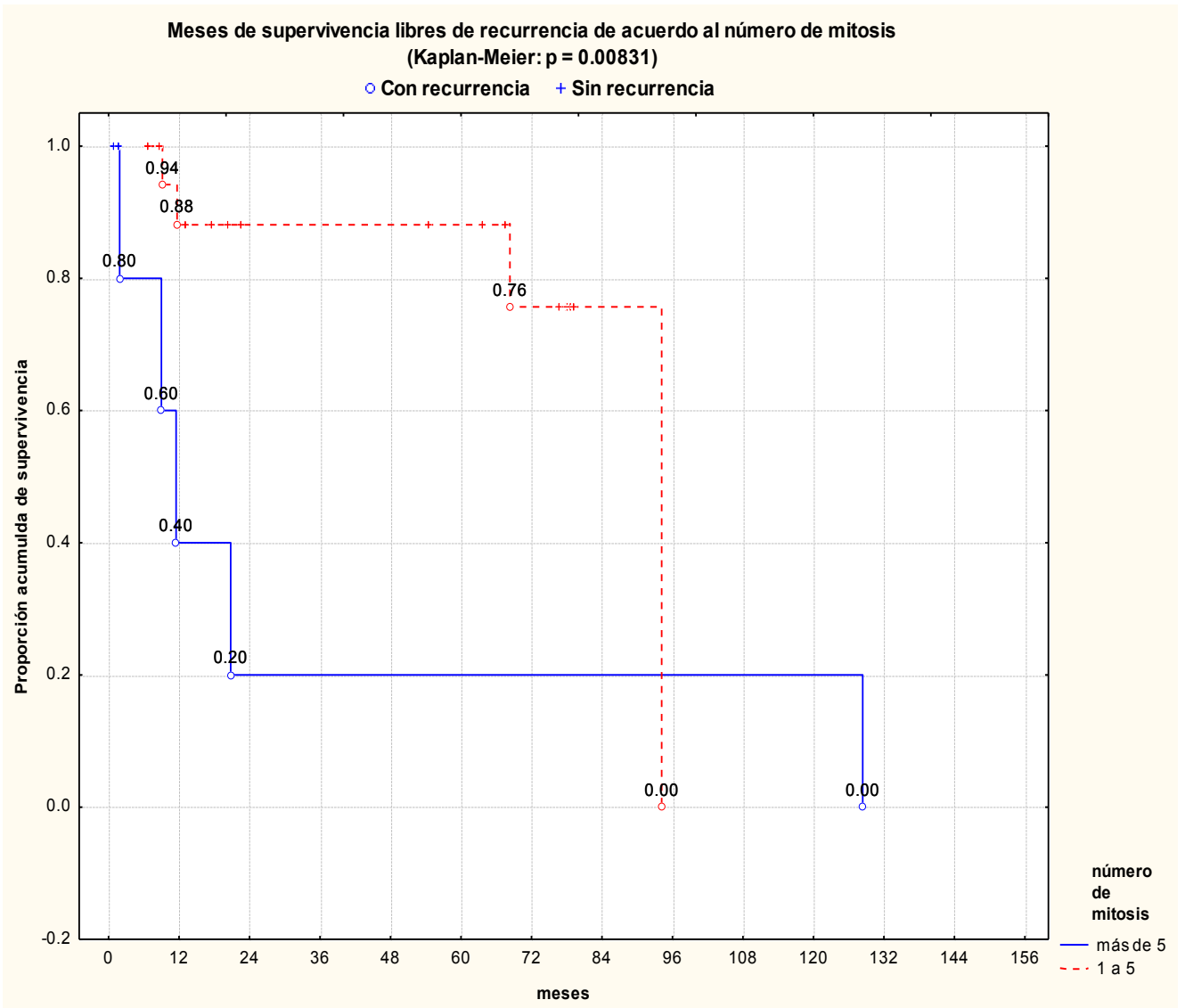


Figura 6 Meses de supervivencia libre de recurrencia de acuerdo al número de mitosis encontrada en el tumor.

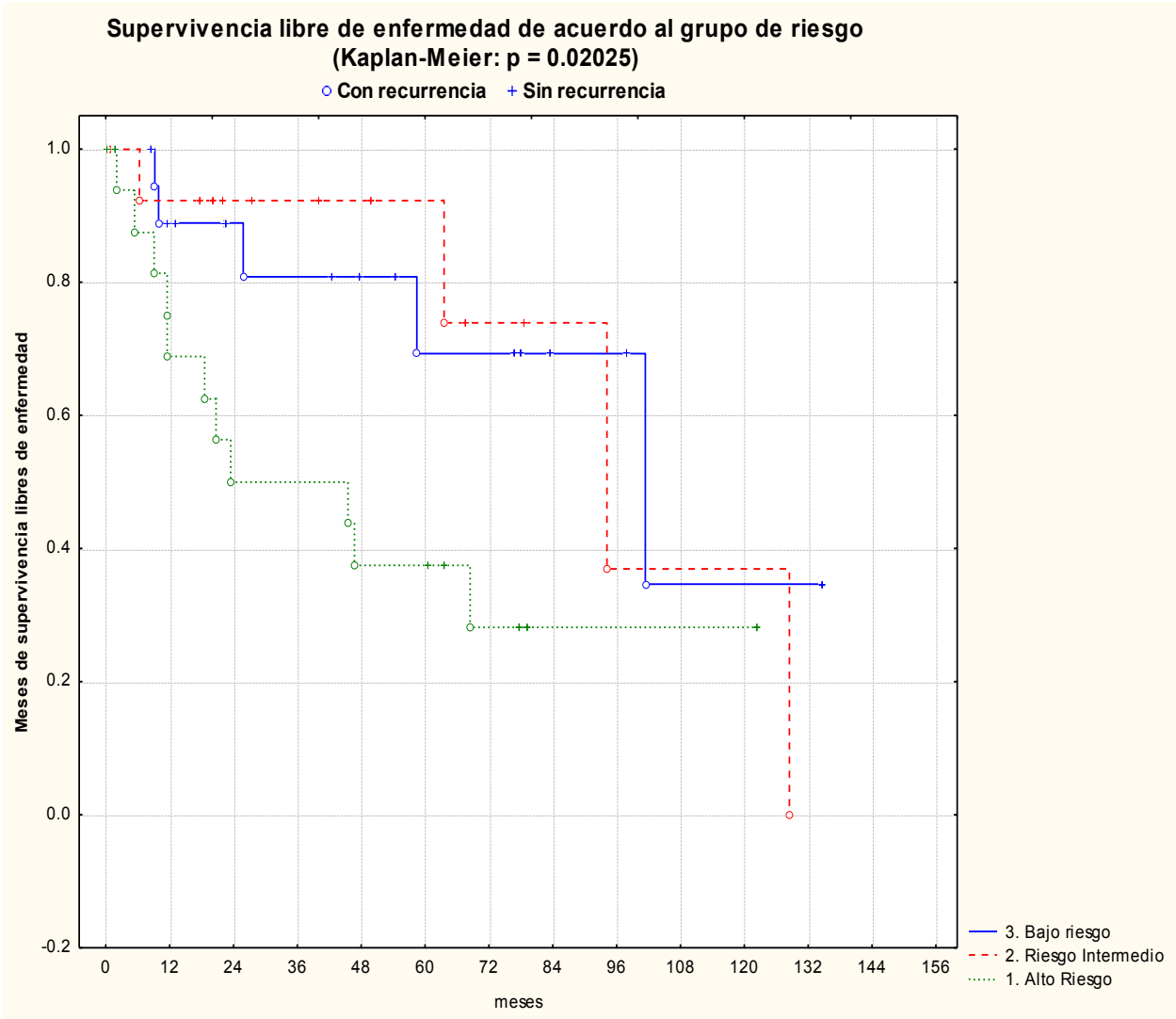


Figura 7 Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo al grupo de riesgo.

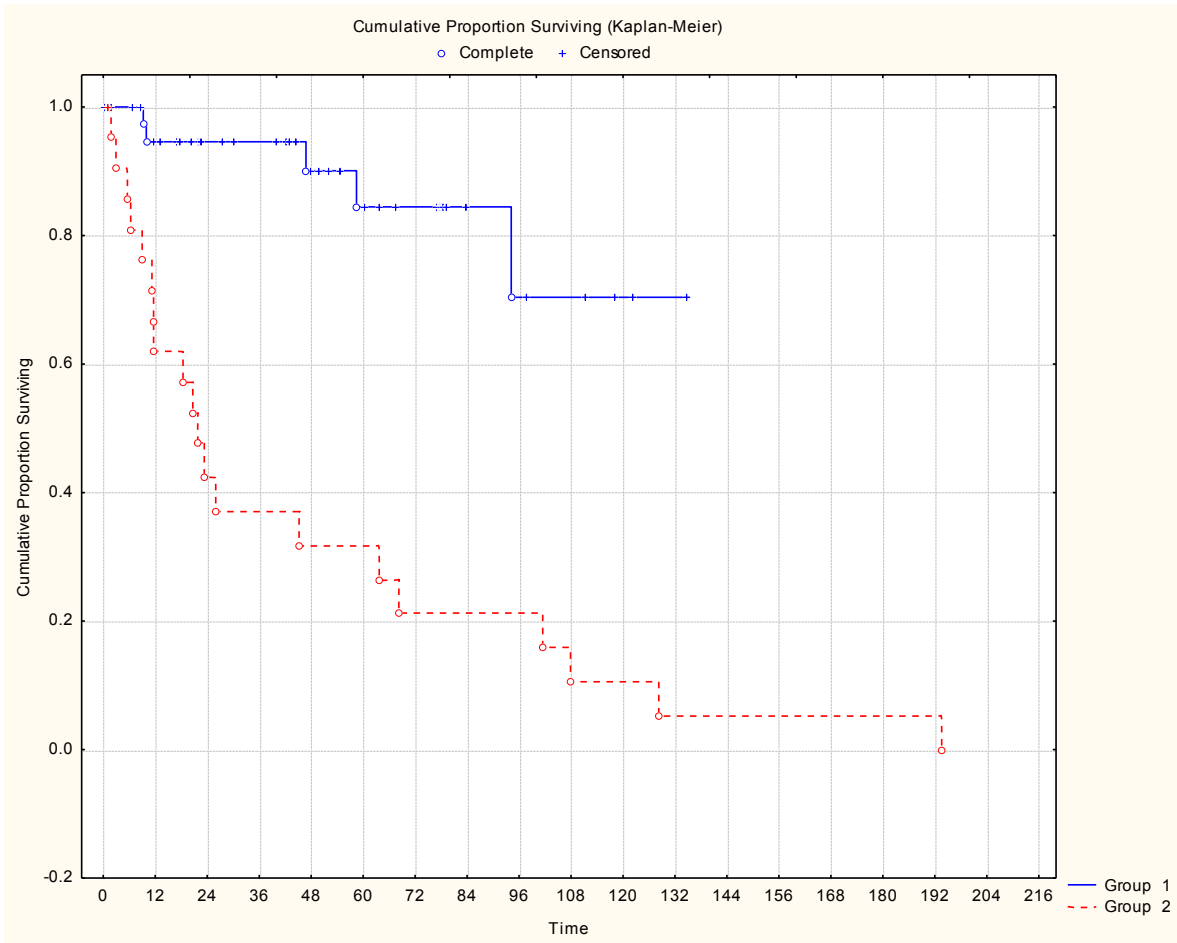


Figura 8 Meses de supervivencia libre de enfermedad de acuerdo al tratamiento adyuvante con Imatinib.

En el caso de supervivencia global, la localización de la lesión fue el único factor que mostró significancia estadística con $p=0.0054$ (tabla 27).

Tabla 27 Meses de supervivencia global de acuerdo a diversos factores

Factor	Media de supervivencia global (meses)	Rango (meses)	IC 95%	P
Edad				
< 50 años	78.63 ± 44.67	43.36 - 204.3	52.83-104.42	p = 0.097
≥ 50 años	55.41 ± 42.48	0.17 – 158.43	43.58-67.24	
Género				
Masculino	62.19	0.16-204.13	43.35-81.02	p=0.598
Femenino	58.97	1.13-158.43	45.72 -72.21	
Localización				
Estomago	62.00	0.16-204.13	47.27-76.73	p=0.0054
Intestino delgado	60.32	1.6-128.20	44.91-75.72	
Tamaño del tumor				
< 5 cm	57.41	1.13-137.90	34.68-80.15	p=0.67521
5-10 cm	47.27	0.16-147.96	28.64-65.89	
>10cm	67.17	1.6-158.43	48.15-86.20	
Comorbilidades				
Si	51.06	0.16-204.13	33.8-68.33	p=0.903
No	69.60	1.13-147.96	56.69-82.51	
Número de mitosis/50CSF				
≤5/50 CSF	57.72	7.13-124.13	40.79-74.64	p=0.14080
>5/50 CSF	37.13	0.16-137.9	0-82.71	
Metástasis al momento del diagnóstico				
No	55.63	0.16-147.96	45.68-65.58	p=0.92307
Si	117.74	50.96-204.13	40.18-195.30	
Grupo de riesgo				
Muy bajo riesgo	52.36			p=0.52022
Bajo riesgo	67.38	9 - 158.43	48.85-85.91	
Riesgo intermedio	53.37	0.16-137.9	26.93-79.82	
Alto riesgo	54.95	1.6-124.96	38.83-71.06	
Numero de marcadores de inmunohistoquímica				
1	42.53	20.5-72.8	0 -109.86	p=0.84602
2 *	62.46	1.23-204.13	36.21-88.72	
3 *	39.58	1.6-78.73	22.65-56.51	
4	87.46	66.16-108.76	0-358.10	
Marcadores de inmunohistoquímica				
CD117 positivo	56.69	1.13-204.13	41.16-72.22	p=0.22198
negativo	33.65	20.5-46.8	0 -200.73	
CD34 positivo	56.81	1.13-204.13	37.51-76.10	p=0.33715
negativo	51.22	20.5-97.9	31.14-71.30	
S100 positivo	74.36	46.8-108.76	33.15-115.57	p=0.83540
negativo	52.92	1.13-204.13	36.64-69.20	
Desmina positivo	61.26	20.45-46.8	0 -245.08	p=0.46089
negativo	55.01	1.13-204.13	39.38-70.65	

AML positivo	49.67	1.6-108.76	34.31-65.04	p=0.66591
Negativo	61.40	1.13-204.13	34.05-88.75	
Tipo de procedimiento quirúrgico				
Multiestructural	50.29	0.16-204.13	19.47-81.11	p=0.13235
No multiestructural	63.82	1.13-147.96	53.31-74.32	
Ruptura de la cápsula				
Si	72.32	35.8-133.30	25.74-118.89	p=0.31355
No	54.54	0.16-158.43	43.88-65.19	
Tratamiento adyuvante con Imatinib				
No	57.02	1.13-158.43	44.38-69.65	p=0.28876
Si	66.96	0.16-204.13	49.60-71.07	
Primer procedimiento quirúrgico realizado en otro hospital				
No	54.78	44.20-65.37	0.16-158.43	p=0.86428
Si	95.49	55.21-135.77	52.40-35.8	

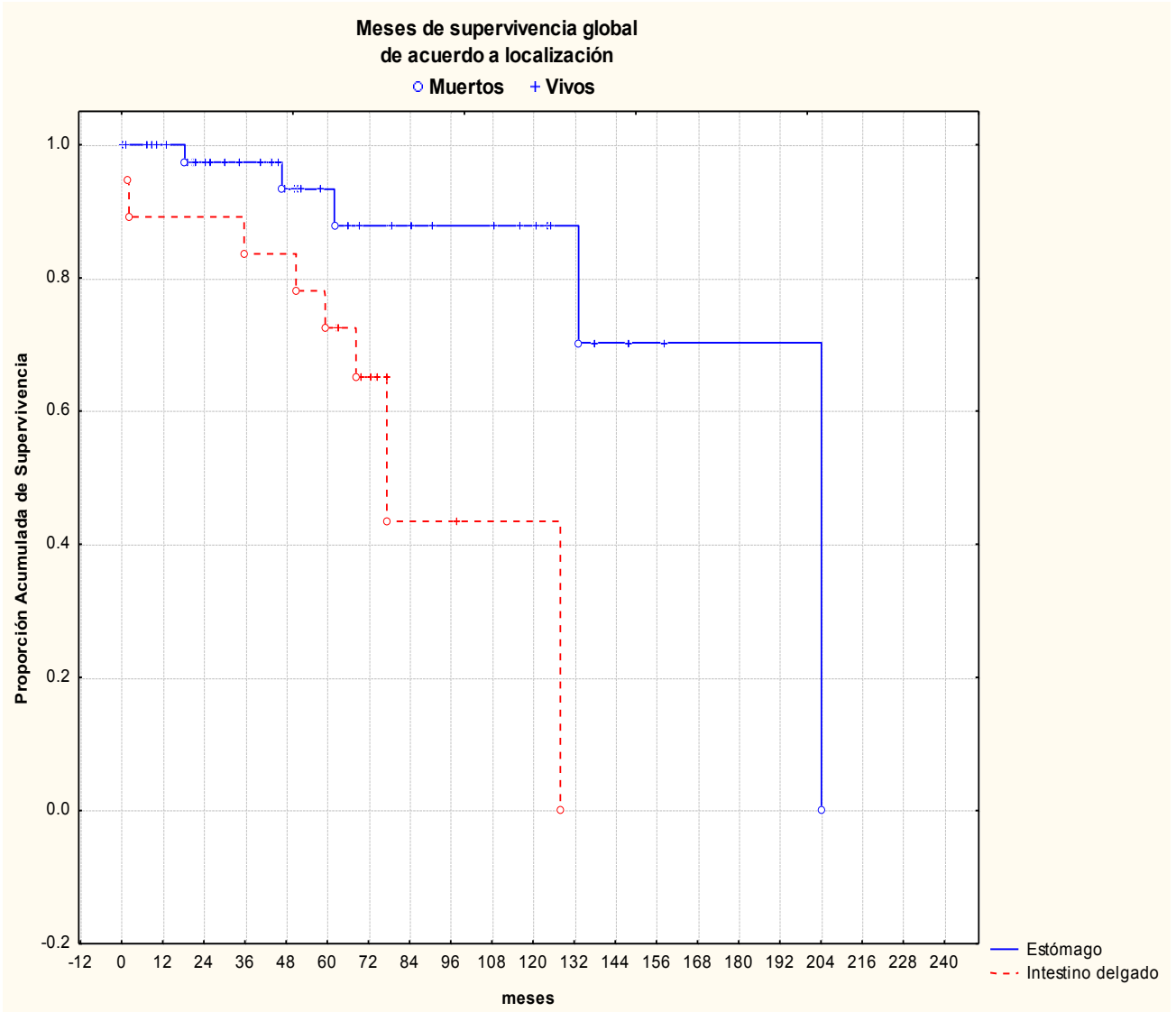


Figura 9 Supervivencia global de acuerdo a localización del tumor.

Se calculo la supervivencia libre de recurrencia y la supervivencia global actuariales para cada una de las variables identificadas como factores pronósticos; los valores se muestran en las tablas 28 y 29 respectivamente.

Tabla 28 Tasa de supervivencia libre de recurrencia

Variable	1 año	3 años	5 años	10 años
Localización				
Estomago	90%	87%	79%	56%
Intestino delgado	63%	35%	28%	0%
Tamaño del tumor				
< 5 cm	100%	100%	86%	43%
5-10 cm	75%	75%	63%	63%
>10cm	73%	56%	50%	24%
Número de mitosis				
≤5/50 CSF	88%	88%	88%	0%
>5/50 CSF	40%	20%	20%	20%
Grupo de riesgo				
Bajo riesgo	89%	81%	69%	35%
Riesgo intermedio	92%	92%	74%	37%
Alto riesgo	69%	50%	38%	28%
Imatinib				
Si	62%	37%	32%	11%
No	94%	94%	84%	70%

Tabla 29 Tasa de supervivencia global

Variable	1 año	3 años	5 años	10 años
Localización				
Estomago	100%	97%	93%	88%
Intestino delgado	89%	84%	72%	43%

DISCUSIÓN

Los Tumores del Estroma Gastrointestinal son neoplasias mesenquimatosas poco frecuentes para los que la resección quirúrgica con márgenes negativos constituye el tratamiento de elección; el riesgo de recurrencia está presente en todos los TEGI, incluso en los de muy bajo riesgo. Muchos de los factores pronósticos considerados para los Tumores del Estroma Gastrointestinal aún son controversiales.

El tratamiento adyuvante con terapia molecular blanco (Mesilato de Imatinib) de los TEGI de alto riesgo y los TEGI con enfermedad metastásica ha elevado las tasas de supervivencia hasta más del 80%. Considerando la existencia de un tratamiento eficaz para las lesiones de alto riesgo, resulta de suma importancia la identificación de factores que nos permitan seleccionar a los pacientes que se beneficiarán de cada una de los tratamientos con los que se cuenta.

La oportunidad de predecir recurrencia postoperatoria de cualquier tumor primario tratado con resección quirúrgica es importante por varias razones: los pacientes pueden ser orientados adecuadamente de acuerdo a su resultado probable, se puede seleccionar adecuadamente a los pacientes para tratamiento adyuvante y, los médicos a cargo pueden seleccionar el tipo y la frecuencia del seguimiento postoperatorio (examen físico, laboratorios, imágenes). En el contexto de un sistema de solidaridad social podrían ayudar a planear y distribuir de los recursos de diagnóstico y tratamiento de una manera más equitativa y oportuna.

Este estudio presenta el grupo de pacientes más grande en México en el que se analizan factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en Tumores del Estroma

Gastrointestinal. Es el primero de este tipo en pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Características de la población y presentación clínica

Se presenta un estudio retrospectivo de 16 años con 66 casos de Tumores del Estroma Gastrointestinal con confirmación histológica y tratamiento quirúrgico de la lesión primaria. El tiempo medio de seguimiento fue de 55.86 meses, uno de los 66 paciente tuvo un seguimiento de 17 años.

En las fuentes consultadas la edad media de presentación varía en el rango de los 55 a los 65 años; la media de edad del grupo que se presenta en este estudio es de 58 años (rango de 24 a 89). Se observó predominio del sexo femenino, con una **relación de 1.3: 1**, a diferencia de la mayoría de los reportes, que muestran ligero predominio del sexo masculino.

El 80.3% de los pacientes presentó síntomas y en solo el 4.54% el hallazgo fue incidental; esto concuerda con el 70% de pacientes sintomáticos encontrado por Liegl et al en 2009, aunque el número de hallazgos incidentales es mayor en su grupo de pacientes (20%).

Los tumores del estroma gastrointestinal se manifestaron principalmente por dolor abdominal (39.39%) y con menor frecuencia por sangrado de tubo digestivo (30.30%), a diferencia de otros estudios en los que el síntoma más frecuente (con cifras por encima del 50%) es el sangrado de tubo digestivo (Gutiérrez et al, 2007). Se encontró obstrucción intestinal en el 1.5% de los casos, a diferencia del 35% reportado en el estudio antes citado. Algunos de los síntomas inespecíficos encontrados fueron distensión abdominal, pérdida de peso, estreñimiento y solo un caso en el que el paciente solicitó atención médica porque el mismo se palpó la lesión.

La comorbilidad más frecuente reportada por Medina Franco et al en un estudio de TEGI en población mexicana fue Hipertensión Arterial en 20.03% de los pacientes. En la población analizada, también se encontró como comorbilidad más frecuente la hipertensión arterial (25.75%) seguida de DM2 con 16.66%. Se encontraron dos casos con una segunda neoplasia primaria: cáncer de próstata y sarcoma retroperitoneal, que representan apenas el 3.03% de la población estudiada; hasta el momento la presencia de una segunda neoplasia primaria en este contexto a nivel mundial alcanza cifras de hasta 20%, siendo la asociación más frecuente con neoplasias del tracto genitourinario. Se presentó un caso con antecedente de Neurofibromatosis tipo 2, una asociación no reportada; la asociación estudiada es a la Neurofibromatosis tipo 1.

La localización de las lesiones no fue diferente a lo ya reportado: el sitio más frecuente fue el estomago con 66.6%, seguido de intestino delgado con 28.7% y colon en 1.54%. Respecto a la localización por segmento de intestino delgado, en 5 casos no se encontró en los reportes de cirugía o patología la ubicación exacta de la lesión; se encontraron 6 casos en duodeno (9.09%), 6 en yeyuno (9.09%) y 2 en íleon (3.03%). En la serie de Medina Franco, la localización más frecuente es en intestino delgado. Es importante señalar que se encontró un caso de TEGI extra gastrointestinal, localizado en mesenterio.

El 7.57% presentó metástasis al momento del diagnóstico, 4.54% (3) en hígado y 3.03% (2) en peritoneo. Este dato debe de considerarse en el contexto adecuado; los criterios de inclusión del estudio requerían que el paciente hubiese sido sometido a tratamiento quirúrgico con intención de resección completa de la enfermedad, motivo por el que la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica quedaron fuera del análisis. Cerca del 50% de los pacientes con TEGI tienen metástasis al momento del diagnóstico, sin embargo ambos valores no se pueden comparar dado que existe un sesgo de selección.

Si lo comparamos con estudio similar al nuestro, Medina Franco et al, la cifra reportada es 8.1%.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de los Tumores del Estroma Gastrointestinal, en el Hospital de Oncología los auxiliares diagnósticos más utilizados son la tomografía computada y la panendoscopia con toma de biopsia. El ultrasonido transendoscópico fue realizado en el 28% de los casos; antes de 2005 no era rutinario el uso de este método diagnóstico en el Hospital de Oncología. Es deseable que en el futuro se realice a todos los pacientes con sospecha de TEGI; la correlación de ultrasonido endoscópico y diagnóstico histológico es de 77% en las lesiones sub epiteliales. Se utilizó RMN en el diagnóstico de un paciente, esta fue solicitada antes de que el paciente fuera referido al Hospital de Oncología; la única indicación de RMN en TEGI es la presencia de lesión en recto.

Características del tumor.

El tamaño promedio de los tumores fue de 10.84 cm (2.2 a 38 cm), la mayor parte de las lesiones fueron mayores a 10 cm (31.81%). En población mexicana había sido reportado que el 45.2% de las lesiones son mayores de 10 cm, con un rango de 0.4 a 22.5 cm; el tumor más grande encontrado en la serie motivo de este reporte es de 38 cm. Al igual que para otras variables, existen limitaciones para la generalización, probablemente existen lesiones más grandes y por tanto con menores probabilidades de ser resecables; es de esperarse que en este estudio no estén incluidas lesiones de mayor tamaño por no cumplir con el criterio de inclusión de resecabilidad.

De los 66 casos, 62 fueron positivos para CD117; en un solo caso (2.85%) se documentó positividad para PDGF y este estudio fue realizado fuera del Hospital de Oncología, ya que no se realiza de manera rutinaria en dicho hospital. Del resto de marcadores de

inmunohistoquímica, en la serie de casos estudiada se encontró desmina positiva en el 5.71%, contrario al reporte de Medina Franco, en el que la positividad para este marcador fue del 62.9%.

Seguimiento

El PET es utilizado en el seguimiento de la enfermedad de pacientes tratados con Imatinib, para evaluar la respuesta a tratamiento. La limitación de esta herramienta es que es poco confiable para detectar lesiones menores a 1 cm y que el acceso con el que contamos para realizarlo es limitado en nuestro medio (6 casos, 9.09%).

Análisis de Recurrencia y Supervivencia

La tasa de supervivencia histórica a 5 años va de 35- 65% en pacientes sometidos a resección quirúrgica completa. En este estudio se encontró supervivencia global actuarial a 1, 3, 5 y 10 años de 97%, 93%, 82% y 75%; la tasa de supervivencia a 5 años en esta serie de casos es mayor a otros reportes. La supervivencia media es de 60 meses para el grupo de pacientes analizado.

Más del 50% de los TEGI presentan recurrencia a los 5 años de la resección completa del tumor primario. La supervivencia libre de recurrencia actuarial en la serie presentada a 1, 3, 5 y 10 años es de 81%, 70%, 61% y 39% respectivamente. En el grupo de pacientes reportado, la probabilidad de llegar a 5 años de seguimiento sin recurrencia de la enfermedad es de 61%, por lo tanto la recurrencia de los pacientes estudiados es menor a las series previas. La recurrencia en todo el tiempo de seguimiento fue documentada en 37.87% de la población analizada. El tiempo medio hasta la recurrencia es de 45 meses, contra los 18-24 considerados por otros autores en artículos de revisión.

En pacientes con enfermedad no resecable, la supervivencia media es de 10 a 20 meses. Encontramos a 8 pacientes con enfermedad no resecable, fueron sacados de este estudio por no cumplir con los criterios de inclusión; un estudio posterior para valorar supervivencia global y las características específicas de esta población podrá ser realizado en el futuro.

Los pacientes con recurrencia después de tratamiento quirúrgico tienen enfermedad resecable en 26 – 30% de los casos; en 67% de los casos el hígado es el sitio de recurrencia, seguido del peritoneo. En el presente estudio, se encontró recurrencia en 25 pacientes (37.87%), 12 casos, que representan el 48% de los pacientes con recurrencia y 18% del total de pacientes estudiados fueron candidatos a una segundo procedimiento quirúrgico.

Análisis de factores pronósticos para la recurrencia y la supervivencia.

Se encontró al **tamaño de la lesión** como un factor pronóstico para la recurrencia de la enfermedad, sin embargo no lo es para la supervivencia global; esta variable pudo ser alterada dependiendo de si la medición se realizó con la pieza fijada o no. Su evaluación como factor pronóstico de supervivencia requerirá mayor estudio.

Prácticamente todos los estudios de TEGI han mostrado que el aumento en el **número de mitosis** se asocia con la disminución de la supervivencia de los pacientes. El análisis del número de mitosis mostró que en nuestra población este constituye un factor pronóstico para la recurrencia de la enfermedad pero no para la supervivencia global. Fue difícil comparar los casos debido a que se recurrió a diferente número de Campos a Seco Fuerte para su conteo (10, 40 o 50) y que solo se conto con esta información en 26 de los 66 pacientes; en algunos reportes de patología si se menciona el tamaño del tumor y el grupo de riesgo de la lesión, pero se omite el número de mitosis encontrado en el tumor.

Este punto podrá ser explorado nuevamente, con una mejor estandarización de los reportes de patología y medición de la variabilidad en el mismo observador y entre varios observadores.

En cuanto a la **localización primaria**, fue el único de los factores estudiados que mostró ser una herramienta pronóstica tanto para la recurrencia como para la supervivencia. Los tumores que surgen en el estómago están asociados a un mejor pronóstico que los de intestino delgado. El número de tumores encontrados en colon y mesenterio fueron insuficientes para ser utilizados en el análisis. No se pudo realizar un análisis por segmentos de intestino delgado, ya que en 5 de los 19 casos localizados en intestino delgado no se identificó el segmento específico en el que se encontraba la lesión.

El significado de los **márgenes** positivos no se encuentra bien definido; se sugieren que más que la medida del margen, lo realmente importante es la apreciación macroscópica del cirujano de haber dejado un borde libre. No se pudo valorar la longitud del margen, ya que no es un dato que este reportado en todos los casos. En nuestra población contamos con la información del **estatus de la cápsula (con ruptura o sin ruptura)** en 59 de los 66 pacientes. No constituyó un factor pronóstico de recurrencia o supervivencia.

En el caso de los Tumores del Estroma Gastrointestinal, probablemente más que un margen en centímetros debería considerarse únicamente la integridad de la cápsula al final de la extracción del tumor. Se requiere mayor estudio de este punto en particular.

Durante la selección de los casos para este estudio se identificó a un grupo de pacientes (que no pudo ser incluido en este estudio) sometidos a cirugía con intento de resección radical de la lesión, la resección no pudo ser completada por el tipo de estructuras involucradas, sin embargo fue necesario tomar una biopsia de la lesión para justificar el tratamiento posterior con Mesilato de Imatinib (la biopsia de las lesiones no podía

realizarse por endoscopia, dada la localización de las lesiones). Se realizó biopsia insicional, con la subsecuente violación de la cápsula tumoral. En la actualidad la recomendación es realizar las biopsias de este tipo de lesiones por trucut. Sería interesante realizar en el futuro un estudio de casos y controles en el que se incluyeran a estos pacientes y se les comparara con casos similares sometidos a biopsia por trucut; ese estudio podría ayudar a aclarar el papel de la ruptura de la cápsula de un TEGI como factor pronóstico de recurrencia y supervivencia.

El **grupo de riesgo** constituye un factor pronóstico para la recurrencia, sin embargo no lo es para la supervivencia. Para el análisis se tuvieron que fusionar los casos del grupo de muy bajo riesgo con el de bajo riesgo. El grupo de alto riesgo constituye el 27% de los casos tratados y el de bajo riesgo el 28%, esta distribución probablemente se debe a que muchos de los casos de alto riesgo no hayan sido incluidos en el estudio por no ser resecables al momento del diagnóstico y por lo tanto no cumplir con los criterios de inclusión requeridos.

Después de la resección primaria el grupo de alto riesgo tiene una supervivencia libre de recurrencia a 5 años de 96% para pacientes de bajo riesgo y 54% para los de riesgo intermedio y 20% para los de alto riesgo (Duensing, 2012), con una media de tiempo para la recurrencia de 19-25 meses. En el análisis realizado se encontró supervivencia libre de recurrencia actuarial a 5 años de 74, 69 y 38% para los grupos de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo respectivamente. La supervivencia libre de recurrencia en el grupo de bajo riesgo es menor en este reporte, sin embargo para el grupo de alto riesgo es ligeramente mayor.

El grupo de alto riesgo ha sido relacionado confiablemente con un mayor riesgo de recurrencia, sin embargo en los grupos de bajo y muy bajo riesgo no se discrimina el riesgo de recurrencia. No fue posible discriminar el riesgo de recurrencia entre los

tumores de muy bajo y bajo riesgo, ya que solo se contó con un caso clasificable como del muy bajo riesgo; se contó con un mayor número de casos de riesgo intermedio y fue posible obtener más datos sobre el comportamiento clínicos de estas lesiones. La discriminación del riesgo de recurrencia entre los grupos de muy bajo y bajo riesgo continúa siendo una cuestión por resolver con una muestra más amplia.

Un factor pronóstico negativos, descrito de manera aislada por Medina Franco y colaboradores fue el **género masculino**; en esta serie de casos el género no constituyó un factor pronóstico de recurrencia o supervivencia.

Respecto al **tipo de resección** realizada, DeMatteo y colaboradores en un reporte de casos de una sola institución encontraron mejor sobrevida en los pacientes sometidos a resecciones parciales (recurrencia de hasta 94% en las multiestructurales). No se encontró diferencia significativa en la recurrencia y la supervivencia entre los pacientes sometidos a resecciones no multiestructurales y multiestructurales; en dos de los casos de resecciones multiestructurales los pacientes murieron por complicaciones de la cirugía. La mayor parte de las resecciones multiestructurales se realizaron en tumores que tuvieron su origen en el intestino delgado (especialmente en duodeno).

Probablemente la menor supervivencia en el grupo de pacientes con resecciones multiestructurales obedezca a una naturaleza más agresiva del tumor. La necesidad de resecciones multiestructurales en la mayoría de las ocasiones se debe al gran tamaño del tumor, que por sí mismo es un factor de mal pronóstico. Por el momento, aunque el tipo de resección no es un factor pronóstico de recurrencia o supervivencia, si queda claro que los pacientes con necesidad de resecciones multiorgánicas deben ser referidos a un centro con experiencia, pues la morbimortalidad del abordaje resulta muy elevada

En un estudio posterior se podrían analizar algunas de las características del tumor observadas por TC y ultrasonido endoscópico como factores pronósticos de recurrencia y supervivencia. Son métodos de diagnóstico con los que contamos en el hospital y que se realizan de manera rutinaria en el abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha de TEGI; su estudio no constituiría un mayor gasto para el Instituto.

Aún no está claro si los **tipos de mutación** constituyen un factor pronóstico; no es un estudio que se realice de manera rutinaria y hasta el momento está reservado para los pacientes que muestran resistencia al tratamiento con Imatinib. La respuesta al tratamiento con Imatinib y las mutaciones específicas del receptor de tirosina cinasa como factores pronósticos de recurrencia y supervivencia están más allá de los alcances de este reporte. En el futuro será de gran importancia contar con análisis mutacional en el Hospital de Oncología, pero por el momento existen limitaciones para su empleo de manera rutinaria.

CONCLUSIONES

Los Tumores del Estroma Gastrointestinal son neoplasias en las que aún quedan varias incógnitas por resolver.

Este estudio de factores pronósticos para la recurrencia y la supervivencia es el más grande realizado hasta el momento en México.

La supervivencia libre de recurrencia a años fue de 61%, con tiempo medio hasta la recurrencia de 45 meses; La supervivencia global a 5 años fue de 82% con una supervivencia media de 60 meses.

La localización del tumor, el tamaño, el número de mitosis, el grupo de riesgo y el tratamiento adyuvante con Imatinib mostraron una diferencia estadísticamente significativa en el análisis como factores pronósticos de recurrencia de la enfermedad. La localización de la lesión fue el único factor que mostró significancia estadística como factor pronóstico de supervivencia.

Las resecciones multiestruturales no son un factor pronóstico de recurrencia o supervivencia, pero los pacientes con necesidad de resecciones multiorgánicas deben ser referidos a un centro con experiencia, pues la morbimortalidad del abordaje resulta muy elevada.

El diagnóstico temprano y la resección radical de la lesión primaria constituyen el tratamiento estándar para la curación.

BIBLIOGRAFIA

1. *Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT):gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. . Kindblom, LG. Remotti, HE. Aldenborg, F et al.* 1998, J Pathol 1998, pp. 152(5):1259–69.
2. *Gain of function of c-KIT in human gastrointestinal stromal tumors. Hirota, S. Isosaki K. Moriyama, Y. Hashimoto, K. Nishida, T. Ishiguro, S et al.* 1998, Science, pp. 279: 577 - 580.
3. *Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. Mazur, MT. Clark, HB.* 1983, Am J Surg Pathol, pp. 7: 507-519.
4. *Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor. Pandurengan, R. Dumont A et al.* 2010, Annals of Oncology 21, pp. 2107-2111.
5. *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practical Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Casali, PG. Blay JY.* 2010, Annals of Oncology 21 (Supplement 5), pp. 98-102.
6. *Disappearance of Racial Disparities in Gastrointestinal Stromal Tumor Outcomes. Cheung, M et al.* 2009, J Am Coll Surg , pp. 209:7–16.
7. *Inherited Predisposition to Gastrointestinal Stromal Tumor. Agarwal, R et al.* 2009, Hematol Oncol Clin N Am , pp. 23, 1–13.
8. *Gastrointestinal Stromal Tumor Surgery and Adjuvant Therapy. Grignol, V et al.* 2011, Surg Clin N Am 91 , pp. 1079–1087.
9. *Multiple non-metastatic gastrointestinal stromal tumors. Differential features. Díaz-Delgado, M et al.* 2010, REV ESP ENFERM DIG , pp. 102, 489-497.
10. *Contemporary Pathology of Gastrointestinal Stromal Tumors. Liegl, B et al.* 2009 , Hematol Oncol Clin N Am, pp. 23, 49 - 68.
11. *Optimizing Diagnosis, Staging, and Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. Gutiérrez, J at al.* 2007, J Am Coll Surg, pp. 205, 479 - 91.
12. *Lineamientos actualizados en el abordaje de tumores de lestroma gastrointestinal (GIST) en México. Alvarado-Cabrero, I et al.* 2008, Gaceta Mexicana de Oncología, pp. Volumen 7, Suplemento 1, 1-18.

13. *Small Bowel Resection for Gastrointestinal Stromal Tumor*. **Swallow, C.** 2007, Operative Techniques in General Surgery, pp. 19-29.
14. *Tumores estromales del tracto gastrointestinal. Aspectos anatomopatológicos, estado actual*. **Alvarado-Cabrero, I et al.** 2008, Cirujano General, pp. 30, 11-16.
15. *Surgical treatment and prognostic analysis for gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the small intestine: before the era of imatinib mesylate* . **Ting-Jung, W et al.** 2006, BMC Gastroenterology, p. 6:29.
16. *Hepatic Resection for Gastrointestinal Stromal Tumor Liver Metastases*. **Zalinsky, S. Palavecino, M. Abdalla, E.** 2009, Hematol Oncol Clin N Am 23 , pp. 115-127.
17. *Management of Gastrointestinal Stromal Tumors in the Imatinib Era: SElected Case Study*. **Benjamin, R. Blanke, C et al.** 2006, The Oncologist , pp. 11: 9-20.
18. *Gastrointestinal stromal tumours: CT findings*. **Ulusan, S et al.** 2008, The British Journal of Radiology, , pp. 81, 618–623.
19. *Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases*. **Lasota, J at al.** 2008, Modern Pathology, pp. 21, 476–484.
20. *Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour:a retrospective analysis*. **Gold, J et al.** 2009, Lancet Oncol, pp. 10: 1045-52.
21. *Gene expression signatures and response to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumor*. **Rink, L et al.** 2009, Mol Cancer Ther, pp. 8:2172-2182.
22. *FDG-PET to Measure Response to Targeted Therapy: The Example of Gastrointestinal Stromal Tumor and Imatinib Mesylate*. **Van den Abbeele, A. Mehmet, E.** 2008, PET Clin 3 , pp. 77–87.
23. *Predictors of outcome in patients with recurrent gastrointestinal stromal tumors*. **Deneve, J et al.** 2011, American College of Surgeons, pp. S131-S132.
24. *Tumores estromales gastrointestinales: diagnóstico y tratamiento*. **Acín-Gándara, D et al.** 2012, Cirugía y Cirujanos, pp. 80:44-51.
25. *Diagnostic and prognostic markers for gastrointestinal stromal tumors in Norway*. **Steigen, S et al.** 2008, Modern Pathology, pp. 21, 46-53.
26. *Management of Gastrointestinal Stromal Tumors*. **Hueman, M et al.** 2008, Surg Clin N Am , pp. 88, 599-614.
27. *Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors:A Consensus Approach*. **Fletcher, C et al.** 2002, Human Pathology, pp. Volume 33, No. 5, 459-465.

28. *Laparoscopic Management and Longterm Outcomes of Gastrointestinal Stromal Tumors.* **Tabrizian, P et al.** 2009, J Am Coll Surg, pp. 208, 80-86.
29. *Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial .* **Blesius, A et al.** 2011, BMC Cancer , p. 11: 72.
30. *Meeting abstract.GIST in a reference cancer center in México.* **López-Basave, H et al.** 2007, BMC Cancer, p. 7 (Suppl 1):A51.
31. *Phase II Trial of Neoadjuvant/ adjuvant Imatinib Mesylate (IM) for Advanced Primary and Metastatic/ Recurrent Operable Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) – early results of RTOG 0132 .* **Eisenberg, B. Harris, J.** 2009. January 1; 99 (1), J Surg Oncol, pp. 42-47.
32. *Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation.* **Wilson, J. Connock, M. Song, F et al.** 2005, Health Technology Assessment , p. Vol 9 No 25.
33. *The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists.* **Monges, G et al.** 2010, Bulletin du Cancer Volume 97 No 3, pp. 16-22.
34. *Imaging of Gastrointestinal Stromal Tumors ans Assessment of Benefit from Systemic Therapy.* **Boonsirikamchai, P. Podoloff, D et al.** 2009, Hematol Oncol Clin N Am 23 , pp. 35-48.
35. *Editorial. Closing in on accurate risk prediction and disease management for patients with operable GIST.* **Duensing, A.** 2012, Lancet Vol 13, Marzo, pp. 220-221.
36. *Tumor size is a major determinant of recurrence in patients with resectable gastrointestinal stromal tumor.* **Kai-Hsi, Hsu et al.** 2007, The American Journal of Surgery, pp. 194, 148–152.
37. *We Should Desist Using RECIST, at Least in GIST.* **Benjamin, R et al.** 2007, Journal of Clinical Oncology, pp. 1760-64.
38. *Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients?* **Mussi, C et al.** 2010, Annals of Oncology , pp. 21: 403-408.
39. *Placebo-Controlled Randomized Trial of Adjuvant Imatinib Mesylate Following the Resection of Localized, PrimaryGastrointestinal Stromal Tumor (GIST).* **DeMatteo, R et al.** 2009, Lancet, pp. March 28; 373(9669): 1097–1104.
40. *Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumours (GIST).* **Nilsson, B et al.** 2007, British Journal of Cancer , pp. 96, 1656 – 1658.

41. *Approval Summary: Imatinib Mesylate in the Adjuvant Treatment of Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors.* **Cohen, M et al.** 2010, *The Oncologist*, pp. 15:300–307.
42. *Treatment of patients with advanced gastrointestinal stromal tumor of small bowel: Implications of imatinib mesylate.* **Chun-Nan, Y et al.** 2006, *World Journal of Gastroenterology*, pp. 12(23): 3760-3765.
43. *Laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach.* **Nakamori, M et al.** 2008, *The American Journal of Surgery* , pp. 196, 425–429.
44. *Minimally Invasive Resection of Gastrointestinal Stromal Tumors.* **Dholakia, C et al.** 2008, *Surg Clin N Am* , pp. 88, 1009–1018.
45. *Tumores del estroma gastrointestinal. Análisis de factores pronósticos en un grupo de pacientes mexicanos.* **Medina-Franco, H et al.** 2009, *Gac Méd Méx* , pp. 146, 2, 91-96.
46. *Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors.* **Demetri, G et al.** 2002, *N Engl J Med* , pp. 347(7):472-480.
47. *Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: Intergroup S0033 early results.* **Benjamin, R.** 2002, *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology*, p. 22 [abstract 3271].
48. *Imatinib treatment of metastatic GIST: don't stop (believing).* **Heinrich, M et al.** 2010, *The Lancet*, pp. DOI:10.1016/S1470-.
49. *New Therapeutic Approaches for Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors.* **Somaiah, N et al.** 2009, *Hematol Oncol Clin N Am* , pp. 23, 139–150.
50. *Molecular Target Modulation, Imaging, and Clinical Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumor Patients Treated with Sunitinib Malate after Imatinib Failure .* **Demetri, G et al.** 2009, *Clin Cancer Res* , pp. 15(18),5902-5909.
51. *Multidisciplinary Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors.* **Kingham, TP et al.** 2009, *Surg Clin N Am* , pp. 89, 217-233.
52. *Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival.;* **DeMatteo, R et al.** 2000, *Ann Surg*, pp. 231(1):51–8.
53. *Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene.* **Nishida, T. Hirota, S. Taniguchi, M et al.** 1998, *Nat Genet* , pp. 19(4):323–4.
54. *The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma.* **Carney, JA. Sheps, SG. Go, VL et al.** 1977, *N Engl J Med*, pp. 296(26):1517–8.
55. *Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad.* **Carney, JA. Stratakis, CA.** 2002, *Am J Med Genet* 2002, pp. 108(2): 132-9.

56. *Gene expression in gastrointestinal stroma tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site.* **Antonescu, CR. Viale, A. Sarran, L.** 2004, Clin Cancer Res, pp. 10: 3232-3290.

57. *CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings .* **Choi, H. Charnsangavej, C. De Castro Faria, S et al.** 2004, AJR Am J Roentgenol, pp. 183(6):1619–28.

58. *Continuous vs intermittent imatinib treatment in advanced GIST after one year: a prospective[abstract]. .* **Blay, JY et al.** 2004, Proc Am Soc Clin Oncol , p. 23:Abstract 9006.