

## Supervivencia de pacientes con tumores estromales gastrointestinales de intestino delgado

Survival of patients with small intestine gastrointestinal stromal  
tumors

Jorge Luis Soriano García<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Mayte Lima Pérez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6607-3913>

Vilma Fleites Calvo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7218-4118>

Carlos Domínguez Álvarez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1502-8140>

Masiel González Meisozo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5433-014X>

Llipsy Teresa Fernández Santiesteban<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1276-7554>

José Luis González González<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9783-1238>

Dunia Morales Morgado<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8499-0790>

Jorge Luis Hernández Castro<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0935-0587>

Iván Ramón Concepción<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7541-1777>

Noyde Batista Albuerne<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2234-5689>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [soriano670309@gmail.com](mailto:soriano670309@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** Los tumores del estroma gastrointestinal de intestino delgado son tumores de muy baja incidencia, y pocas publicaciones sobre este tema se han realizado a nivel nacional e internacional.

**Objetivo:** Evaluar supervivencia global de los tumores del estroma gastrointestinal según características clínicas, histopatológicas y tratamiento.

**Métodos:** Se realizó estudio retrospectivo y observacional en 131 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal de intestino delgado, atendidos en el Hospital Ameijeiras entre 2003 y 2019. Se evaluó supervivencia global por el

método de Kaplan-Meier. Para la comparación de curvas se empleó prueba de Log Rank y Breslow, con nivel de significación de 0,05 e intervalo de confianza de 95 %.

**Resultados:** Predominaron los pacientes con edades superiores a 50 años, color blanco de piel, y estado general bueno. La mediana de tamaño tumoral fue 11 cm. El hígado y peritoneo fueron los sitios metastásicos más frecuentemente observados. La tasa de supervivencia a cinco años alcanzada fue 78,3 % (IC-95 %:74,5; 82,1). La supervivencia fue mayor en pacientes con tumores de cinco cm o menos, bajos conteos mitóticos y actividad proliferativa, enfermedad localizada, a los que pudo realizarse resección de tumor primario, con márgenes adecuados, y sin rotura tumoral ( $p = 0,01$ ). Los pacientes que alcanzaron respuesta completa tuvieron cuatro veces más posibilidades que aquellos que solo obtuvieron estabilización de la enfermedad ( $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con tumores estromales gastrointestinales de intestino delgado en Cuba tienen tasas de supervivencia óptimas, similares a lo reportado internacionalmente.

**Palabras clave:** tumores del estroma gastrointestinal; GIST; epidemiología; intestino delgado; supervivencia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Small intestine gastrointestinal stromal tumors have a very low incidence, and few national and international publications are available about the topic.

**Objective:** Evaluate the overall survival of gastrointestinal stromal tumors in terms of their clinical and histopathological characteristics and their treatment.

**Methods:** An observational retrospective study was conducted of 131 patients with small intestine gastrointestinal stromal tumors treated at Ameijeiras Hospital from 2003 to 2019. Overall survival was evaluated with the Kaplan-Meier method. Curves were compared using Log Rank and Breslow's tests with a significance level of 0.05 and a confidence interval of 95%.

**Results:** A predominance was found of patients aged over 50 years, white skin color and good overall state. Mean tumor size was 11 cm. The most common

metastatic sites were the liver and the peritoneum. Survival at five years was 78.3% (CI-95%:74.5; 82.1). Survival was higher in patients with tumor sizes of five cm or less, low mitotic counts, proliferative activity, localized disease, who could have their primary tumor removed, with appropriate margins, and without tumor rupture ( $p = 0.01$ ). Patients achieving complete response had four times more chances than those who only obtained stabilization of the disease ( $p = 0.001$ ).

**Conclusions:** Patients with small intestine gastrointestinal stromal tumors in Cuba exhibit optimal survival rates, similar to the ones reported internationally.

**Key words:** gastrointestinal stromal tumors, GIST, epidemiology, small intestine, survival

Recibido: 20/06/2021

Aceptado 20/07/2021

## Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) son en la actualidad los tumores mesenquimatosos que se diagnostican y originan con mayor frecuencia en el tracto de intestino delgado, y su incidencia está en aumento.<sup>(1)</sup> Se cree que los GIST derivan de un precursor de las células intersticiales de Cajal, que expresan un receptor de tirosina quinasa transmembrana codificado por el gen KIT, y casi todos los GIST expresan mutaciones activadoras en KIT que promueven supervivencia y crecimiento del tumor.<sup>(2)</sup> El CD-117 es el producto proteico del protooncogén c-kit. Sin confirmación inmunohistoquímica, la mayoría de los GIST se diagnostican erróneamente como leiomiomas o leiomiosarcomas.<sup>(3)</sup>

Aunque el intestino delgado constituye una parte significativa del tracto gastrointestinal, los tumores del estroma de intestino delgado representan solo el 20-42 % de todos los GIST, y el diagnóstico de estos constituye un desafío continuo debido a una serie de desventajas, tales como, su baja incidencia, síntomas clínicos atípicos, amplio espectro de apariencias radiológicas,

polimorfismo intestinal, y al superponerse las asas intestinales, pueden clínicamente pasarse por alto.<sup>(4,5,6,7)</sup>

La cirugía es el único tratamiento curativo en pacientes con enfermedad localizada u oligo-metastásica. Los GIST generalmente metastizan primariamente a hígado o dentro de la cavidad abdominal. Los pacientes con GIST localmente avanzado que no son aptos para cirugía primaria pueden tratarse en una estrategia neoadyuvante con imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa, dirigido a KIT y PDGFRa. Si se logra reducción de volumen, los pacientes pueden ser elegibles para cirugía, mientras que pacientes con enfermedad metastásica responden, en los primeros 24 meses, a la terapia con imatinib, pero esto depende en gran medida al estado mutacional del tumor. La terapia de segunda línea consiste en sunitinib, y la tercera línea, a regorafenib.<sup>(8,9,10,11)</sup>

No todos los GIST tienen el mismo comportamiento clínico. Es un dogma común que los pacientes con localización tumoral en intestino delgado tienen peor pronóstico que los gástricos debido al mayor riesgo de metástasis y muerte relacionada con el tumor.<sup>(12)</sup> La clasificación ampliamente utilizada del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas (AFIP) se refiere a la ubicación del tumor como un tercer factor de riesgo.<sup>(13)</sup> Un estudio que incluyó 5607 pacientes con GIST gástrico e intestino delgado demostró que los tumores primarios de intestino delgado exhiben características agresivas como alto grado patológico y mayor tamaño.<sup>(14)</sup>

Se han publicado muchos artículos que describen el tratamiento y características de pacientes con GIST; sin embargo, se dispone de pocos con respecto a la subpoblación de pacientes con GIST de intestino delgado. De ahí que el trabajo pretendió como objetivo, evaluar supervivencia global de los tumores del estroma gastrointestinal según características clínicas, histopatológicas y tratamiento.

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional en pacientes con diagnóstico de tumores del estroma gastrointestinal de intestino delgado atendidos en el

Servicio de Oncología Clínica del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", en el período de enero 2003 hasta diciembre de 2019.

El universo quedó constituido por todos los pacientes con diagnóstico presuntivo de sarcoma del estroma gastrointestinal (n = 437). La muestra incluida en el estudio, cumplió con los criterios de selección: edad >18 años, diagnóstico histológico confirmado de GIST de localización anatómica en intestino delgado, haber sido discutida su conducta en el grupo multidisciplinario, y adecuado seguimiento. La muestra quedó constituida por 131 pacientes. No se incluyeron 223 pacientes por tener diagnóstico de GIST pero de otras localizaciones anatómicas, cambios de diagnóstico (n = 65), datos insuficientes de la remisión de otros hospitales y/o deficiente estado del bloque de biopsia (n = 10), y ocho pacientes que una vez diagnosticados, y tomada la decisión terapéutica, abandonaron el tratamiento propuesto y/o seguimiento.

Fueron realizados los estudios de extensión, estadificación y confirmación diagnóstica acorde a la Guía de Práctica Clínica de GIST, aprobada en el hospital.<sup>(15)</sup> Se efectuó examen clínico, exámenes hematológicos y hemoquímicos, ecografía (US) abdominal/pélvica, Rx de tórax, y tomografía axial computarizada (TAC) torácica, abdominal y pélvica (simple y contrastada) en todos los pacientes. Se hizo Rx de esófago, estómago y duodeno, y endoscopia gástrica en las localizaciones accesibles. En todos los casos, se efectuó la confirmación histológica mediante biopsia. Se determinó tamaño tumoral, localización e índice mitótico. Se realizó siempre la inmunohistoquímica para la detección de CD-117, así como DOG-1 (Discovered On GIST-1), incorporado a partir de 2015. Se estudió además la presencia de CD-34 y Ki-67, y adicionalmente estudios inmunohistoquímicos para vimentina, actina del músculo liso y proteína S100, en aquellos casos que fueron dudosos en los criterios morfológicos.

Se utilizaron las clasificaciones de la *American Joint Commission on Cancer* (AJCC),<sup>(16)</sup> y las de Fletcher, de Miettinen, y del *National Institute of Health* modificado por Joensuu (NIH), que son recomendadas por las guías de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO).<sup>(17)</sup>

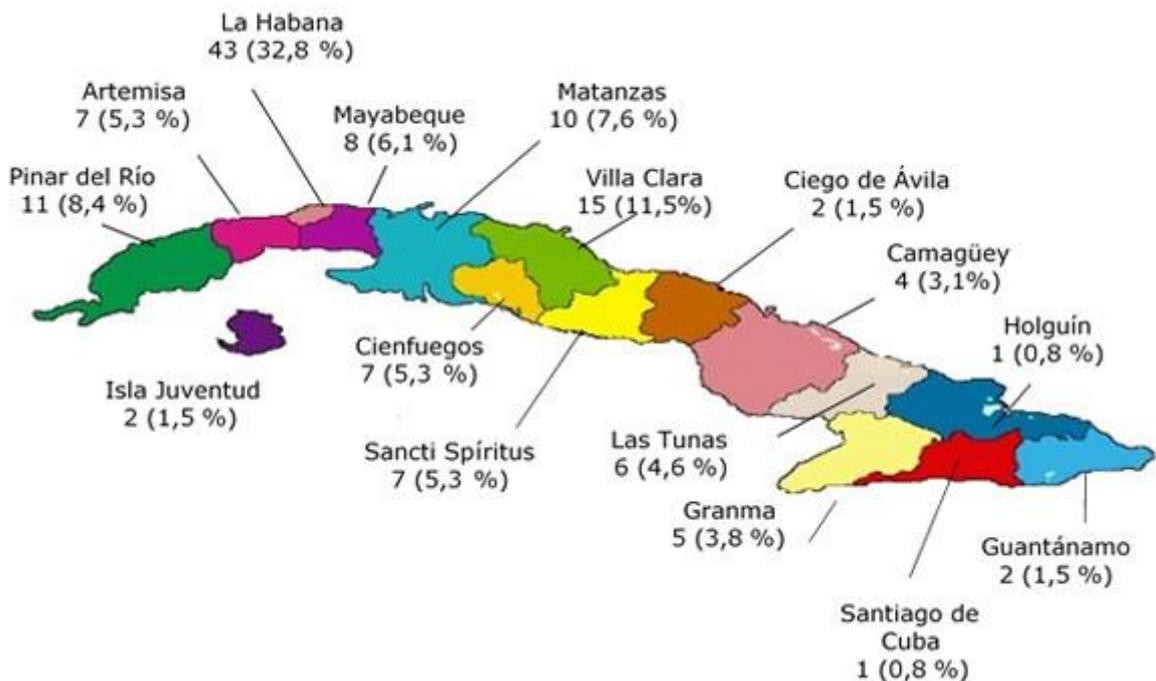
Se revisó la base de datos creada al efecto, así como las historias clínicas, planillas de tratamiento y tarjetas de farmacia de los pacientes diagnosticados con GIST, y tratados en el servicio.

Se confeccionó una base de datos en el programa Excel que se procesó con la ayuda del paquete estadístico SPSS- v.20.0. Se emplearon medidas de resumen para las variables cualitativas, frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes. Se estimó la probabilidad de supervivencia global mediante el empleo del método de Kaplan Meier. Para la comparación de las diferentes curvas se empleó la prueba de Log Rank y Breslow. En todas las pruebas se fijó un nivel de significación de 0,05, con un intervalo de confianza (IC) de 95 %.

El estudio contó con la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética de Investigaciones del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La investigación se diseñó y se ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos. Los procedimientos terapéuticos aplicados a los pacientes fueron explicados inicialmente o cuando hubo que realizar algún cambio en el tratamiento, que forman parte del Protocolo de Actuación Asistencial de atención a esta enfermedad, contenido en el Manual de Prácticas Médicas del hospital,<sup>(15)</sup> con el consentimiento informado asistencial. Por esta razón, no fue necesario solicitar un consentimiento informado al paciente específicamente para esta investigación.

## Resultados

En la figura 1 se muestra la distribución de pacientes atendidos en el hospital en los 18 años de protocolización. Los mayores volúmenes de pacientes atendidos por GIST de intestino delgado correspondieron a las provincias de La Habana, Villa Clara, Pinar del Río y Matanzas, que concentraron poco más del 60 % del total de pacientes.



**Fig. 1-** Distribución de pacientes con tumores estromales gastrointestinales (GIST) de intestino delgado en Cuba, 2003-2019.  
N = 131.

El CD-117 fue positivo en 127 pacientes (96,9 %), y cuatro pacientes negativos, resultaron positivo a DOG-1. El 48,9 % de pacientes (n = 64) fue positivo además a CD-34. La mediana de edad fue 58 años, y la media fue 57,01 ( $\pm$  13,6) con una edad mínima de 19 años y máximo de 84 años. Predominaron los pacientes con edades superiores a cincuenta años, color blanco de piel, y estado general clasificado por ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) como 0-1. La forma de presentación más frecuentemente observada fue dolor abdominal y masa abdominal palpable, que constituyeron poco más de 78 % de los pacientes. La tasa de SV (supervivencia global) a cinco años alcanzada fue 78,3 % (IC-95 %: 74,5; 82,1). Al analizar la SV según variables clínicas analizadas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos. No obstante, se observa una ligera tendencia hacia una mejor SV en el subgrupo de pacientes cuya presentación al diagnóstico fue por anemia severa o con edades por debajo de cincuenta años (Tabla 1).

**Tabla 1- Supervivencia según características clínicas de pacientes con GIST de intestino delgado**

Variables	Características	n	%	Tasa de SV a 5 años (%)	IC95 %	p
Edad (estratificada)	< 50 años	43	32,8	76,9	69,5;84,3	,083
	≥ 50 años	88	67,2	54,9	48,5;61,3	
Sexo	Masculino	66	50,4	61,4	54,5;68,3	,352
	Femenino	65	49,6	63,0	55,7;70,3	
Color de la Piel	Blanca	97	74,0	63,8	58,1;69,5	,724
	No Blanca	34	26,0	56,7	46,1;67,3	
Forma de Presentación	Anemia severa	8	6,1	100,0	-;-	,063*
	Dolor Abdominal	68	51,9	58,6	51,1;66,1	
	Masa abdominal palpable	35	26,7	52,9	43,4;62,4	
	Sangramiento Digestivo alto	20	15,3	66,6	52,2;81,0	
ECOG	0-1	75	57,3	60,3	52,6;68,0	,386
	2-3	56	42,7	63,7	57,0;70,4	

GIST: tumores estromales gastrointestinales; ECOG: escala utilizada por el Eastern Cooperative Oncology Group; SV: supervivencia global; IC: intervalo de confianza;

\*: Índice de Breslow.

En la tabla 2, se presentan las características histopatológicas seleccionadas en la serie. La mediana de tamaño tumoral fue 11 cm, con rango entre 2 y 30 cm. En poco más de 80 % de pacientes, el tumor primario tenía dimensiones superiores a cinco centímetros, y de estos, el 58 %, tenían tumores mayores de diez centímetros. El yeyuno fue el sub-sitio anatómico más frecuentemente localizado dentro del intestino delgado, aunque llama la atención el alto por ciento de pacientes (35,9 %) en los cuales no pudo precisarse este sub-sitio. Predominaron los pacientes (63,4 %) con tumores cuyos conteos fueron hasta cinco mitosis por campo, y con enfermedad localizada. Hubo un predominio discreto de pacientes con tumores con mayor actividad proliferativa (ki-67 > 5 %). La SV fue mayor en pacientes con tumores de cinco cm o menos, enfermedad localizada, y conteos mitóticos y Ki-67 bajos ( $p < 0,01$ ).

**Tabla 2- Supervivencia según características histopatológicas de pacientes con GIST de intestino delgado**

Variables	Características	n	%	Tasa de SV a 5 años (%)	IC 95 %	p
Tamaño Tumoral	≤ 5 cm	25	19,1	88,8	81,1;96,5	,002
	>5 cm	106	80,9	56,3	50,6;62,0	
Localización del tumor primario	Íleon	24	18,3	63,2	50,5;75,9	,623
	Yeyuno	41	31,3	58,4	48,7;68,1	

	Duodeno	19	14,5	74,8	63,5;86,1	
	Sin Especificar	47	35,9	59,2	51,4;67,0	
Recuento Mitótico	≤ 5 x 50 HPF	83	63,4	73,4	67,4;79,4	,006
	> 5 x 50 HPF	48	36,6	45,1	37,1;53,1	
Ki-67	≤ 5 %	61	46,6	81,6	75,5;87,7	,001
	> 5 %	70	53,4	48,0	41,2;54,8	
Extensión	Localizada	83	63,4	76,1	70,7;81,5	,001
	Avanzada	48	36,6	32,3	23,1;41,5	

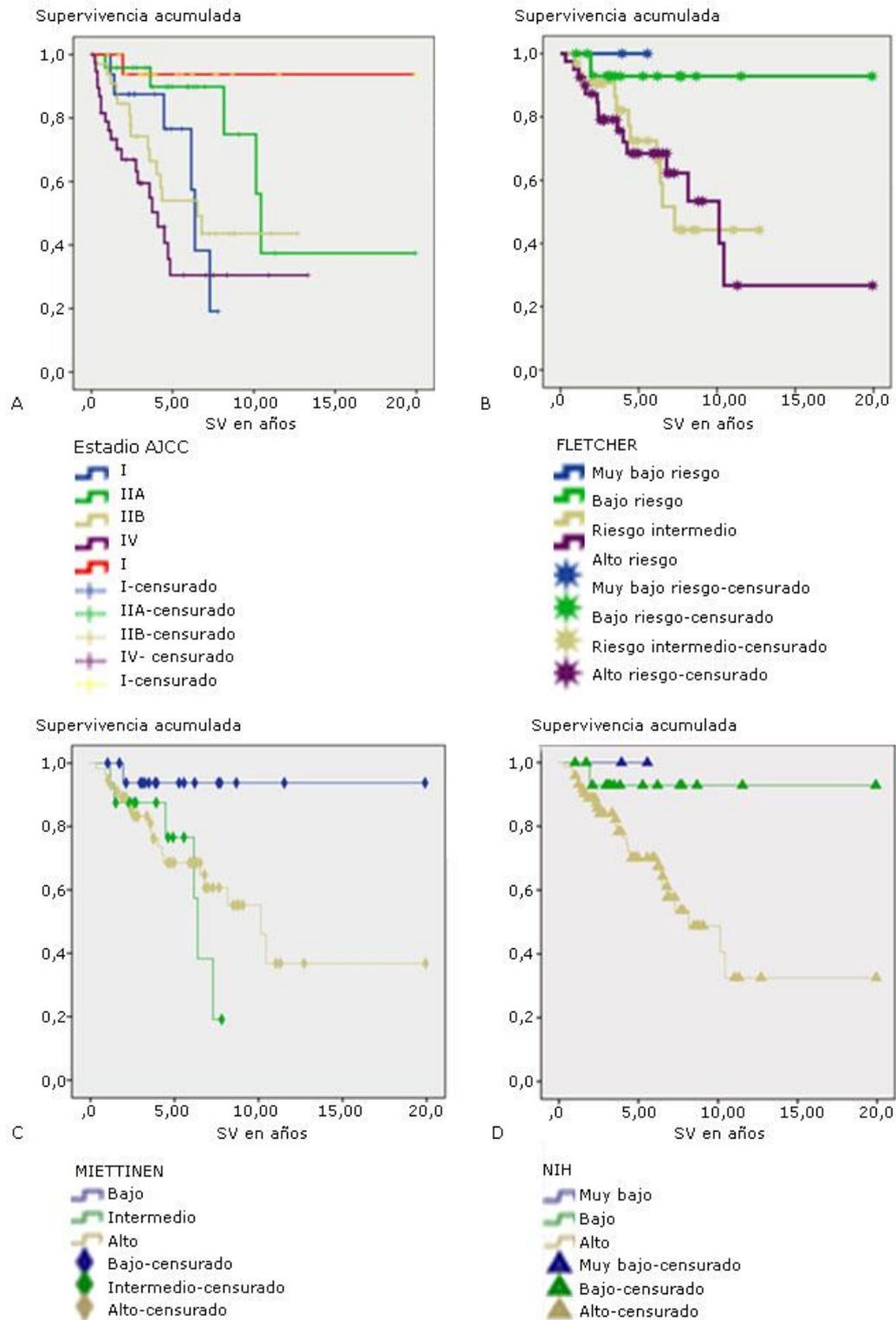
Ki-67: proteína codificada por el gen MKI67 (antígeno identificado por el anticuerpo monoclonal Ki-67, que mide actividad proliferativa); HPF: campos de alta potencia; SV; supervivencia global; IC: intervalo de confianza.

En la tabla 3, se describe la distribución de los pacientes según las diferentes clasificaciones empleadas a nivel internacional. Los pacientes con tumores de localización primaria en intestino delgado se concentraron mayoritariamente en las etapas IIIB y 1V, según la clasificación de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en poco más de 55 % de pacientes, mientras que en el resto de las clasificaciones (Fletcher, Miettinen, y National Institute of Health), que no incluyen pacientes metastásicos. Predominaron aquellos que se clasificaron como alto riesgo, y que corresponden con los de peor supervivencia (Fig. 2) ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 3-Supervivencia de pacientes según clasificaciones de estadificación y de riesgo**

Clasificaciones	Estadio	n	%	Tasa de SV a 5 años (%)	IC 95 %	p
AJCC (estadificación)	I	18	13,7	93,8	87,7;99,9	,001
	II	16	12,2	76,6	64,1;89,1	
	IIIA	25	19,1	89,8	82,9;96,7	
	IIIB	33	25,2	54,0	44,4;63,6	
	IV	39	29,8	30,5	20,9;40,1	
Fletcher* (riesgo) (n=92)	Muy Bajo	2	2,1	100,0	-;-	,001
	Bajo	16	17,4	92,9	86,0;99,8	
	Intermedio	33	35,9	72,4	63,2;81,6	
	Alto	41	44,6	68,5	60,4;76,6	
Miettinen* (riesgo) (n=92)	Bajo	18	19,6	93,8	87,7;99,9	,001
	Intermedio	16	17,4	76,6	64,1;89,1	
	Alto	58	63,0	68,6	61,7;75,5	
NIH Modificado* (riesgo) (n=92)	Muy Bajo	2	2,1	100,0	-;-	,001
	Bajo	16	17,4	92,9	86,0;99,8	
	Alto	74	80,5	70,1	64,0;76,2	

AJCC: American Joint Committee on Cancer, por sus siglas en inglés; NIH: National Institute of Health, por sus siglas en inglés; \*Se excluyeron los pacientes metastásicos; SV; supervivencia global; IC: intervalo de confianza.



**Fig. 2-** Curvas de supervivencia global según clasificaciones. A). AJCC (American Joint Committee on Cancer). B). Fletcher. C). Miettinen. D). NIH (National Institute of Health).

El hígado y el peritoneo fueron los sitios metastásicos más frecuentemente observados en los pacientes, tanto al debut, como evolutivamente (87,3 % del total de pacientes con metástasis) (Tabla 4).

**Tabla 4-** Patrón metastásico de pacientes con tumores estromales gastrointestinales de intestino delgado

Sitio	Sitios Metastásicos al Debut (n=45)		Nuevos Sitios Metastásicos Evolutivos (n=10)		Total (n=55)	
	n	%	n	%	n	%
Hígado	28	62,3	4	40,0	32	58,2
Peritoneo	11	24,4	5	50,0	16	29,1
Hueso	2	4,4	-	-	2	3,6
Pulmón	3	6,7	-	-	3	5,5
Suprarrenal	1	2,2	1	10,0	2	3,6

En la tabla 5, se puede observar que poco más de 90 % de pacientes pudo realizarse algún tratamiento quirúrgico, y solo 18 pacientes tuvo criterios de irresecabilidad al inicio. Es de señalar, que seis pacientes de los dieciocho que inicialmente fueron irresecables, pudieron realizarse cirugía luego de tratamiento neoadyuvante con imatinib. Los márgenes de resección comprometidos y la rotura tumoral se observaron en 26,0 % y 16,0 %, respectivamente. Poco más de 55 % alcanzó respuesta completa, luego de tratamiento quirúrgico y/o imatinib, y 11,5 % tuvo progresión de la enfermedad. Los mejores resultados en términos de SV lo obtuvieron los pacientes a los que se les realizó resección del tumor primario, y con márgenes adecuados, sin rotura tumoral ( $p = 0,001$ ). Los pacientes que alcanzan respuesta completa tienen cuatro veces más posibilidades que aquellos que solo obtienen estabilización de la enfermedad ( $p = 0,001$ ).

**Tabla 5-** Supervivencia según características de tratamiento realizado a pacientes con GIST en intestino delgado

Variables	n	%	Tasa de SV a 5 años (%)	IC 95 %	p	
Criterio de Resecabilidad	Sí	113	86,3	66,6	61,4;71,8	,001
	No	18	13,7	0	-;-	
Cirugía	Sí	119	90,8	66,8	61,8;71,8	,03
	No	12	9,2	58,3	44,1;72,5	

Márgenes limpios	Sí	97	74,0	68,7	63,2;74,2	,001
	No	34	26,0	39,3	26,9;51,7	
Rotura Tumoral	Sí	21	16,0	50,4	33,5;67,3	,001
	No	110	84,0	64,0	58,7;69,3	
Tratamiento neoadyuvante con Imatinib (n=48)	Sí	17	35,4	52,9	39,0;66,8	,225
	No	31	64,6	32,0	21,8;42,2	
Evaluación de Respuesta	Respuesta Completa	73	55,7	86,9	82,5;91,3	,001
	Respuesta Parcial	14	10,7	62,7	47,6;77,8	
	Enfermedad Estable	29	22,1	31,4	20,1;42,7	
	Progresión	15	11,5	0	-;-	

SV: supervivencia global. IC: intervalo de confianza.

## Discusión

En Cuba, los GIST de intestino delgado representan el 39,3 % de todos los pacientes diagnosticados con esta enfermedad.<sup>(5)</sup> Similar a lo publicado en otros estudios, se ha observado un incremento en el tiempo del número de pacientes con este diagnóstico, como consecuencia de mejoras en criterios de diagnóstico, estrategia terapéutica y/o seguimiento del paciente, con la consecuente especialización de un equipo de trabajo multidisciplinario, en la que intervienen oncólogos médicos, cirujanos, patólogos, radiólogos, gastroenterólogos, entre otros.<sup>(12,14,18)</sup>

Los GIST de intestino delgado afectan predominantemente a personas entre 40 y 70 años. En pacientes de diferentes edades, la distribución de estos es aproximadamente la misma independientemente de su sexo.<sup>(19)</sup> Las manifestaciones clínicas se asocian principalmente con tamaño del tumor, presencia o ausencia de roturas tumorales, y la relación de la lesión con tejidos circundantes, que causan síntomas como dolor abdominal, masa tumoral, y/o sangrado.<sup>(20)</sup> En el estudio, solo 21,4 % estuvo asociado a sangrado digestivo alto y/o anemia, que es inferior a lo reportado por otros autores, quienes informan entre 17 y 53 %, incluso como un nuevo predictor independiente de recurrencia y tasa de supervivencia acumulada.<sup>(21,22)</sup> Una posible explicación es que la mediana de tamaño tumoral fue 11 cm y el por ciento de pacientes en fase metastásica

fue 29,8 %. Si se compara con otros estudios referidos anteriormente, estos reportan 7,5 cm y 14,2 %, respectivamente.<sup>(21,22)</sup>

De acuerdo con las pautas más recientes de ESMO sobre GIST, la tomografía computarizada (TAC) contrastadas abdominal y pélvica es la investigación de elección para pacientes con GIST de intestino delgado.<sup>(17)</sup> Dado que los GIST derivan de las capas musculares externas, por lo general muestran crecimiento exofítico y esto contrasta con el adenocarcinoma de intestino delgado que generalmente aparece como una lesión anular en intestino delgado proximal. En las imágenes de TAC, los GIST con diámetro inferior a 5 cm son simétricos, con límites claros, y en su mayoría, muestran patrones de crecimiento intracavitario, mientras que los mayores a cinco centímetros son asimétricos, con crecimiento intra y extraluminal, que pueden infiltrar a otros órganos. La aparición de síntomas clínicos de crecimiento exógeno se produce más tardíamente, mientras que el crecimiento endógeno de GIST conduce a hemorragia gastrointestinal u obstrucción.<sup>(17,23)</sup> La mayor cantidad de pacientes en la serie presentaron crecimiento exofítico evidenciado por los estudios tomográficos y estuvieron en plena correspondencia con la presentación clínica inicial de los casos y el diagnóstico en etapas más avanzadas.

Se han propuesto varios sistemas de clasificación para el pronóstico de los GIST, que han sido sometidos a comparación y validación en diferentes estudios, y a partir de estos trabajos, se han propuesto la modificación de estos sistemas incluyendo factores adicionales como la invasión de mucosa, ulceración de tumor y rotura tumoral.<sup>(24)</sup> En pacientes con GIST sin rotura tumoral, el índice mitótico es el factor pronóstico más importante, y determina cuando es necesaria la farmacoterapia adyuvante. La clasificación revisada de tumores malignos de la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC) en su octava edición incorpora los principales factores de pronóstico en GIST (índice mitótico, tamaño tumoral y sitio anatómico).<sup>(16)</sup> En la serie, el mayor número de pacientes corresponde a la categoría de alto riesgo según las clasificaciones de NIH, y de Miettinen, y se debe fundamentalmente al alto por ciento de pacientes con tumores mayores de diez centímetros, y conteos mitóticos mayores de cinco . Esto es algo superior a lo observado en estudios europeos y asiáticos.<sup>(19,25,26)</sup>

Para pacientes con GIST primario localizado de intestino delgado, la resección intestinal segmentaria (con márgenes amplios de resección negativos, prevención de rotura y hemorragia de tumor, sin linfadenectomía), sigue siendo la primera elección de tratamiento. Las resecciones emergentes secundarias a hemorragia, obstrucción, o perforación son más frecuentes en pacientes diagnosticados con GIST en esta localización.<sup>(27)</sup> El porcentaje de pacientes con posibilidades de resección (85,0 %), fue superior a la serie de *Li* y otros (74,1 %).<sup>(28)</sup> No obstante, este indicador debe tomarse con mucho cuidado, pues depende en gran medida, del informe operatorio enviado por diferentes centros donde se realiza la cirugía del tumor primario. De hecho, el número de informes recibidos a lo largo de estos dieciocho años nos ha permitido observar que han mejorados estos, con una mayor precisión de los sub-sitios anatómicos dentro del intestino delgado. Antes de 2010, el número de pacientes con localización en intestino delgado sin especificar fue mayor de 70 %, mientras que este indicador después de 2013 disminuyó a menos de 20 %.

Con el desarrollo de la cirugía laparoscópica, ha aumentado su uso en GIST de intestino delgado, y los estudios han demostrado que no hay diferencia estadísticamente significativa en pronóstico entre esta y la cirugía abierta, e incluye varias ventajas como: baja tasa de rotura tumoral, tiempo quirúrgico corto, tiempo de recuperación temprana de función intestinal y menos dolor posoperatorio. La mayor tasa de efectividad en este tipo de cirugía se obtiene cuando los tumores son menores de diez centímetros.<sup>(29)</sup> Se realizaron pocas cirugías mínimamente invasivas, quizás por el número relativamente alto de cirugías de emergencia en la serie, donde predominaron tumores voluminosos y enfermedad avanzada.

A pesar del efecto y la seguridad probados de la terapia neo-adyuvante, el número absoluto de pacientes que fueron tratados con tratamiento neo-adyuvante en nuestra serie fue relativamente bajo. Esto podría deberse al hecho de que el GIST de intestino delgado ocurre principalmente en el gran espacio abdominal central y la resección radical primaria se realiza más fácilmente en comparación con otras ubicaciones anatómicas (estómago o recto). El tratamiento neo-adyuvante debe

ser considerado en pacientes con tumores más grandes principalmente irresecables para reducir riesgo de resecciones R1/R2.<sup>(30,31)</sup>

*Tirumani* y otros encontraron que la duración óptima de respuesta al tratamiento neo-adyuvante con imatinib se produjo en 28 semanas, y la “reacción de meseta” se produjo a las 34 semanas.<sup>(32)</sup> El tratamiento de dos a tres meses de tratamiento neo-adyuvante es demasiado corto para reducir eficazmente el tamaño tumoral para el tratamiento de imatinib. Para una eficacia adecuada, imatinib debe emplearse al menos seis meses antes de la cirugía, que es un período de tiempo más prolongado que el habitual utilizado por la quimioterapia neo-adyuvante para el resto de los tumores sólidos, pero debe ser ejecutado antes de los doce meses, con la respuesta clínica óptima, y antes de que los pacientes desarrollen resistencia al imatinib.<sup>(33)</sup>

La tasa de SV global a cinco años alcanzada fue 78,3 %, que se encuentra dentro del rango según lo reportado en los estudios publicados internacionalmente, que van desde 70,0 % a 87,5% en series con menor número de pacientes.<sup>(1,27,34)</sup> Otros estudios con mayor número de pacientes como *Guller* y otros (n=9786) o *Giuliano* y otros (n=5208) reportan 72,1 % y 83,3 %, respectivamente.<sup>(12,35)</sup> En el estudio, el análisis univariado arrojó una diferencia estadística en supervivencia para pacientes con GIST según tamaño tumoral, actividad mitótica y proliferativa, extensión de la enfermedad, y criterios de calidad de tratamiento quirúrgico (resecabilidad, márgenes limpios, y no rotura tumoral). Un interesante estudio conducido por *Yanagimoto* identifica los factores que impactan en la recurrencia de la enfermedad y supervivencia, luego de resección. Estos factores incluyen: tasa mitótica, tamaño, localización, rotura e invasión macroscópica. Por otra parte, en su análisis demuestra que de los cinco sistemas de clasificación de riesgo que analizan, el *National Institutes of Health* (NIH) modificado, puede identificar a la mayoría de pacientes candidatos a terapia con imatinib. Este fue el más sensible de los cinco, mientras que el de la *American Joint Committee on Cancer staging* (AJCCS) parece ser el más preciso (mayor especificidad) para predecir la recurrencia.<sup>(36)</sup> En nuestro estudio los cuatro sistemas de clasificación analizados, fueron estadísticamente significativos en relación a la SV, pero el de NIH modificado fue también el que mejor definió el grupo de pacientes que requirió

tratamiento con imatinib. No obstante, se deberían incorporar otros nomogramas predictivos en el futuro con el objetivo de ganar una mayor precisión al respecto, ya que por los sistemas actualmente en uso, la inmensa mayoría de pacientes con GIST de intestino delgado reciben tratamiento adyuvante con imatinib, ya sea porque se clasifique como alto riesgo o por complicaciones pos-operatorias que conlleven a rotura tumoral.

La actividad proliferativa medida por el marcador de inmunohistoquímica Ki67 está relacionada con el desarrollo, metástasis y pronóstico de varios tumores. En GIST, Ki67 también es un indicador importante. Los estudios demuestran que la mayoría de pacientes con Ki67 > 5 % tienen alto riesgo de recurrencia y metástasis ( $p < 0,001$ ), se correlaciona positivamente con clasificación de riesgo ( $r = 0,558$ ) e índice mitótico ( $r = 0,619$ ), así como con una baja SV.<sup>(37)</sup> En este estudio se corroboró lo anterior, y los pacientes con Ki67  $\leq 5$  % tienen 1,7 veces más de probabilidades de estar vivo los cinco años que aquellos con Ki-67 > 5%.

Existen limitaciones en nuestro estudio, dadas fundamentalmente por la naturaleza retrospectiva de nuestro análisis, aunque esta se minimiza al contar con una base de datos sólida, y seguida por un equipo de trabajo estable, que se ha ganado una mayor y mejor experiencia en el manejo del tumor a medida que ha transcurrido el tiempo, e incrementado el número de pacientes atendidos. En segundo lugar, nuestros datos no contenían análisis de mutaciones para KIT o PDGFRA. Para la evaluación de GIST, es importante el análisis mutacional de un gen específico.<sup>(38)</sup> Para superar estas limitaciones, se necesitarán estudios prospectivos futuros que contengan análisis mutacionales de los pacientes con GIST.

Algunos estudios clínicos están en curso, incluyendo la incorporación de la PET-CT, y detección de mutaciones primarias y secundarias, así como el uso de terapias basadas en el papel significativo de la angiogénesis, inmunología y origen neural de la biología de los GIST que podrían convertirse en una valiosa mejora de los esquemas de tratamiento implementados en la actualidad.

## Referencias bibliográficas

1. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:298-302. DOI: 10.1158/1055-9965.
2. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:865-878. DOI: 10.1038/nrc3143.
3. González R, Ramos R, Vallejo A, Marcilla D, Biscuola M, Martínez V, et al. Tumores del estroma gastrointestinal: breve actualización y consenso de la SEAP-SEOM sobre diagnóstico patológico y molecular. *Rev Esp Patol.* 2017;50(2):89-99. DOI: 10.1016/j.patol.2016.12.004.
4. López Gordo S, Bettonica C, Miró M, Estremiana F, Aranda H, Farran L, et al. Gastric and small intestine GIST: results of 156 cases in 20 years. *J Gastrointest Cancer.* 2021. DOI:10.1007/s12029-021-00641-x.
5. Soriano JL, Lima M, Fleites V, Domínguez C, González M, Fernández L, et al. Características clínicas y patológicas de pacientes con tumores estromales gastrointestinales en Cuba. *Acta Médica.* 2021 [acceso 20/04/2021];22(1):e141. Disponible en: <http://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/141>
6. Panbude SN, Ankathi SK, Ramaswamy AT, Saklani AP. Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) from esophagus to anorectum - diagnosis, response evaluation and surveillance on computed tomography (CT) scan. *Indian J Radiol Imaging.* 2019;29(2):133-40. DOI: 10.4103/ijri.IJRI\_354\_18.
7. Marano L, Boccardi V, Marrelli D, Roviello F. Duodenal gastrointestinal stromal tumor: From clinicopathological features to surgical outcomes. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:814-22. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.04.004.
8. Poveda A, Martinez V, Serrano C, Sevilla I, Lecumberri MJ, de Beveridge RD, et al. SEOM Clinical Guideline for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Clin Transl Oncol.* 2016;18(12):1221-8. DOI: 10.1007/s12094-016-1579-9.
9. Koo DH, Ryu MH, Kim KM, Yang HK, Sawaki A, Hirota S, et al. Asian consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Res Treat.* 2016;48(4):1155-66. DOI: 10.4143/crt.2016.187.

10. Poveda A, García Del Muro X, López-Guerrero JA, Cubedo R, Martínez V, Romero I, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev.* 2017;55:107-19. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.11.011.
11. Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Brasseur M, Coindre JM, Emile JF, et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis.* 2019;51(9):1223-31. DOI: 10.1016/j.dld.2019.07.006.
12. Guller U, Tarantino I, Cerny T, Ulrich A, Schmied BM, Warschkow R, et al. Revisiting a dogma: similar survival of patients with small bowel and gastric GIST. A population-based propensity score SEER analysis. *Gastric Cancer.* 2017;20(1):49-60. DOI: 10.1007/s10120-015-0571-3.
13. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008;39(10):1411-9. DOI:10.1016/j.humpath.2008.06.025.
14. Giuliano K, Nagarajan N, Canner J, Najafian A, Wolfgang C, Schneider E, et al. Gastric and small intestine gastrointestinal stromal tumors: Do outcomes differ? *J Surg Oncol.* 2017;115(3):351-7. DOI: 10.1002/jso.24514.
15. Lima M, Soriano JL, Batista N, Domínguez C, Rodríguez M, Martín M, et al. Sarcomas del estroma gastrointestinal (GIST). En: *Manual de Prácticas Médicas IV Edición. Unidad Funcional de Tumores. Tomo 2.* La Habana: Editorial de Ciencias Médicas, 2012. p. 682-98.
16. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed. Oxford, United Kingdom: John Wiley & Sons, Inc. 2016.
17. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv267. DOI: 10.1093/annonc/mdy320.
18. Laurini JA, Blanke CD, Cooper K, Demetri GD, Dematteo RP, Fletcher CDM, et al. College of American Pathologist. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. Version: GIST 4.0.1.0. June 2017[acceso 20/04/2021]. Disponible en:

[https://webapps.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2012/GIST\\_12protocol\\_3021.pdf](https://webapps.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/GIST_12protocol_3021.pdf)

19. Xing GS, Wang S, Sun YM, Yuan Z, Zhao XM, Zhou CW, et al. Small bowel stromal tumors: different clinic pathologic and computed tomography features in various anatomic sites. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144277. DOI: 10.1371/journal.pone.0144277
20. Cameron S, Beham A, Schildhaus HU. Current standard and future perspectives in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Digestion*. 2017;95(4):262-8. DOI: 10.1159/000455835.
21. Huang Y, Zhao R, Cui Y, Wang Y, Xia L, Chen Y, et al. Effect of gastrointestinal bleeding on gastrointestinal stromal tumor patients: a retrospective cohort study. *Med Sci Monit*. 2018;24:363-9. DOI: 10.12659/msm.908186.
22. Liu Q, Li Y, Dong M, Kong F, Dong Q. Gastrointestinal bleeding is an independent risk factor for poor prognosis in GIST patients. *Biomed Res Int*. 2017;7152406. DOI: 10.1155/2017/7152406.
23. Scola D, Bahoura L, Copelan A, Shirkhoda A, Sokhandon F. Getting the GIST: a pictorial review of the various patterns of presentation of gastrointestinal stromal tumors on imaging. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(5):1350-64. DOI: 10.1007/s00261-016-1025-z.
24. Nishida T, Cho H, Hirota S, Masuzawa T, Chiguchi G, Tsujinaka T, et al. Clinicopathological features and prognosis of primary gists with tumor rupture in the real world. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):1961-9. DOI: 10.1245/s10434-018-6505-7.
25. Boonstra PA, Steeghs N, Farag S, van Coevorden F, Gelderblom H, Grunhagen DJ, et al. Surgical and medical management of small bowel gastrointestinal stromal tumors: A report of the Dutch GIST registry. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(3):410-5. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.09.013.
26. Liu X, Qiu H, Zhang P, Feng X, Chen T, Li Y, et al. Prognostic factors of primary gastrointestinal stromal tumors: a cohort study based on high-volume centers. *Chin J Cancer Res*. 2018;30(1):61-71. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.07.

27. Liao CH, Yeh CN, Wang SY, Fu CY, Tsai CY, Liu YY, et al. Surgical option for intestinal gastrointestinal stromal tumors--perioperative and oncological outcomes of laparoscopic surgery. *Anticancer Res.* 2015;35(2):1033-1040.
28. Li J, Zhang H, Chen Z, Su K. Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(12):15969-76.
29. Chen K, Zhang B, Liang YL, Ji L, Xia SJ, Pan Y, et al. Laparoscopic versus open resection of small bowel gastrointestinal stromal tumors: systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(13):1595-603. DOI: 10.4103/0366-6999.208249.
30. Bednarski BK, Araujo DM, Yi M, Torres KE, Lazar A, Trent JC, et al. Analysis of prognostic factors impacting oncologic outcomes after neoadjuvant tyrosine kinase inhibitor therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(8):2499-505. DOI: 10.1245/s10434-014-3632-7.
31. Wang J, Yin Y, Shen C, Yin X, Cai Z, Pu L, et al. Preoperative imatinib treatment in patients with locally advanced and metastatic/recurrent gastrointestinal stromal tumors: A single-center analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(9):e19275. DOI: 10.1097/MD.00000000000019275.
32. Tirumani SH, Shinagare AB, Jagannathan JP, Krajewski KM, Ramaiya NH, Raut CP, et al. Radiologic assessment of earliest, best, and plateau response of gastrointestinal stromal tumors to neoadjuvant imatinib prior to successful surgical resection. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(4):420-8. DOI:10.1016/j.ejso.2013.10.021.
33. Peng F, Liu Y. Gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: progress in diagnosis and treatment research. *Cancer Manag Res.* 2020;12:3877-89. DOI: 10.2147/CMAR.S238227.
34. Sandvik OM, Søreide K, Gudlaugsson E, Søreide JA. Surgery for gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach and small bowel: short- and long-term outcomes over three decades. *World J Surg.* 2015;39(2):446-52. DOI: 10.1007/s00268-014-2824-4.
35. Giuliano K, Ejaz A, Reames BN, Choi W, Sham J, Gage M, et al. Comparing the long-term outcomes among patients with stomach and small intestine

gastrointestinal stromal tumors: An analysis of the National Cancer Database. *J Surg Oncol.* 2018;118(3):486-92. DOI: 10.1002/jso.25172.

36. Yanagimoto Y, Takahashi T, Muguruma K, Toyokawa T, Kusanagi H, Omori T, et al. Re-appraisal of risk classifications for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs) after complete resection: indications for adjuvant therapy. *Gastric Cancer.* 2015;18(2):426-33. DOI: 10.1007/s10120-014-0386-7.

37. Zhou Y, Hu W, Chen P, Abe M, Shi L, Tan SY, et al. Ki67 is a biological marker of malignant risk of gastrointestinal stromal tumors: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(34):e7911. DOI:10.1097/MD.00000000000007911.

38. Von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol.* 2018;36(2):136-43. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.9705.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Jorge Luis Soriano García:* Conceptualización, Análisis formal, Metodología, Administración del proyecto, Supervisión Clínica, Visualización, Redacción y borrador original, Redacción, revisión y edición.

*Mayté Lima Pérez:* Conceptualización, Análisis formal, Metodología, Administración del proyecto, Supervisión Clínica, Visualización, Redacción y borrador original, Redacción, revisión y edición.

*Vilma Fleites Calvo:* Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Redacción, revisión y edición.

*Carlos Domínguez Alvarez:* Investigación, Supervisión Patología, Redacción, revisión y edición.

*Masiel González Meiso:* Curación de datos, Análisis formal, Redacción, revisión y edición.

*Llpsy Teresa Fernández Santiesteban:* Investigación, Supervisión Quirúrgica, Redacción, revisión y edición.

*José Luis González González:* Investigación, Supervisión Quirúrgica, Redacción, revisión y edición.

*Dunia Morales Morgado:* Curación de datos, Redacción, revisión y edición.

*Jorge Luis Hernández Castro:* Investigación, Supervisión Imagenológica, Redacción, revisión y edición.

*Iván Ramón Concepción:* Curación de datos, Redacción, revisión y edición.

*Noyde Batista Albuerne:* Curación de datos, Redacción, revisión y edición.