



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

TITULO DE LA TESIS

“SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON TUMORES DEL ESTROMA
GASTROINTESTINAL LOCORREGIONALMENTE AVANZADO TRATADOS CON
TERAPIA BLANCO PREOPERATORIA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO
XXI”

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA

DRA. CAROLINA ALEJANDRA BELTRÁN ALVARADO

Médico residente de tercer año de Cirugía Oncológica. UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Dirección Cuauhtémoc 330 Col Doctores C.P. 06725 Tel (0155) 57618075 Ext. 22669 o 5530601511, Correo electrónico: albedra212@gmail.com

ASESOR DE TESIS

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN

Director General de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Dirección Cuauhtémoc 330 Col Doctores C.P. 06725 Tel (0155) 56276900 Ext. 22680 Correo electrónico: rafael.medrano66@prodigy.com

DRA. MARISOL LUNA CASTILLO

Médico Adscrito al Servicio de Tumores de Tubo Digestivo Alto, Sarcomas de Tejidos Blandos y Primario No Conocido. UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Dirección Cuauhtémoc 330 Col Doctores C.P. 06725 Tel (0155) 57618075 Ext. 22669 o 5537066005 Correo electrónico: marylusol@hotmail.com

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3602**.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 057**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 022 2017082**

FECHA **Martes, 08 de febrero de 2022**

Mtro. Rafael Medrano Guzman

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL LOCORREGIONALMENTE AVANZADO TRATADOS CON TERAPIA BLANCO PREOPERATORIA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3602-005

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Mtro. Rafael Medrano Guzman
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

Impresión

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

“SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON TUMORES DEL ESTROMA
GASTROINTESTINAL LOCORREGIONALMENTE AVANZADO TRATADOS CON
TERAPIA BLANCO PREOPERATORIA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO
XXI”

Dr. Rafael Medrano Guzmán

Asesor clínico y metodológico médico. Director General de la UMAE Hospital de
Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dra. Marisol Luna Castillo

Asesor clínico y metodológico médico. Médico Adscrito al Servicio de Tumores de Tubo
Digestivo Alto, Sarcomas de Tejidos Blandos y Primario No Conocido. UMAE Hospital de
Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dr Odilón Félix Quijano Castro

Director de Educación e Investigación en Salud. UMAE Hospital de Oncología Centro
Médico Nacional Siglo XXI.

Dra Patricia Pérez Martínez

Jefa de División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dra Carolina Alejandra Beltrán Alvarado

Residente de Tercer Año de Cirugía Oncológica
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

ÍNDICE:

Resumen.....	5
Antecedentes Generales.....	6
Epidemiología.....	6
Etiología, histología y biología molecular.....	6
Presentación clínica.....	8
Diagnóstico.....	9
Tratamiento.....	10
Antecedentes Específicos.....	14
Justificación.....	17
Planteamiento del problema.....	18
Pregunta de investigación.....	19
Objetivos.....	19
Objetivo General.....	19
Objetivo Secundario.....	19
Materiales y métodos.....	19
Diseño del estudio.....	19
Universo de trabajo.....	19
Diseño y tamaño de la muestra.....	20
Criterios de inclusión.....	20
Criterios de exclusión.....	20
Criterios de eliminación.....	20
Definición de variables.....	21
Aspectos Éticos.....	26
Conflicto de intereses.....	27
Recursos Humanos y Físicos.....	27
Factibilidad.....	28
Resultados.....	29
Discusión.....	38
Conclusiones.....	41
Bibliografía.....	42
Anexos.....	45
Hoja de recolección de datos.....	48

RESUMEN

TÍTULO: “SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL LOCALREGIONALMENTE AVANZADO TRATADOS CON TERAPIA BLANCO PREOPERATORIA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI”

Los GIST son las neoplasias no epiteliales más comunes que afectan el tracto gastrointestinal, sin embargo constituyen solo el 1% de los cánceres gastrointestinales primarios. Los GIST presentan una mayor tasa de incidencia en hombres. En cuanto a su localización, el sitio más frecuente es el estómago (60–70%). Los GIST pueden metastatizar al hígado por diseminación hematógica y rara vez se disemina a los ganglios linfáticos regionales u otros órganos extraabdominales.

El tratamiento del GIST primario localizado es la resección completa con márgenes microscópicos libres, R0, con pseudocápsula intacta. La resección completa del tumor es el principal predictor de la supervivencia del paciente postoperatorio.

La terapia preoperatoria en pacientes con enfermedad local regionalmente avanzada ayuda a disminuir el grado de resección (evitando resecciones multiviscerales) y la morbilidad quirúrgica, reduciendo el tamaño del tumor y el riesgo de ruptura tumoral intraoperatoria. También se ha observado que aumenta la tasa libre de progresión de la enfermedad y la supervivencia global.

En el presente estudio se incluyeron un total de 5 pacientes, de los cuales 3 fueron hombres y 2 mujeres. La edad promedio de los pacientes fue de 67 años. La localización del tumor más frecuente, fue a nivel gástrico 60%, mientras que las demás localizaciones fue a nivel de recto y en intestino delgado, cada uno con 20% respectivamente. Lográndose la resección completa R0 en todos los pacientes.

En este estudio se observó que sí impacta en las curvas de supervivencia y el periodo libre de progresión, con una supervivencia global del 100% a 5 años, y una supervivencia libre de progresión de 80%, sin embargo se requiere continuar con protocolos que incluyan a un mayor número de pacientes para establecer pautas de tratamiento estandarizado.

ANTECEDENTES GENERALES

Epidemiología

Los tumores mesenquimales que derivan del estroma gastrointestinal se denominan GIST (Gastro Intestinal Stromal Tumor) por sus siglas en inglés, termino adoptado desde los años 80. Los GIST son las neoplasias no epiteliales más comunes que afectan el tracto gastrointestinal, sin embargo constituyen solo el 1% de los cánceres gastrointestinales primarios. Un análisis de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) en el 2015, identificó a los GIST con una incidencia de 0.68 por 100.000 habitantes. En Europa se ha estimado su incidencia entre 1 y 1.5 casos por 100.000 habitantes-año (1).

En una revisión sistematizada realizada en México se menciona que la incidencia de los GIST es mayor a la reportada en Estados Unidos y Canadá, con una edad promedio para el diagnóstico menor, y con características similares reportados por estudios y series europeas (2).

Los GIST aparecen predominantemente en personas de mediana edad, entre 40 y 80 años, rara vez en personas menores de 40 años. Con una edad media al momento del diagnóstico de 63 años (3). La incidencia en niños es rara.

Etiología, histopatología y biología molecular

En el año 1983, Mazul y Clark definieron las características morfológicas de los GIST y los diferenciaron del resto de tumores mesenquimales.

Kindblom y asociados en 1998 encontraron que estos tumores en realidad se originan de las células intersticiales de Cajal (4).

De acuerdo con la ubicación de sus células de origen, los GIST que surgen en el tracto gastrointestinal se encuentran típicamente en una ubicación subepitelial. A medida que crecen, los tumores más grandes pueden causar una ulcera epitelial.

La morfología celular de los GIST varía desde una forma predominantemente en forma de huso hasta un epiteliode. Histológicamente, existen 3 tipos morfológicos: células fusiformes (70%), células epitelioides (20%) y tipo mixto (10%).

El diagnóstico patológico de un GIST está determinado por su morfología e inmunohistoquímica. El más importante es KIT (CD117), un inhibidor de tirosincinasa, una proteína transmembrana que estimula la proliferación celular e inhibe la apoptosis. Se presenta en casi 95% de los GIST. La expresión de CD117 puede ayudar a distinguir los GIST de otros tumores mesenquimales gastrointestinales, ya que no se expresa en el músculo liso ni en tumores neurales (tabla 1). Se puede usar la expresión de DOG1 como marcador alternativo para el diagnóstico de GIST, ya que éste se presenta positivos en el 98%, incluso aún en los CD117 negativos (5). La expresión de CD34 también se presenta entre 40% y 82% de los GIST, usada también como marcador diagnóstico.

Aproximadamente el 80% de los GIST tienen mutaciones en el gen KIT (c-KIT), un protooncogén que codifica el receptor de membrana KIT. Durante la señalización celular normal, KIT se une a su ligando, conocido como “factor de la célula troncal”, y se activa la porción TQ del receptor. El efecto de la activación de KIT inducida por su ligando es la proliferación y la supervivencia celular. La mutación en el gen KIT, provoca una activación descontrolada de KIT, independientemente de su ligando. Mientras, un subconjunto de GIST que carecen de mutaciones KIT tienen mutaciones activadoras en el receptor relacionado tirosincinasa, conocido como PDGFRA (factor de crecimiento derivado de plaquetas). También se ha encontrado que un 10-15% de GIST no presenta ninguna de estas dos mutaciones. Este tercer subtipo también se asocia a una activación descontrolada de KIT, a pesar de no detectarse mutación, y se denomina GIST salvaje. Esta clasificación molecular de los GIST tiene implicaciones clínicas y biológicas, especialmente a las respuesta al tratamiento con terapia blanco.

Las variantes en la mutación del gen KIT, no han sido incorporadas en ninguna clasificación de riesgo en la actualidad, por ejemplo los GIST con mutación PDGFR D842V son generalmente asociado con un buen pronóstico y resistencia al imatinib(1).

De acuerdo al tamaño y al índice mitótico, se clasificó en cuatro grupos de riesgo (tabla 2). Una tasa mitótica > 5/10 HPF es un predictor del comportamiento agresivo de las células. La tasa mitótica es una medida de la proliferación de células tumorales que indica la tasa de crecimiento del tumor. El índice mitótico se puede considerar como la variable única más importante en el pronóstico del GIST.

La tasa mitótica, el tamaño del tumor y sitio de origen del tumor, son las variables importantes ampliamente aceptadas para predecir el comportamiento biológico de los GIST. Los GIST gástricos tienen un mejor pronóstico que los GIST intestinales o rectales. La ruptura del tumor es un factor pronóstico adverso adicional.

Para la estadificación, se ocupa el sistema estadísticos de tumores, ganglios y metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer (tabla 3).

Presentación clínica

Los GIST presentan una mayor tasa de incidencia en hombres, y de raza negra (6). En cuanto a su localización, el sitio más frecuente es el estómago (60–70%), seguido del intestino delgado (20–30%), duodeno (4-5%), recto (4-5%), colon (<2%) y esófago (<1%). Rara vez se encuentra en el peritoneo, mesenterio y epiplón (7).

Los sitios más comunes de metástasis son al hígado (28%), principalmente por diseminación hematógena, y al mesenterio y epiplón (30%) Con menos frecuencia, los tumores harán metástasis al pulmón (7%), tejidos subcutáneos (4,7%) o hueso (2.3%) (8). Rara vez se disemina a los ganglios linfáticos regionales.

Los GIST pueden permanecer asintomáticos, especialmente cuando son pequeños. Estos tumores por lo regular se encuentran de forma incidental en tomografías computarizadas, durante endoscopias o durante los procedimientos quirúrgicos por otras manifestaciones.

Los síntomas de los GIST no son específicos y dependen de la localización, el tamaño y la presencia o ausencia de metástasis. El síntoma más frecuente es la hemorragia gastrointestinal, macroscópica o en forma de sangre oculta en heces, que aparece en aproximadamente 50% de los pacientes, seguido de dolor abdominal (20–50%) y obstrucción gastrointestinal (10–30%). Otros síntomas incluyen disfagia, náusea, vómito, distensión abdominal, saciedad temprana, presencia de una masa palpable, ictericia obstructiva, fiebre o hemorragia de la cavidad peritoneal por ruptura tumoral.

Los GIST que se encuentran a nivel gástrico pueden conducir a disfagia, mientras que los tumores localizados en el píloro pueden presentar datos de obstrucción intestinal. Cuando el GIST se asocia a síndromes hereditarios, como la neurofibromatosis tipo I o el síndrome de Carney, aparecerán también otras manifestaciones específicas, como

hiperpigmentación cutáneo-mucosa y paragangliomas multicéntricos, respectivamente. Al contrario que otros tumores digestivos, no es frecuente la pérdida de peso (7).

Diagnóstico

El diagnóstico debe incluir una historia clínica detallada y examen físico completo, seguido de estudios de imagen para evaluar la extensión del tumor primario y evaluar la presencia de enfermedad metastásica.

La endoscopia se puede usar como la primera prueba diagnóstica en los pacientes que presenten una hemorragia gastrointestinal. Por endoscopia, al ser lesiones subepiteliales, se observa una protrusión sutil y lisa, de base amplia, con una mucosa normal, aunque ocasionalmente hay una ulceración central (imagen 1). Las biopsias por endoscopia tienen poca utilidad dada la superficialidad de las muestras y la localización del tumor. Se desaconsejan la biopsia abierta intraabdominal debido al riesgo de diseminación tumoral, a menos que existan lesiones hepáticas múltiples (5).

A pesar de que el USG abdominal no es el estudio principal de diagnóstico, es útil si el tumor es mayor de 5 cm. Sin embargo, muchos factores afectan la fiabilidad como la modalidad, la presencia de necrosis, ulceración, aire en el intestino y la experiencia del operador.

El USG endoscópico, permite valorar características como el tamaño, la localización y criterios de benignidad/ malignidad de la lesión, lo que facilita la toma de decisiones en el tratamiento de los pacientes.

La tomografía de abdomen y pelvis es el estudio inicial para el diagnóstico, estadificación, seguimiento y evaluación de la respuesta del tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (imagen 2), se identifican como tumores grandes (5 cm), bien delimitados, heterogéneos, exofíticos o con componente polipoideo intraluminal. En la porción tumoral central pueden existir áreas de menor atenuación secundarias a necrosis, hemorragia y degeneración quística; las calcificaciones son inusuales. Mientras que el contraste oral permite identificar las masas intraluminales (7).

Además, la tomografía permite evaluar, mediante los criterios de Choi, la respuesta a la terapia blanco en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal como, respuesta

completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad (9) (tabla 4). Se requieren de una evaluación tomográfica con los criterios de Choi en intervalos de al menos 6 meses. Las lesiones nuevas deben considerarse siempre progresión de la enfermedad. En los estudios tomográficos de seguimiento un incremento en la densidad \geq 15% se considera enfermedad estable (10).

La resonancia magnética, es útil en los GIST que son de gran tamaño y exofíticos para establecer su localización y relación con órganos vecinos. Se indica principalmente con los GIST anorrectales(1).

El PET mejora la precisión diagnóstica de las metástasis y el seguimiento de la respuesta clínica de los GIST al tratamiento farmacológico. El PET es capaz de detectar lesiones tumorales de hasta 1 cm, metástasis epiploicas que pasan desapercibidas en la TAC y ayuda a identificar áreas de necrosis. Además, los cambios en la imagen funcional de la PET preceden a los cambios morfológicos de la TAC y son detectables a la primera semana de tratamiento.

Tratamiento

Manejo locorregional

El tratamiento del GIST primario localizado es la resección completa con márgenes microscópicos libres, R0, con pseudocápsula intacta. En el caso de intestino y estómago el tratamiento es una resección segmentaria. En esófago, duodeno y recto, se debe realizar una resección más amplia. Si la lesión se adhiere a órganos vecinos, se debe realizar la resección en bloque.

La resección completa del tumor es el principal predictor de la supervivencia del paciente postoperatorio (11). Las resecciones laparoscópicas se asocian con menor pérdida sanguínea transoperatoria, recuperación de la función intestinal de forma más temprana, reanudación temprana de la dieta y una estancia hospitalaria más corta. Sin embargo, la laparoscopia es difícil de realizar en GIST de gran tamaño por el mayor riesgo de ruptura tumoral y la siembra peritoneal consiguiente, que puede provocar progresión de la enfermedad, recurrencia y disminución de la supervivencia. Por lo que sólo se recomienda para GIST menores de 5 cm y localizados en el estómago e intestino delgado.

Aunque no está incluido en el sistema de estadificación TNM, la ruptura del tumor y la resección incompleta también son factores de riesgo independientes que afectan negativamente la supervivencia libre de enfermedad.

No es necesaria la linfadenectomía puesto que sólo de manera excepcional metastatizan a ganglios linfáticos.

La resección quirúrgica con márgenes microscópicamente libres (R0) está relacionado con una tasa de supervivencia global a 5 años de alrededor del 60% (12).

Actualmente se cuenta con tres principales fármacos para el tratamiento del GIST de forma adyuvante, siendo de primera línea el mesilato de imatinib, un inhibidor selectivo de la familia de enzimas tirosincinasas aprobado por la Food and Drug Administration en 2002 (2).

El imatinib (Gleevec), el fármaco prototipo, fue aprobado originalmente para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC), un trastorno en el cual una tirosina quinasa aberrante resulta de un reordenamiento molecular.

Posteriormente se hizo evidente que la terapia dirigida molecularmente con imatinib indujo también un beneficio clínico dramático, rápido y sostenido en los GIST. Estos agentes bloquean la señalización a través de KIT o PDGFRA. Se han identificado otros inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) que bloquean varios objetivos de la tirosina quinasa, incluido el KIT (denominado TKI multitargeted) (13).

El objetivo de la terapia adyuvante es controlar las micrometástasis remanentes que puede quedar incluso después de una cirugía radical, por lo tanto suprimir la recurrencia y mejorar la supervivencia en comparación con el de la cirugía solamente (14).

Desde el 2008, el imatinib se ha indicado como terapia adyuvante después de la resección quirúrgica con una reducción significativa en la recurrencia local (15). El tratamiento adyuvante con imatinib durante 3 años se asoció con mayores tasas de supervivencia libre de enfermedad, por lo que se considera el tratamiento estándar para pacientes con un riesgo significativo de recaída(1).

El beneficio de dar imatinib de forma adyuvante puede variar de acuerdo con el tipo de mutación, siendo mejor en pacientes con mutaciones de tipo delección en el axon 11.

La biopsia y el análisis mutacional se recomiendan para confirmar el diagnóstico histológico, y poder excluir genotipos, por ejemplo, mutaciones de PDGFRA D842V que son resistentes al tratamiento estándar con imatinib, y proponer la dosis de 800 mg de imatinib para mutaciones menos sensibles como la mutación en el exon 9.

El imatinib generalmente se tolera bien, la mayoría de los efectos secundarios son inferiores al grado 2, y la mayoría de los pacientes pueden continuar el tratamiento sin interrupción. Los efectos secundarios más comunes son retención de líquidos, diarrea, náuseas, fatiga, calambres, dolor abdominal y rash. También puede aparecer anemia leve, sobretodo con el uso crónico o dosis más altas. La neutropenia es rara.

En caso de resistencia se usa la dosis máxima del fármaco, de persistir la misma, se opta por el malato de sunitinib, el cual actúa con mayor selectividad para el receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR1-3). Por último como tercera línea de tratamiento, se opta por el regorafenib, un inhibidor de receptores dependientes de tirosinasa, incluyendo los angiogénicos (VEGFR1-3, TIE2), oncogénicos (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), PDGFR y FGFR.

Enfermedad avanzada o con metástasis

Antes del año 2000, no se conocía una terapia efectiva para los GIST no resecables o metastásicos. Actualmente el imatinib es el tratamiento estándar para pacientes con enfermedad locorregionalmente avanzada que no son candidatos a cirugía de forma inicial y a enfermedad metastásica (16).

Tras la introducción del imatinib, la mediana de supervivencia de los pacientes con GIST avanzado, aumentó de un promedio de 18 a 57 meses en un ensayo de fase II, con un seguimiento de más de 5 años (17).

La dosis estándar de imatinib, es de 400 mg al día. Sin embargo, los pacientes con tumores que presentan la mutación KIT en el exon 9 tienen significativamente mejor supervivencia libre de progresión en una dosis más alta, 800 mg al día, que por lo tanto se mantiene como tratamiento estándar en este subgrupo. Existe otro subgrupo de

paciente, que presentan una mutación en PDGFRA D842V y que son resistentes al tratamiento con imatinib.

En el contexto metastásico, el tratamiento con imatinib debe ser de forma continua, ya que la interrupción del tratamiento es generalmente seguido de una progresión tumoral, sobretodo cuando las lesiones han sido previamente tratadas con cirugía.

En el caso de progresión tumoral, en tratamiento con 400 mg de imatinib, una opción puede ser aumentar la dosis a 800 mg diarios, con la excepción de mutaciones resistentes. Si existe progresión confirmada, resistencia o intolerancia al imatinib, el tratamiento estándar de segunda línea es el sunitinib. La dosis diaria (37.5mg) es efectiva y bien tolerada.

La resistencia a sunitinib comparte mecanismos patogénicos similares a los identificados en la falla de imatinib, con la adquisición de mutaciones secundarias después de una respuesta inicial extendida al fármaco.

El regorafenib, es un TKI activo por vía oral que es estructuralmente similar al sorafenib y se dirige a una variedad de quinasas que incluyen KIT, PDGFR y VEGFR. En febrero de 2013, la FDA aprobó el regorafenib para el tratamiento del GIST metastásico o irresecable que ya no responde al imatinib y sunitinib, considerándose la terapia estándar de tercera línea.

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Uso de terapia blanco de forma preoperatoria en pacientes con GIST locorregionalmente avanzado

Los GIST localmente avanzados se pueden definir por el tamaño, la necesidad de realizar resecciones multiviscerales, la proximidad anatómica con los vasos principales y por el riesgo de ruptura tumoral intraoperatoria.

De acuerdo a las guías de la NCCN del 2019 (18), la cirugía en estadios avanzados puede estar indicada en caso de progresión limitada de la enfermedad refractaria a imatinib, en tumores localmente avanzados o no resecables previamente después de una respuesta favorable al imatinib preoperatorio y para manejo de hemorragias u obstrucciones sintomáticas.

La terapia neoadyuvante para pacientes con GIST localmente avanzados, ayuda a disminuir el grado de resección (evitando resecciones multiviscerales) y la morbilidad quirúrgica reduciendo el tamaño del tumor, preservando en ocasiones la estructura y la función del órgano afectado. También disminuye el riesgo de ruptura tumoral intraoperatoria (evitando un menor riesgo de diseminación tumoral), y además, reduce el sangrado y las complicaciones postoperatorias. Esta estrategia es especialmente útil en localizaciones donde la resección puede causar una morbilidad significativa o pérdida funcional, como en recto, esófago o duodeno (19).

Aunque existen tres líneas de tratamiento farmacológico, sólo el imatinib ha sido evaluado en estudios previos para el manejo neoadyuvante.

Comparando el uso de imatinib con la quimioterapia convencional, se ha observado mejoría en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general con el uso de imatinib. En un estudio de New England del 2002, se estudio la eficacia y seguridad del uso de imatinib en GIST avanzados, reportando la supervivencia general estimada a un año para todos los pacientes en el 88%(20). Además el imatinib es altamente efectivo para retrasar la progresión y prolongar la vida en pacientes con GIST metastásico.

En otro estudio Europeo (21), se valoró la supervivencia libre de progresión en paciente con GIST avanzado que recibieron imatinib de forma preoperatoria con intención de

citorreducción. A pesar de que fueron poca cantidad de pacientes, se encontró reducción tumoral del 34%, y un paciente con respuesta radiológica completa, después de 9 meses de tratamiento con imatinib. En todos los casos se obtuvo una mejora del procedimiento quirúrgico planificado originalmente: 3 pacientes inicialmente considerados irresecables se sometieron a cirugía completa, 7 pacientes con indicación inicial para cirugía extensa fueron operados de manera más conservadora; 4 pacientes inicialmente considerados de alto riesgo perioperatorio fueron sometidos a cirugía segura.

En una base de datos de diez centros en distintos países de Europa, se incluyeron a 161 pacientes con GIST localmente avanzado que recibieron terapia blanco preoperatoria, reportando un periodo libre de enfermedad a 5 años, del 65% y una supervivencia global media de 104 meses, con resección R0 del 83%(19).

En el 2020, en un estudio retrospectivo chino (22), que incluyó a 18 pacientes con GIST localmente avanzados con uso de imatinib preoperatorio, se reportó una sobrevida libre de progresión a 2 años y a 5 años del 92% y 60%, respectivamente, con una supervivencia específica por cáncer total a 5 años fue del 92%.

A pesar de que se recomienda el uso de imatinib como terapia neoadyuvante para pacientes con GIST localmente avanzados, se tiene poco claro la duración óptima, a menudo se administra durante 6 a 12 meses para permitir una reducción máxima del tumor (23).

En un estudio prospectivo publicado en Taiwan (24) concluyó que la duración óptima del uso de imatinib neoadyuvante antes de la intervención quirúrgica es en promedio de 6.1 meses. Existen discrepancias de acuerdo al estudio revisado, ya que otro artículo de revisión japonés del 2018, propone que la duración óptima del tratamiento con imatinib neoadyuvante es de 3 a 6 meses (25).

Tampoco se ha estandarizado la dosis de imatinib para pacientes con GIST avanzados, sin embargo se encontró en un ensayo aleatorizado que casi el 50% de los pacientes con GIST avanzado que fueron tratados con imatinib sobrevivieron durante más de 5 años, independientemente de una dosis inicial de 400 o 600 mg / día(17).

Existen datos limitados sobre cuándo detener el tratamiento con imatinib antes de la cirugía. Sin embargo, se puede detener de forma segura unos días o incluso un día antes de la cirugía y puede reanudarse rápidamente cuando el paciente se recupera de la cirugía(1).

Generalmente el imatinib se continúa de forma neoadyuvante hasta la cirugía y se debe reanudar después de la cirugía para completar 3 años de tratamiento cuando el riesgo de recurrencia es sustancial (23).

JUSTIFICACION

El imatinib es el tratamiento clave para la terapia de primera línea en pacientes con metástasis o datos de recurrencia. El tratamiento preoperatorio con imatinib puede mejorar la tasa de resección completa R0 además de prolongar la supervivencia global.

En un estudio prospectivo de fase II (26), se evaluó el uso del imatinib de forma neoadyuvante, se incluyeron 63 paciente con GIST, incluyendo GIST primario ≥ 5 cm o recurrente o metastásico ≥ 2 cm, recibió imatinib preoperatorio (600 mg / día por 8–12 semanas). Además, todos los pacientes recibieron imatinib adyuvante durante 2 años después de cirugía. Con una mediana de seguimiento de 5.1 años. La tasa libre de progresión de la enfermedad en este estudio, a 5 años fue de 57% y la supervivencia global fue del 77%.

Otro estudio japonés, prospectivo fase II (27), 42 pacientes se sometieron a resección R0 después de la finalización de al menos 6 meses de tratamiento con imatinib neoadyuvante, de los cuales 38 pacientes (95%) continuó con imatinib al menos durante el primer año después de cirugía. En la mediana de seguimiento de 32 meses, a los 2 años la tasa de supervivencia global fue del 98%, mientras que la tasa de supervivencia libre de enfermedad de 2 años fue del 89%.

Si bien los resultados de varios estudios prospectivos han demostrado la seguridad y la eficacia del imatinib preoperatorio en pacientes sometidos a resección quirúrgica, no se ha podido determinar el beneficio de la supervivencia libre de enfermedad, ya que por considerarse lesiones inicialmente de alto riesgo, la mayor parte de los pacientes, en dado caso la mayoría de éstos, van a requerir continuar con tratamiento adyuvante con imatinib.

Dado que no se trata de un tratamiento estándar, las guías de la NCCN, mencionan que la decisión de usar imatinib de forma preoperatoria para pacientes con GIST localmente avanzado debe hacerse de forma individual.

En México no existen estudios que evalúen los resultados oncológicos de los pacientes que recibieron imatinib de forma preoperatoria en GIST localmente avanzados, por lo que es necesario realizar protocolos de estudios para valorar realmente el beneficio y los

resultados de este tratamiento. Además, dará pauta para poder realizar estudios posteriores, si existe diferencia en la sobrevida global con aquellos paciente que no reciben este tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores del estroma gastrointestinal representan del 0.1 al 3% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales.

Por lo general, muchos pacientes son asintomáticos o son diagnosticados de forma incidental por hallazgos de imagen o a la exploración. Los GIST avanzados a menudo progresan rápidamente, lo que representa el 15-50% de los casos. Y un gran porcentaje de pacientes se diagnóstica con enfermedad avanzada.

Tradicionalmente la quimioterapia y la radioterapia no son efectivas en los GIST, por lo tanto, la resección quirúrgica siempre ha sido el pilar de tratamiento. Sin embargo, en pacientes con enfermedad avanzada, la terapia preoperatoria con inhibidores de la tirosina quinasa ha demostrado mejorar la resecabilidad y con ello la supervivencia global.

Conocer la sobrevida global en los pacientes permitiría mejorar los algoritmos de tratamiento teniendo como opción esta estrategia de manejo evitando principalmente resecciones multiviscerales y con ello, la morbilidad quirúrgica.

Por lo tanto, el objetivo principal del presente trabajo es determinar la sobrevida global en pacientes con GIST locorregionalmente avanzado que recibieron terapia blanco preoperatoria en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI del 2012 al 2018.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sobrevida global de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal locorregionalmente avanzado tratados con terapia blanco de forma preoperatoria en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI?

HIPÓTESIS

Al ser un estudio retrospectivo y observacional no se requiere hipótesis

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Determinar la sobrevida global en pacientes con GIST locorregionalmente avanzado que recibieron terapia blanco preoperatoria con imatinib en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI del 2012 al 2018

Objetivos secundarios:

- Identificar las características demográficas de los pacientes con GIST locorregionalmente avanzado que recibieron terapia blanco preoperatoria en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI
- Determinar la supervivencia libre de progresión en pacientes con GIST locorregionalmente avanzado que recibieron terapia blanco preoperatoria con imatinib en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI
- Describir el tipo de resección quirúrgica realizada posterior a tratamiento preoperatorio con imatinib
- Determinar el promedio de tiempo de uso de imatinib de forma neoadyuvante en pacientes con GIST locorregionalmente avanzado que recibieron terapia blanco preoperatoria en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Cohorte, retrospectiva, longitudinal, observacional

Universo de trabajo: Pacientes atendidos en el servicio de Sarcomas del Hospital de Oncología CMN SXXI con diagnóstico de GIST locorregionalmente avanzado que recibieron terapia blanco preoperatoria con imatinib, y luego fueron operados con intento resectivo.

DISEÑO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Por ser un estudio descriptivo, no se requiere cálculo de tamaño de muestra.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.- Edad mayor de 18 años de edad
- 2.- Diagnóstico histopatológico o por estudio de imagen de GIST
- 3.- Pacientes con diagnóstico inicial de GIST estadio clínico locorregionalmente avanzado, que se catalogue como irresecable quirúrgicamente
- 4.- Pacientes que reciban terapia blanco con imatinib como tratamiento preoperatorio
- 5.- Pacientes que se sometieron a cirugía posterior al tratamiento con terapia blanco
- 6.- Pacientes manejados de forma adyuvante con imatinib

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1.- Edad menor a 18 años
- 2.- Pacientes con diagnóstico de GIST tratados de forma inicial con cirugía
- 3.- Pacientes que no reciban tratamiento con terapia blanco con imatinib de forma preoperatoria
- 4.- Pacientes que no se sometieron a cirugía posterior a tratamiento preoperatorio
- 5.- Paciente con metástasis a distancia
- 6.- Presencia de un segundo tumor primario sincrónico y/o metacrónico

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes sin información en el expediente físico o electrónico para determinar el tratamiento, etapa y la sobrevida global

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Nombre	Definición	Operativa	Tipo	Escala de medición
Edad	Tiempo de vida de una persona en años	Número de años que el paciente dice tener en el momento de la inclusión en el estudio	Cuantitativa	Número en años
Género	Condición orgánica	Género al que el paciente pertenece	Cualitativa	Hombre/ mujer
Tamaño del tumor	Extensión de mayor diámetro del GIST medido en centímetros	Tamaño del tumor medido en centímetros reportado por el estudio definitivo de patología	Cuantitativa	Centímetros
Localización primaria del tumor	Lugar donde se origina el GIST	Origen anatómico del GIST reportado por el estudio definitivo de patología	Cualitativa	0: Esófago 1: Estomago 2: Intestino delgado 3: Otros
Criterios de Choi	Sistema de evaluación para valorar la respuesta al tratamiento	Se usa para evaluar la respuesta al tratamiento tanto la densidad como el tamaño del tumor mediante el uso de la tomografía	Cualitativa	0: Respuesta completa 1: Respuesta parcial 2: Enfermedad estable 3: Progresión de la enfermedad
Número de mitosis	División del núcleo celular; hace referencia a la proliferación celular	Implica un número determinado de campos de alta potencia bajo el microscopio para contar el número de células tumorales atrapadas en el proceso de la mitosis o división celular	Cualitativa	0: <5/50 CGA 1: 6-10/50 CGA 2: >10/50 CGA

Receptores CD 117	Es un tipo de receptor de la tirosin-cinasa y de marcador tumoral. También se llama receptor c-kit y receptor del factor de células madre.	Expresión del receptor en la pieza de patología analizada, utilizando inmunohistoquímica	Cualitativa	0: Positivo 1: Negativo
Receptores DOG1	Es una proteína de canal de membrana función desconocida que se expresa de manera selectiva en los GIST	Expresión del receptor en la pieza de patología analizada, utilizando inmunohistoquímica	Cualitativa	0: Positivo 1: Negado
Duración de tratamiento preoperatorio con Imatinib	Tiempo que un paciente con GIST recibió tratamiento de forma preoperatoria con imatinib	Tiempo que un paciente con GIST recibió tratamiento de forma preoperatoria con imatinib	Cuantitativa	Número de meses
Dosis durante el tratamiento preoperatorio con Imatinib	Cantidad de medicamento otorgada a un paciente con GIST locorregionalmente avanzado que recibió de forma neoadyuvante	Dosis estándar de imatinib que un paciente con GIST recibió de forma preoperatoria	Cuantitativa	Miligramos
Resección quirúrgica	Tipo de extirpación quirúrgica de parte o de la totalidad de un órgano al que se somete un paciente	Tipo de resección a la que se somete al paciente con GIST, reportado por el estudio definitivo de patología, que puede ser con márgenes que no muestran células tumorales (R0). Márgenes con células tumorales cuando se observan al microscopio (R1). Márgenes con tumor visible a simple vista (R2)	Cualitativa	0: R0 1: R1 2: R2

Recurrencia	Reaparición de los síntomas de una enfermedad poco después del periodo de convalecencia	Reaparición del cáncer después de una aparente desaparición tras un tratamiento quirúrgico o médico	Cualitativa	0: Sí 1: No
Supervivencia libre de progresión	Tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el que el GIST no crece ni se disemina	Tiempo que un paciente permanece sin datos clínicos ni radiológicos de avance de GIST	Cuantitativa	Número de meses
Sobrevida global	Número de meses que los pacientes con diagnóstico de GIST siguen vivos desde que comenzó el tratamiento	Número de meses que los pacientes con GIST se mantienen con vida tras el tratamiento	Cuantitativa	Número de meses
Terapia adyuvante con imatinib	Medicamento que se administra después del tratamiento principal, en caso de tumores de GIST, el tratamiento específico es con imatinib	El imatinib se ha indicado como terapia adyuvante después de la resección quirúrgica	Cualitativa	0: Sí 1: No

Descripción general del estudio

Se solicitó la revisión y aprobación del estudio por el Comité Local de Ética y de Investigación por parte de los investigadores. Los datos fueron recabados de forma indirecta mediante el llenado de la hoja de recolección de datos en base a lo encontrado en el expediente clínico y expediente digital.

Procedimiento.

Se realizó una búsqueda de los casos de pacientes con diagnóstico de GIST locorregionalmente avanzados que recibieron terapia blanco preoperatoria y fueron operados al término de la misma en el Servicio de Sarcomas del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI conforme a la base de datos de los registros de los procedimientos quirúrgicos de enero de 2012 a diciembre de 2018.

A través de la hoja de recolección de datos, se buscó de manera retrospectiva la información de los expedientes en archivo clínico y del expediente clínico electrónico. Se tomó en cuenta la nota de valoración inicial que incluyó examen físico completo, endoscopía, tomografía computarizada tóraco, abdominopélvica, la nota de valoración posterior al tratamiento con terapia blanco preoperatoria utilizando los mismos parámetros clínicos, endoscópicos y radiológicos utilizados en la valoración previa al tratamiento. Se evaluó la respuesta al tratamiento según los criterios de Choi. Se revisó el récord quirúrgico, los registros anestésicos, las notas de evolución posoperatorias, la nota de alta, las notas de seguimiento posoperatorio y el reporte final de patología de la pieza quirúrgica. Se tomó en cuenta las notas de seguimiento en consulta externa (examen físico, tomografías computarizadas torácicas abdominales y pélvicas y las radiografías de tórax), admisión médica continua y los reportes de estudios de imagen, endoscopía y patología que documenten recurrencia y/o progresión de la enfermedad, además de haber revisado las notas de seguimiento para establecer la sobrevida global y la supervivencia libre de progresión. Se registraron los datos de la hoja de recolección de datos y la captura de los mismos, se utilizó Excel 2013© y el análisis de los datos se usó el programa SPSS versión 22©, para Windows 10©.

Una vez que se completado la recolección de datos, se procedió a analizar la información, elaborando el informe final de los resultados obtenidos a fin de desarrollar e imprimir la tesis establecida.

Diseño muestral y tamaño de la muestra:

Por ser un estudio retrospectivo y observacional es permitido obviar el cálculo de la muestra (28).

Análisis estadístico.

Estadística descriptiva se realizó con media y desviación estándar si cumple con normalidad, mediana con rangos intercuartílicos si presentaron libre distribución, las variables cualitativas con porcentajes. Análisis Bivariado para la asociación de variables se realizó mediante χ^2 o test exacto de Fisher de acuerdo con el número encontrado en las casillas.

La sobrevida global y la supervivencia libre de progresión; se estimaron utilizando curvas de Kaplan – Meier. El análisis de datos se uso el programa SPSS 22.

FACULTAD Y ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se rige bajo los acuerdos y clarificaciones de la declaración de Helsinki de 1975 y modificado en 2013 respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio. También se rige bajo el código de Nuremberg, Informe Belmont y Normas CIOMS, buenas prácticas clínicas para las Américas.

La investigación se realizará según los estatutos internos del Comité Nacional de ética, Ley General de Salud 2012 Título Quinto, Investigación para la salud artículos 96-103.

Basándonos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título Segundo Capítulo I, en el cual el Artículo 17, Inciso I, refiere investigación sin riesgo: son estudios que emplean métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Artículo 13: En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 23: En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la comisión de ética, por razones justificadas, podrá autorizar el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito y tratándose de investigaciones sin riesgo podrá dispensar el investigador la obtención del consentimiento informado.

Por lo anteriormente señalado, en esta investigación no se requerirá consentimiento informado escrito.

La identidad de los pacientes cuyos datos sean recolectados se mantendrá en completa discreción, así como la confidencialidad de los resultados y el resguardo de la información en base a la Ley de la protección de datos INAI. La información recolectada de los expediente clínicos y electrónicos se registrará en una base de datos que será manejada de forma anonimizada.

El estudio se someterá a revisión por los Comités de Ética e Investigación de la Coordinación Nacional de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.

Dado el diseño del estudio, no son necesarias consideraciones de bioseguridad.

CONFLICTO DE INTERESES

El presente protocolo no cuenta con conflicto de intereses toda vez que los recursos usados existen dentro del área hospitalaria. Además de que no se cuenta con financiamiento por parte de ninguna institución privada y sólo se cuenta con el apoyo del Instituto Mexicano del Seguro Social.

RECURSOS HUMANOS Y FÍSICOS

Se utilizará los recursos proporcionados por el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del servicio de Sarcomas

Recursos Humanos

El Dr. Rafael Medrano Guzmán es Cirujano Oncólogo, actualmente funge como Director General del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Además, cuenta con una Maestría en Ciencias y tiene experiencia en estudios y manejo de GIST.

La Dra. Marisol Luna Castillo es Cirujano Oncólogo adscrita al servicio de Sarcomas que representa la Unidad de referencia del Instituto Mexicano del Seguro Social en esta patología. Además, tiene experiencia en estudios y manejo de GIST.

La Dra. Carolina Alejandra Beltrán Alvarado es Cirujano General, Médico Residente de tercer año de Cirugía Oncológica en la UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI, el centro de referencia a nivel Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, quien se encargará de la revisión de expedientes, recolección de datos clínicos, la realización de la base de datos y el análisis estadístico.

Financieros

Dado que es un estudio observacional, el desarrollo de la investigación se realizará por el investigador principal y asociado y no se requieren recursos financieros u otros particulares. Como únicos recursos se considera el consumo de material de papelería (hojas para la impresión del formato de recolección de datos, impresión del protocolo, bolígrafos, paquete para el análisis estadístico) los cuales serán aportados por el investigador principal.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 248 pacientes con diagnóstico de GIST en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre de 2018, los cuales fueron atendidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

De los 248 pacientes, 149 pacientes eran mujeres (60.08%) y 99 fueron hombres (39.9%) (ver tabla 1).

Tabla 1.

Población	n	%
Mujeres	149	60.08%
Hombres	99	39.9%
Total	248	100%

Del total de 248 pacientes, al momento de su diagnóstico, 160 pacientes se consideraron resecables, tratados de forma inicial con cirugía (64.51%), mientras que 88 pacientes (33.06%) se consideraron irresecables (ver tabla 2).

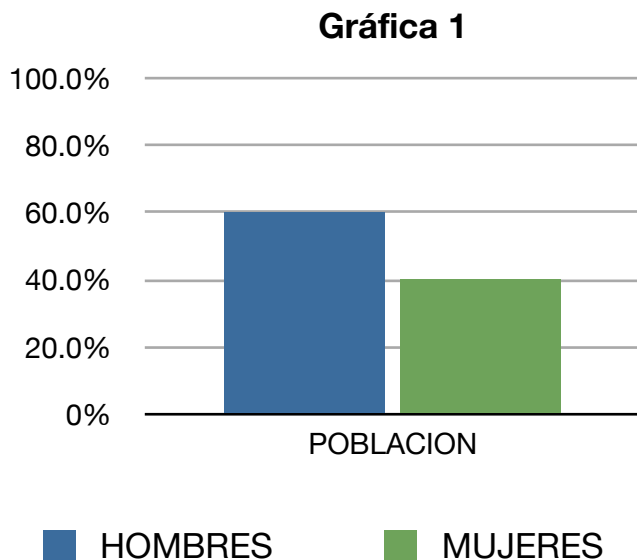
Tabla 2.

Pacientes	n	%
Resecables	160	64.51%
Irresecables	88	33.06%
Total	248	100%

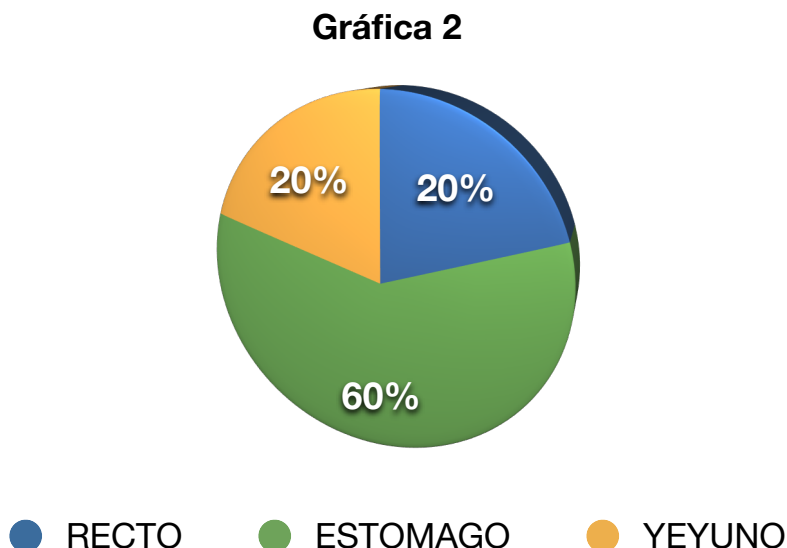
De los pacientes considerados irresecables (88 pacientes) al momento de su diagnóstico, solamente 7 pacientes (7.95%) se sometieron a cirugía posterior al tratamiento neoadyuvante con imatinib.

Sin embargo, de los 7 pacientes se excluyeron 2 pacientes, una por presencia de un cáncer de mama metacrónico y otro paciente por metástasis hepáticas. Quedando un total de 5 pacientes para el estudio.

Las características demográficas de los 5 pacientes; 3 fueron hombres y 2 mujeres (gráfica 1). La edad promedio de los pacientes fue de 67 años.



La localización del tumor más frecuente, fue a nivel gástrico, específicamente a nivel de la curvatura menor, lo que corresponde 60%, mientras que las demás localizaciones fue a nivel de recto y en intestino delgado, cada uno con 20% respectivamente (gráfica 2).



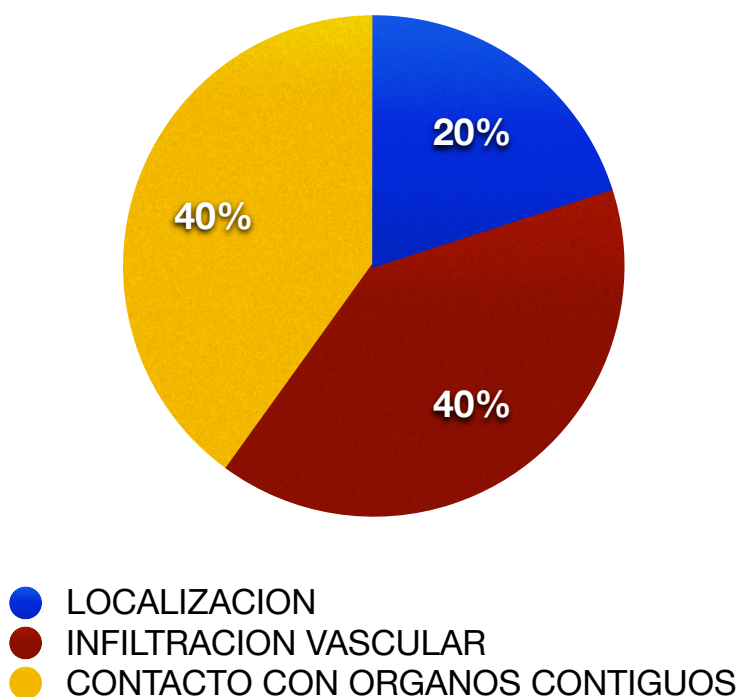
En cuánto a su tamaño, los tumores GIST fueron mayores a 10cm (80%), mientras que el 20% el tamaño fue menor de 10 cm, en la siguiente tabla se muestra la correlación entre el tamaño y la localización del tumor (ver tabla 3).

Tabla 3.

Paciente	Tamaño	Localización
1	8 cm	Recto
2	15x13 cm	Gástrico
3	13x11 cm	Gástrico
4	15x10 cm	Gástrico
5	14x13 cm	Yeyuno

Las causas de irresecabilidad en los pacientes, por lo que requirieron terapia neoadyuvante, fue en 40% por contacto con órganos contiguos (páncreas o duodeno), 40% por infiltración vascular y en un 20% por localización (gráfica 3).

Gráfica 3



De acuerdo al índice mitótico, la tasa mitótica en el reporte de patología en el 100% fue < 5/10 CGA. (ver tabla 4.)

Tabla 4.

Pacientes	Mitosis
1	1/50 CGA
2	0/50 CGA
3	1/50 CGA
4	<1/50 CGA
5	1/50 CGA

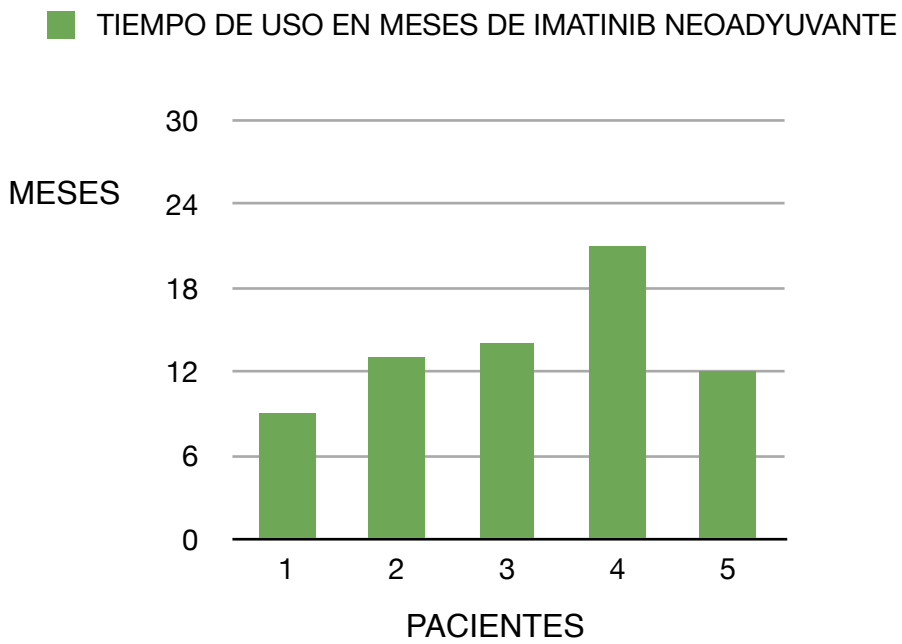
De acuerdo al reporte de patología se catalogaron en alto riesgo a 4 pacientes (80%) y en bajo riesgo a un paciente (ver tabla 5).

Tabla 5.

Paciente	Tamaño	Mitosis
1	8 cm	1/50 CGA
2	15x13 cm	0/50 CGA
3	13x11 cm	1/50 CGA
4	15x10 cm	<1/50 CGA
5	14x13 cm	1/50 CGA

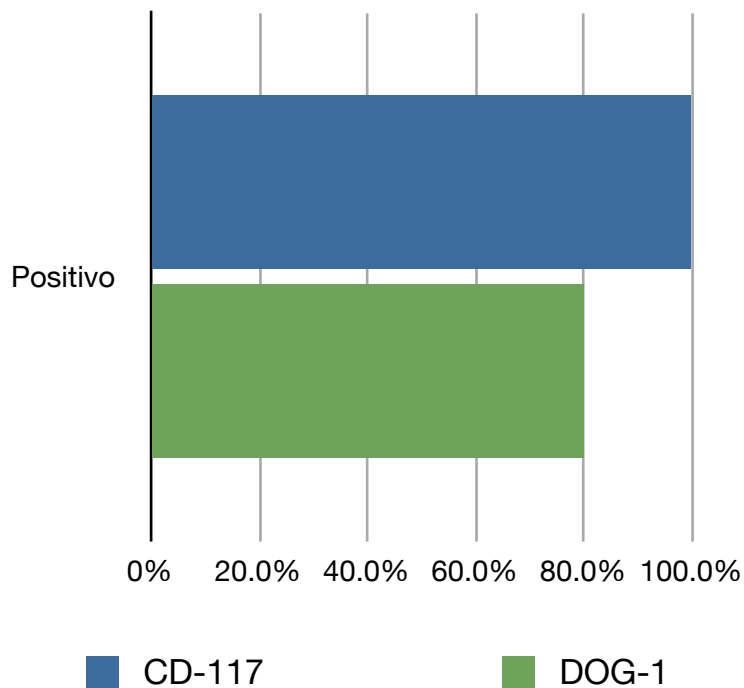
El promedio de tiempo de uso de imanitib de forma neoadyuvante en pacientes con GIST locorregionalmente avanzado que recibieron terapia blanco preoperatoria fue de 13.8 meses (rango de 9 - 21 meses) (gráfica 4), mientras que la dosis para todos los pacientes fue de 400mg al día.

Gráfica 4



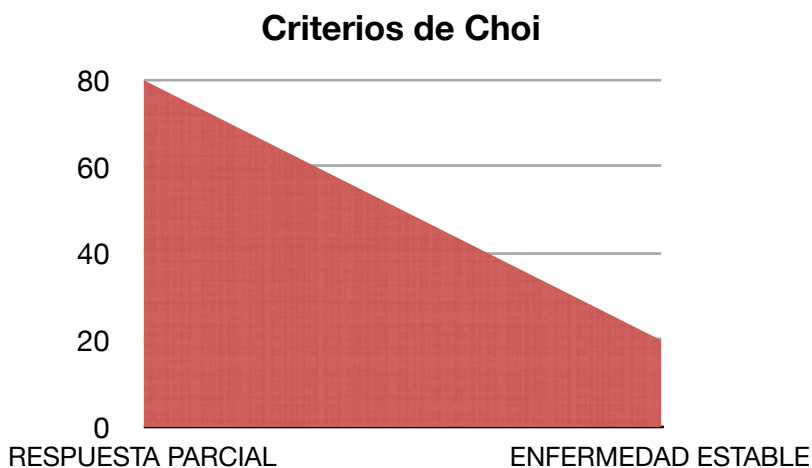
La expresión positiva de CD117 y DOG 1 fue del 100% y del 80% respectivamente (gráfica 5).

Gráfica 5



Los criterios de Choi, usados para evaluar la respuesta a la terapia blanco, fue de respuesta parcial en 4 pacientes (80%) y enfermedad estable en una persona (20%), mientras que no se encontraron datos de respuesta completa en ningún paciente (gráfica 6).

Gráfica 6



La resección quirúrgica realizada posterior a tratamiento neoadyuvante con imatinib en los 5 pacientes fue de una resección completa, R0, en el 100% de los casos. Dentro de las cirugías que se llevaron a cabo, de acuerdo a la localización, fueron (ver tabla 6):

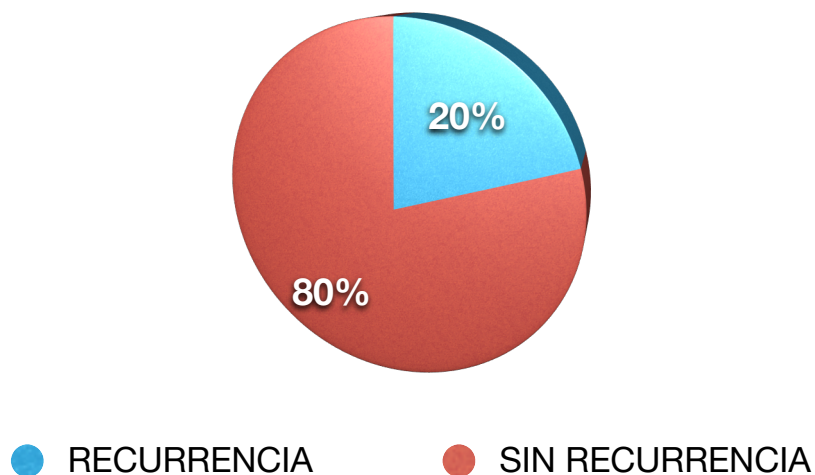
Tabla 6.

Paciente	Localización	Cirugía
1	Recto	Resección anterior baja
2	Gástrico	Gastrectomía total con esófago-yeyuno anastomosis en Y de Roux
3	Gástrico	Gastrectomía proximal + pancreatometomía distal + esplenometomía + piloplastia + omentometomía

Paciente	Localización	Cirugía
4	Gástrico	Gastrectomía total con esófago-yeyuno anastomosis en Y de Roux
5	Intestino delgado	Lape + resección intestinal + entero-enteroanastomosis

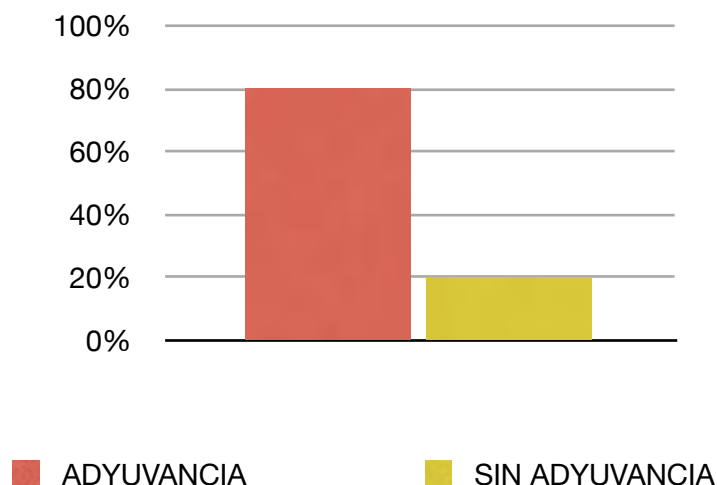
La recurrencia se observó en un paciente (20%) durante su seguimiento a nivel hepático. Mientras que en el resto de los pacientes no se han observado datos de recurrencia en el tiempo observado (gráfica 7).

Gráfica 7



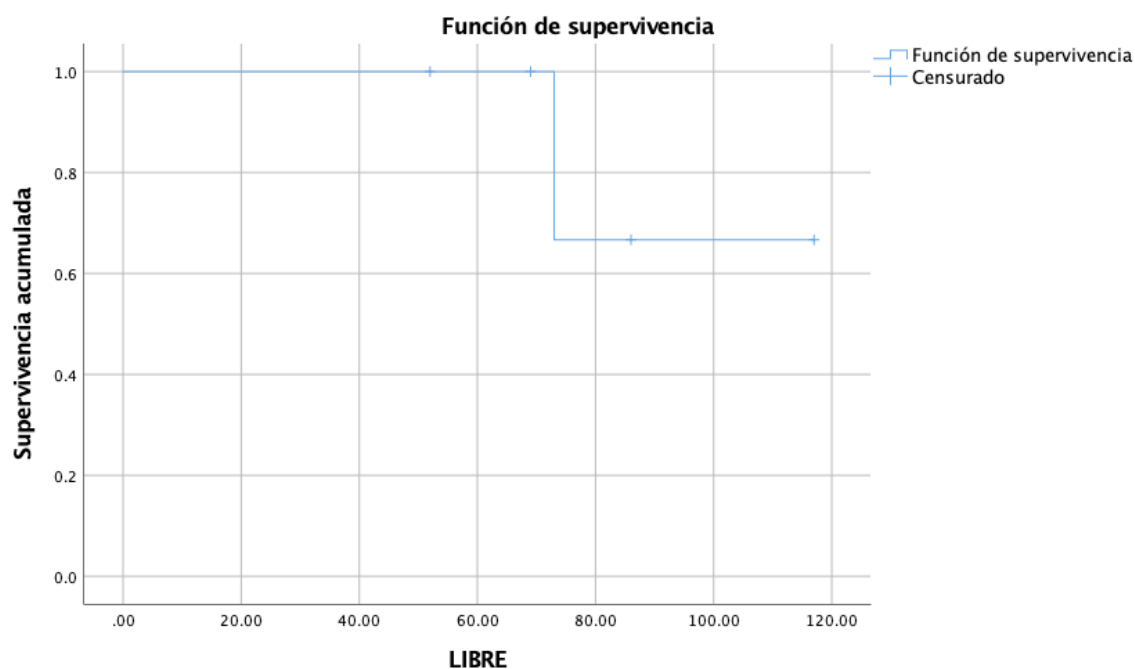
Posterior a la cirugía, cuatro pacientes (80%) recibieron imatinib de forma adyuvante, esto por los resultados del reporte de patología, donde los pacientes se catalogaron como pacientes de riesgo intermedio. Solo un paciente (20%), con localización en el recto, no recibió imatinib de forma adyuvante ya que se catalogó como bajo riesgo (gráfica 8).

Gráfica 8



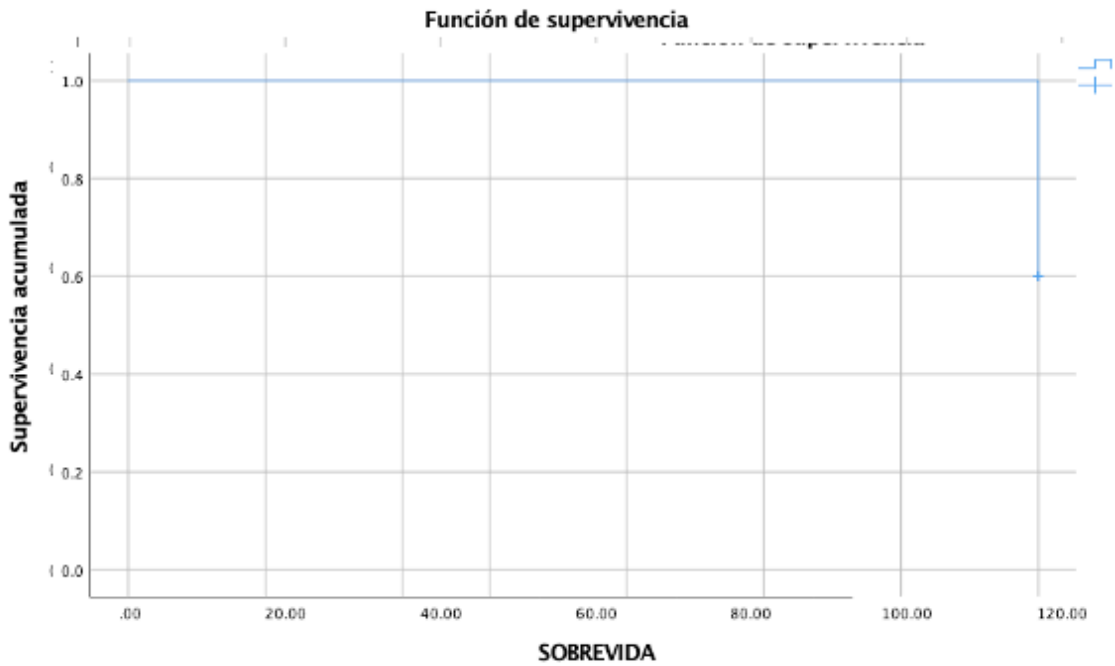
Con respecto a la sobrevida libre de progresión de los cinco pacientes a 5 años, el 80% (n=4) se encontraron libre de progresión, reportándose únicamente la recurrencia en un paciente, la cual se presentó a los 73 meses. La media de tiempo de seguimiento de la recaída fue a los 81 meses, con un mínimo de 52 meses y un máximo de 117 meses (gráfica 9).

Gráfica 9



Al realizar el análisis de supervivencia a 5 años, se realizó el estimador Kaplan-Meier, donde el 100% (n=5) de la muestra tuvo una sobrevida global, no se reportó ninguna pérdida, con una media de seguimiento de 81 meses (gráfica 10).

Gráfica 10



DISCUSION

Los GIST son las neoplasias no epiteliales que afecta solo el 1% de los cánceres gastrointestinales primarios. Sin embargo, el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI al tratarse de un hospital de concentración cuenta con gran número de pacientes con este diagnóstico.

En la literatura se ha reportado que la edad media de presentación para el GIST es de 63 años. En el presente estudio, se encontró que la edad promedio en aquellos pacientes que se sometieron a cirugía posterior a la neoadyuvancia fue casi similar, con 67 años, además en éste grupo de pacientes, se encontró que el género masculino fue más frecuente que el femenino, lo que concuerda a la literatura.

La localización del GIST más frecuente encontrada en el presente estudio fue el estómago (60%), lo que coincide con lo reportado en la literatura. A pesar de que el recto en un sitio poco frecuente (4-5%), se reportó un caso con respuesta a la neoadyuvancia.

Las principales indicaciones en este estudio para catalogar a los pacientes en localmente avanzados, fue por involucro vascular (tronco celíaco y mesenterio) 40%, por contacto a otros órganos 40%, principalmente a duodeno o páncreas que implicaría realizar una cirugía mayor como una duodenopancreatectomía y, por localización 20%, en este caso se asoció al recto, ya que una cirugía de inicio implicaría no preservar el órgano y pocas posibilidades de realizar una resección completa.

El tiempo de tratamiento neoadyuvante no esta estandarizado, la guía de la NCCN menciona que la respuesta máxima puede requerir tratamiento igual o mayor a 6 meses;. En un estudio prospectivo publicado en Taiwan (24) se menciona la duración óptima en promedio de 6.1 meses. Mientras que otro estudio japonés del 2018, propone que la duración óptima del tratamiento es de 3 a 6 meses; en este estudio fue de 13.8 meses, con un rango amplio de 9 a 21 meses, esto probablemente relacionado con la respuesta al tratamiento, y sin embargo también podría estar asociado con las citas médicas y disponibilidad de estudios.

La dosis tampoco, de acuerdo a la literatura, se ha estandarizado como manejo neoadyuvante, en el estudio de New England del 2002, se usa la dosis de 400 a 600mg.

En una base de datos de diez centros en distintos países de Europa, se incluyeron a 161 pacientes con GIST localmente avanzado que recibieron terapia blanco preoperatoria (19), se uso una dosis de 400mg. Por lo que la dosis que se uso en los pacientes de este estudio concuerda con la mayoría de los estudios reportados.

De acuerdo al tamaño y al índice mitótico descritos en el reporte de histopatología, se clasificaron en dos grupos de riesgo; intermedio y bajo. Los pacientes con riesgo intermedio (80%) recibieron adyuvancia con imatinib. Solo un paciente (20%), no recibió adyuvancia por catalogarse como bajo riesgo.

Por los datos previos encontrados en varios estudios y en éste, aquellos pacientes con altos volúmenes tumorales que reciben manejo neoadyuvante y posteriormente resección completa del tumor, requerirán de tratamiento adyuvante por ser de riesgo intermedio y alto, aunado a que ningún paciente presentó respuesta completa por lo criterios de Choi.

Ya se ha demostrado que la resección quirúrgica con márgenes microscópicamente libres (R0) es el principal predictor de la supervivencia del paciente postoperatorio (11) y que la resección incompleta es un factor de riesgo independiente que afecta negativamente la supervivencia libre de enfermedad. En este estudio se logró realizar la resección completa, corroborada por el reporte de patología definitivo, lo que puede asociarse a los resultados de sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

En este estudio se alcanzó una sobrevida global del 100% a 5 años, mientras que la supervivencia libre de progresión fue de 80%. De acuerdo a la NCCN al menos el 50% de los pacientes que se operan desarrollarán recurrencia después de la resección completa y la tasa de supervivencia a 5 años es de aproximadamente 50% sin tratamiento adyuvante. En el estudio Europeo (19) se reportó un periodo libre de enfermedad a 5 años, del 65% y una supervivencia global media de 104 meses. En tanto que un estudio retrospectivo chino (22), la sobrevida libre de progresión a 2 años y a 5 años del 92% y 60%, respectivamente, con una supervivencia específica por cáncer total a 5 años fue del 92%; esta discrepancia con los estudios puede estar asociado con la poca cantidad de pacientes recabados.

El tratamiento neoadyuvante ofrece una ventaja cuando el tumor GIST se encuentra a nivel de recto, ya que en el caso presentado en este estudio, se logró conservar el órgano

y con ello mejorar la calidad de vida. Y a pesar de no haber recibido tratamiento adyuvante, la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global es mayor de 5 años.

En 3 pacientes que presentaron GIST a nivel gástrico, específicamente localizados en la curvatura menor, y que por volumen, involucro vascular o cercanía a otros órganos (páncreas o duodeno), se pudo observar una notable eficacia con el tratamiento neoadyuvante, ya que a todos ellos se les pudo realizar una resección completa R0, sin necesidad de una cirugía de alto impacto como la duodenopancreatectomía, además de que su sobrevida global y libre de progresión es más de 5 años.

Este estudio puede servir de base para estudios prospectivos enfocados específicamente a aquellos pacientes con GIST inicialmente irresecables con localización en curvatura menor gástrica o de localización difícil como el recto, que se les pueda ofrecer neoadyuvancia, sin retrasar su tratamiento y con ello lograr una resección completa del tumor.

Se requiere un manejo multidisciplinario (Sarcomas y Oncología Médica) con los pacientes con diagnóstico de GIST para poder ofrecer a aquellos que se catalogaron como irresecables de inicio, una opción en su manejo con tratamiento neoadyuvante y cirugía de rescate, que pueda mejorar la sobrevida global y libre de progresión, ya que sin tratamiento la mediana de sobrevida para los pacientes con enfermedad avanzada es de 9 a 12 meses.

CONCLUSION

La neoadyuvancia con imatinib se puede ofrecer en tumores GIST de gran volumen, irresecables o localmente avanzados con la intención de realizar cirugías menos mórbidas y lograr una resección completa libre de tumor R0, que es un factor independiente de recurrencia y sobrevida. En este estudio se observó que sí impacta en las curvas de sobrevida y el periodo libre de progresión, con una sobrevida global del 100% a 5 años, y una supervivencia libre de progresión de 80%, sin embargo se requiere continuar con protocolos que incluyan a un mayor número de pacientes para establecer pautas de tratamiento estandarizado.

BIBLIOGRAFIA

1. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): 68–78, 2018
2. Medina Media JA, Nava Gutierrez W, Barron Reyes JE, et al. Incidentes de los tumores del estroma gastrointestinal en la población mexicana. Revisión sistemática. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2018; 17:40-47
3. T. Tran, J. A. Davila, and H. B. El-Serag, “The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 100, no. 1, pp. 162–168, 2005
4. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumor ss show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
5. Eizaguirre Zarza B, Burgos Bretones JJ. GIST tumors. A literature review. *REV ESP PATOL* 2006; Vol 39, n.º 4: 209-218.
6. T. Tran, J. A. Davila, and H. B. El-Serag, “The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 100, no. 1, pp. 162–168, 2005
7. Cicilia Marcella, Rui Hua Shi, and Shakeel Sarwar. Clinical Overview of GIST and Its Latest Management by Endoscopic Resection in Upper GI: A Literature Review. *Review Article. Gastroenterology Research and Practice*. Volume 2018.
8. Trisha M. Parab , Michael J. DeRogatis , Alexander M. Boaz, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol* 2019;10(1):144-154
9. Haesun Choi, et al. Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria. *Journal of clinical Oncology* 2007;25(13):1753-1759
10. Blanco Sixtos E, Conde Castro B, Cacho Gonzalez A, et al. Tumores del estroma gastrointestinal: evaluación por tomografía mediante los criterios de Choi. *Anales de Radiología México* 2014;13:181-187.
11. Menyar EA, Mekkodathil A, Thani AH, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors: An up-to-date literature review. *J Cancer Res Ther*. 2017 Oct-Dec;13(6):889-900.

12. Nishida T, Blay J-Y, Hirota S, Kitagawa Y, Kang Y-K. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):3-14.
13. Balachandran VP, Cavnar MJ, Zeng S, Bamboat ZM, Ocuin LM, Obaid H, Sorenson EC, Popow R, Ariyan C, Rossi F, Besmer P, Guo T, Antonescu CR, Taguchi T, Yuan J, Wolchok JD, Allison JP, DeMatteo RP. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido. *Nat Med*. 2011 Aug 28;17(9):1094-100.
14. Takashi I, Tatsuo K, Hitoshi K, et al. Neoadjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018;3:3.
15. Rutkowski P, Hompes D. Combined Therapy of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Oct;25(4):735-59.
16. Mazzocca A, Napolitano A, Silletta M, et al. New frontiers in the medical management of gastrointestinal stromal tumors. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2019, Vol 11: 1-13
17. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, Corless CL, Fletcher CD, Roberts PJ, Heinz D, Wehre E, Nikolova Z, Joensuu H. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):620-5.
18. Mehren MV, Kane JM, Benjamin RS, et al. Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2021. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*.
19. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Neoadjuvant Imatinib in Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): The EORTC STBSG Experience. *Ann Surg Oncol* (2013) 20:2937–2943
20. Demetri DG, Mehren MV, Blanke CD, et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *N Engl Med*. 2002; 347 (7): 472-80
21. Fiore M., Palassini E., Fumagalli E., et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol*. 2009 Jul;35(7):739-45
22. Qi J, Liu H, Ren F, et al. Preoperative adjuvant therapy for locally advanced and recurrent/metastatic gastrointestinal stromal tumors: a retrospective study. *World Journal of Surgical Oncology*. (2020) 18:70
23. Von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of Clinical Oncology*. Review article. 2018; 36(2): 136-143

24. Shang-Yu Wang, Chiao-En Wu, Chun-Chi Lai, et al. Prospective Evaluation of Neoadjuvant Imatinib Use in Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: Emphasis on the Optimal Duration of Neoadjuvant Imatinib Use, Safety, and Oncological Outcome. *Cancers* 2019, 11, 424; doi:10.3390/cancers11030424
25. Masaaki Iwatsuki, Kazuto Harada, Shiro Iwagami, Review Article. Neoadjuvant and adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Ann Gastroenterol Surg.* 2018;1–7.
26. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(4):1074–80.
27. Yukinori K, Han-Kwang Y, Haruhiko C. Phase II study of neoadjuvant imatinib in large gastrointestinal stromal tumours of the stomach. *British Journal of Cancer* (2017) 117, 25–32.
28. Browner W, Newman T, Hulley S. Cálculo de la potencia y del tamaño de la muestra: aplicaciones y ejemplos. En: Hulley S. *Diseño de investigaciones clínicas*. Tercera Edición. Barcelona, España. Wolters Kluwer Health España., Lippincott Williams & Wilkins. 2008. Págs 73-91

ANEXOS

TIPO	CD 117	DOG-1	PKC-Theta	CD34	SMA	PROTEINA S100	DESMINA
GIST	+ (>95%)	+ (97%)	+ (72%)	+ (60 A 70%)	+ / - (30 A 40%)	- (5% +)	MUY RARO
LEIOMIOMA	-	-		+ (10 A 15%)	+	-	+
LEIOMIOSARCOMA	-	-	+ (10%)	-	+	-	+
SCHAWANOMA	-	-	+ (10%)	-	-	+	-

Tabla 1 Diagnóstico diferencial de GIST de acuerdo a la inmunohistoquímica

RIESGO	TAMAÑO	MITOSIS
ALTO	Cualquier tamaño >10cm >5cm	>10/50 CGA Cualquier cifra >5/50 CGA
INTERMEDIO	5-10cm <5cm	<5/50 CGA 6-10/50 CGA
BAJO	2-5cm	<5/50 CGA
MUY BAJO	<2cm	<5/50 CGA

Tabla 2 Grupos de riesgo GIST

American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System for Gastrointestinal Stromal Tumor (8th ed, 2017)

Table 6. Definitions for T, N, M

T	Primary Tumor
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor 2 cm or less
T2	Tumor more than 2 cm but not more than 5 cm
T3	Tumor more than 5 cm but not more than 10 cm
T4	Tumor more than 10 cm in greatest dimension
N	Regional Lymph Nodes
N0	No regional lymph node metastasis or unknown lymph node status
N1	Regional lymph node metastasis
M	Distant Metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Grading for GIST is dependent on mitotic rate

Low	5 or fewer mitoses per 5 mm ² , or per 50 HPF
High	Over 5 mitoses per 5 mm ² , or per 50 HPF

Table 7. AJCC Anatomic Stage/Prognostic Groups
*Gastric GIST**

	T	N	M	Mitotic Rate
Stage IA	T1 or T2	N0	M0	Low
Stage IB	T3	N0	M0	Low
Stage II	T1	N0	M0	High
	T2	N0	M0	High
	T4	N0	M0	Low
Stage IIIA	T3	N0	M0	High
Stage IIIB	T4	N0	M0	High
Stage IV	Any T	N1	M0	Any rate
	Any T	Any N	M1	Any rate

*Small Intestinal GIST***

	T	N	M	Mitotic Rate
Stage I	T1 or T2	N0	M0	Low
Stage II	T3	N0	M0	Low
Stage IIIA	T1	N0	M0	High
	T4	N0	M0	Low
Stage IIIB	T2	N0	M0	High
	T3	N0	M0	High
	T4	N0	M0	High
Stage IV	Any T	N1	M0	Any rate
	Any T	Any N	M1	Any rate

*Note: Also to be used for omentum.

**Note: Also to be used for esophagus, colorectal, mesenteric, and peritoneal.

Tabla 3 Estadificación de TNM

CRITERIO	CHOI
Respuesta completa	-Desaparición de todas las lesiones, sin nuevas lesiones
Respuesta parcial	-Disminución $\geq 10\%$ de la suma de los diámetros máximos o disminución $\geq 15\%$ de las unidades Hounsfield (densidad tumoral) -Sin evidencia de nuevas lesiones
Enfermedad estable	-No cumple criterios de respuesta parcial o de progresión de la enfermedad -Sin deterioro sintomático atribuible a progresión tumoral
Progresión de la enfermedad	-Aumento del tamaño $\geq 10\%$ sin criterios de respuesta parcial en la densidad del tumor -Aparición de nuevas lesiones, nódulos intramurales, aumento de los nódulos existentes o aumento de la parte tisular de una lesión hipodensa

Tabla 4 Criterios de Choi

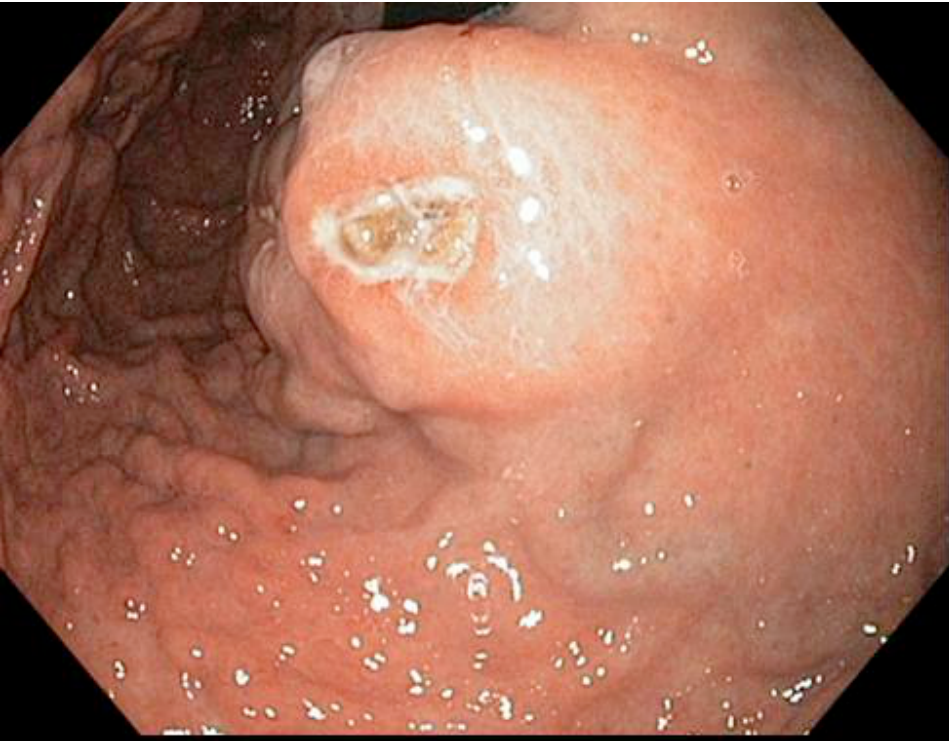


Imagen 1 Endoscopia con presencia de lesión a nivel de cuerpo gástrico compatible con GIST

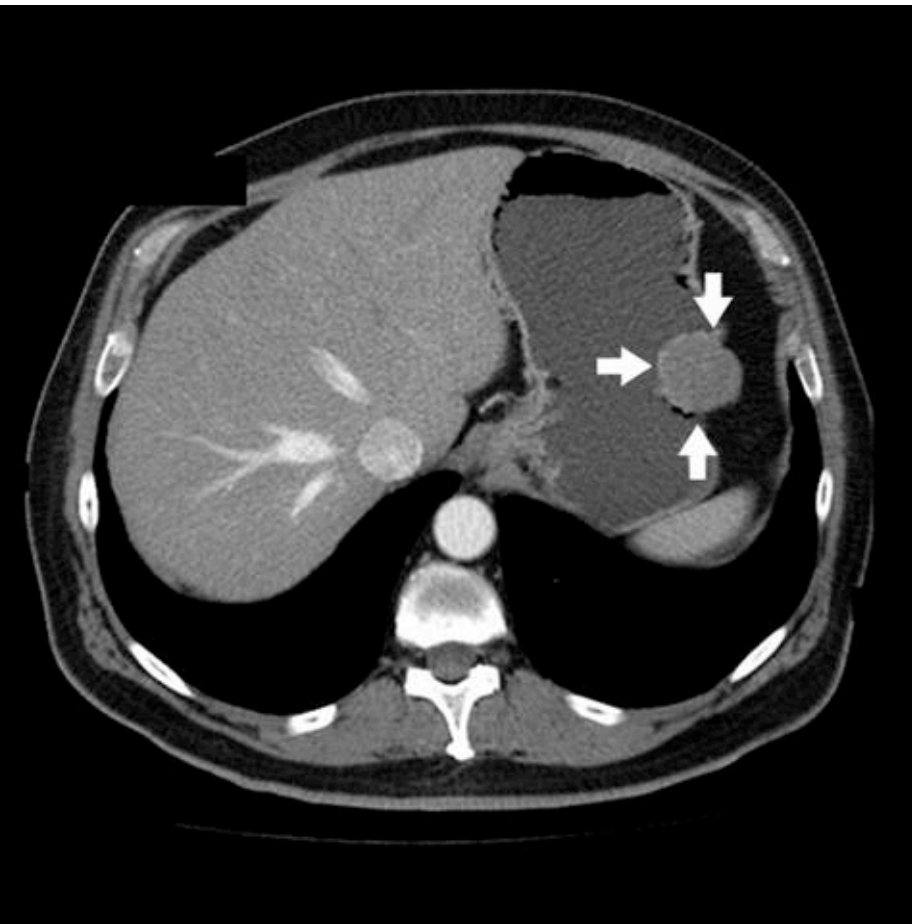


Imagen 2 TAC abdominal con contraste compatible con GIST gástrico

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente número: _____

Edad _____ Género _____

Sitio del tumor _____ Tamaño del tumor preoperatorio _____

Estructuras involucradas _____

Número de mitosis _____

Tiempo de uso de Imanitib de forma neoadyuvante _____

Dosis de imatinib _____

Expresión de receptores CD 117 _____ y DOG 1 _____

Criterios de Choi posterior a tratamiento preoperatorio: _____

Resección quirúrgica por reporte de patología _____

Recurrencia Si _____ No _____

Tratamiento adyuvante Si _____ No _____

Tiempo de sobrevida global en meses posterior a tratamiento con terapia blanco

Tiempo de sobrevida libre de progresión en meses _____