



Factores pronósticos de supervivencia en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal en adyuvancia con imatinib

Prognostic factors for survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib

Vilma Fleites-Calvo^{1,2} , Jorge Luis Soriano-García^{1,2*} , Mayté Lima-Pérez^{1,2} ,
Jorge Luis Soriano-Lorenzo^{1,2} , Masiel González-Meisozo^{1,2} , Dunia Morales-Morgado^{1,2} ,
Carlos Domínguez-Álvarez^{1,2}

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

²Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: soriano670309@gmail.com

Cómo citar este artículo

Calvo-Fleites V, Soriano-García JL, Lima-Pérez M, Soriano-Lorenzo JL, González-Meisozo M, Morales-Morgado D, Domínguez-Álvarez C: Factores pronósticos de supervivencia en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal en adyuvancia con imatinib. Rev haban cienc méd [Internet]. 2023[citado]; Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4983>

Recibido: 18 de agosto de 2022

Aprobado: 27 de enero de 2023

RESUMEN

ABSTRACT

Introducción: Los tumores del estroma gastrointestinal son neoplasias raras del aparato gastrointestinal. Un número considerable de casos presenta factores de riesgos que provocan recurrencia temprana de la enfermedad, por tanto, la terapia adyuvante con imatinib en este grupo de pacientes logra aumentar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global.

Objetivo: Identificar los factores pronósticos que influyen en la supervivencia de pacientes con tumores del estroma gastrointestinal en etapas localizadas en tratamiento adyuvante con imatinib.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y observacional en pacientes con diagnóstico de tumores del estroma gastrointestinal atendidos en el Hospital Ameijeiras, que recibieron tratamiento adyuvante con imatinib entre 2003 y 2020. Se evaluó supervivencia por método Kaplan-Meier, y regresión de Cox, para determinar los factores pronósticos independientes de supervivencia.

Resultados: Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a 2, 3 y 5 años fueron 84,6 %, 81,2 % y 74,5 %, respectivamente. Las tasas de supervivencia global a 2, 3 y 5 años fueron 96,6 %, 88,6 % y 81,9 %, respectivamente. La edad >60 años, localización tumoral no gástrica, mayor índice mitótico y presencia de márgenes quirúrgicos positivos constituyeron factores pronósticos independientes relacionados con una menor supervivencia.

Conclusiones: Los resultados en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global son similares a los reportados internacionalmente

Introduction: Gastrointestinal stromal tumors are rare neoplasms of the gastrointestinal tract. A considerable number of cases have risk factors that cause early recurrence of the disease, therefore, adjuvant therapy with imatinib in this group of patients manages to increase the disease-free interval and overall survival.

Objective: To evaluate the prognostic factors that influence the survival of patients with gastrointestinal stromal tumors in localized stages in adjuvant treatment with imatinib.

Material and Methods: A retrospective and observational study was carried out in patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumors who received adjuvant treatment with imatinib at the Ameijeiras Hospital between 2003 and 2020. Survival was evaluated by the Kaplan-Meier method and Cox regression was used to determine independent prognostic factors for survival.

Results: The disease-free survival rates at 2, 3, and 5 years were 84.6 %, 81.2 %, and 74.5 %, respectively. The overall survival rates at 2, 3, and 5 years were 96.6 %, 88.6 %, and 81.9 %, respectively. Patients aged >60 years, non-gastric tumor location, higher mitotic index, and presence of positive surgical margins were independent prognostic factors related to lower survival.

Conclusions: This study is the first Cuban report in the real world on the use of adjuvant imatinib. The results obtained in overall survival and disease-free survival are similar to those reported internationally.

Palabras Claves:

Tumores del estroma gastrointestinal, imatinib, pronóstico, supervivencia, localización tumoral no gástrica.

Keywords:

Gastrointestinal stromal tumors, imatinib, prognosis, survival, non-gastric tumor location.



INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) son neoplasias raras del aparato gastrointestinal con una incidencia aproximada de 1,2 por 100 000 habitantes/año. Su origen celular más probable son las células intersticiales de Cajal localizadas en el plexo mientérico gastrointestinal. Los GIST pueden originarse en cualquier sitio del aparato digestivo, pero sus localizaciones más frecuentes son el estómago (60 %) y duodeno (35 %).^(1,2)

En 80 % de estos tumores se identifica la presencia de mutaciones en el gen c-kit, que codifica para el receptor de membrana KIT, el cual presenta actividad tirosin-quinasa. Esta mutación provoca un estado de activación permanente de las vías de señalización intracelular que estimulan el crecimiento y división celular. En otro 10 % de los casos se identifica mutación en el gen PDGFRA, que codifica para el receptor de membrana homónimo, el cual presenta función y vías de activación similar a KIT.^(1,2,3) Estas mutaciones representan la alteración oncogénica principal de estos tumores; por tanto, la inhibición de la actividad de estos receptores resulta de gran importancia terapéutica. El imatinib es un inhibidor de la tirosin-quinasa que tiene como diana terapéutica los receptores KIT y PDGFRA. El uso de este ha aumentado de forma significativa la supervivencia (SV) en los pacientes con enfermedad avanzada.⁽⁴⁾

A pesar de que la cirugía constituye el tratamiento de elección en la enfermedad localizada, un número considerable de pacientes presenta factores de riesgos que provocan recurrencia temprana de la enfermedad, por tanto, la terapia adyuvante con imatinib en este grupo de pacientes, denominado de alto riesgo, logra incrementar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SV global.⁽⁵⁾

El **objetivo** del presente estudio es identificar los factores pronósticos que influyen en la SV de pacientes con GIST en etapas localizadas que reciben tratamiento adyuvante con imatinib

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico y longitudinal, en pacientes con diagnóstico de tumores del estroma gastrointestinal en etapa localizada atendidos en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (HHA), quienes recibieron tratamiento adyuvante con imatinib en el período de enero 2003 hasta junio de 2020.

Universo y muestra

El universo estuvo constituido por todos los pacientes con diagnóstico presuntivo de sarcoma del estroma gastrointestinal (n= 437). El grupo de estudio quedó constituido por 149 pacientes, quienes cumplieron con los siguientes criterios de selección: (1) edad >18 años; (2) diagnóstico histológico confirmado de GIST; (3) ausencia de enfermedad metastásica en los estudios imagenológicos; (4) no haber recibido tratamiento previo con imatinib o cualquier inhibidor de tirosin quinasa; (5) haber sido intervenidos quirúrgicamente y haber logrado exéresis macroscópica del tumor primario, y (6) pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con imatinib (400 mg/día).

En todos los casos fueron realizados los estudios de extensión, estadificación y confirmación diagnóstica acorde con el protocolo de actuación aprobado en el hospital. Se realizó examen clínico, exámenes hematológicos y hemoquímicos, ecografía abdominal/pélvica, radiografía de tórax y tomografía axial computarizada torácica, abdominal y pélvica (simple y contrastada) en todos los pacientes. La ecografía endoscópica se utilizó en tumores de esófago, estómago y recto, y la resonancia magnética nuclear se empleó en tumores de recto. En todos los casos, se realizó la confirmación histológica mediante biopsia. Se determinó el tamaño tumoral, la localización y el índice mitótico. Se realizó siempre la inmunohistoquímica para la detección de CD117, así como DOG-1 (incorporado a partir de 2015). Se estudió además la presencia de CD34 y Ki-67. Se realizaron adicionalmente estudios inmunohistoquímicos para vimentina, actina del músculo liso y proteína S100, en aquellos casos que fueron dudosos en los criterios morfológicos

Procedimientos para la recogida y análisis de la información

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 SV 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. Se utilizó un modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox (univariado y multivariado) para determinar los factores pronósticos independientes asociados a la SV. La SLE estuvo definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de cirugía hasta la detección de recurrencia del tumor, mientras que la SV global se estimó desde la fecha de cirugía hasta la muerte o última noticia. En todas las pruebas se fijó un nivel de significación de 0.05, con un intervalo de confianza (IC) de 95 %.

Aspectos éticos

El presente estudio contó con la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética de Investigaciones del HHA. La investigación se diseñó y se ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos. Dado el carácter retrospectivo y observacional sin intervención terapéutica experimental, no se requirió la obtención del consentimiento informado específico para la investigación

RESULTADOS

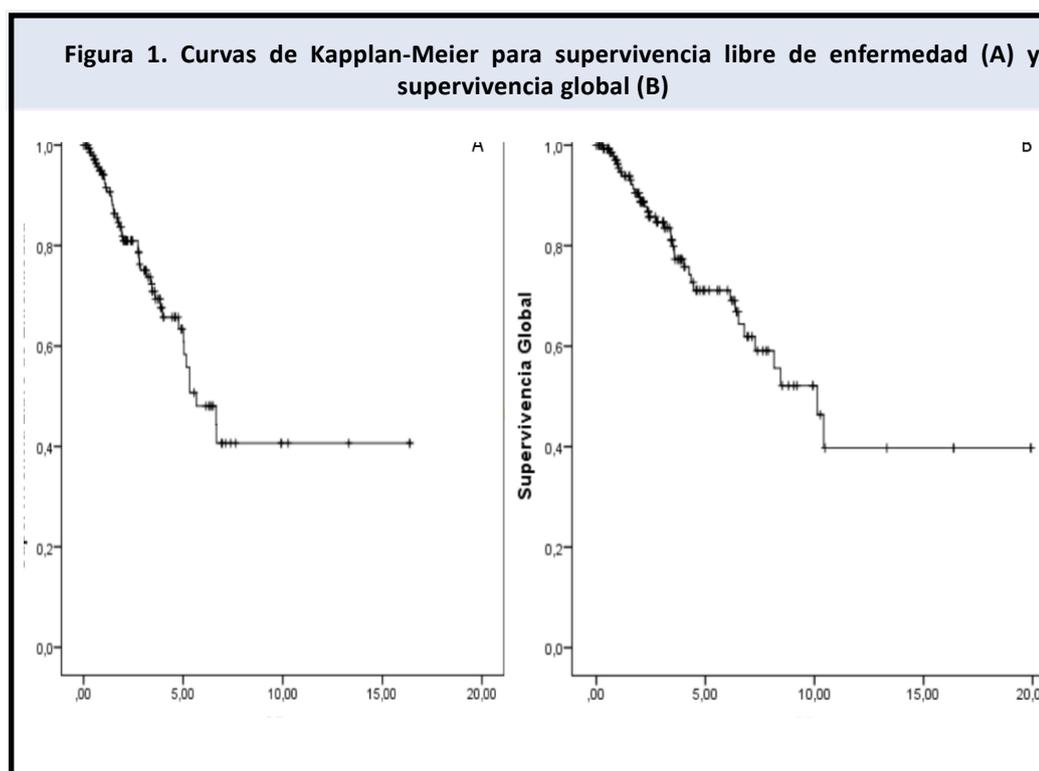
En la Tabla 1, se resumen las características clínicas y patológicas generales de los pacientes estudiados. Se observó un predominio del sexo masculino. La media de edad fue de 57,7 años. El estómago fue la localización tumoral más frecuente (48,3 %), seguido por el intestino delgado (40,9 %). La mayoría de los pacientes se encontraba sintomáticos al momento del diagnóstico (44,3 %). Con respecto a las características patológicas (Tabla 2), 51,7 % de los pacientes presentaron tumores mayores de 10 cm. La mayoría de estos presentaron tumores con recuento mitótico $\leq 5 \times 50$ HPF (64,4 %), y en 53 %, fueron clasificados como alto riesgo de recurrencia según la clasificación de Fletcher. El 67,1 % de los casos presentaron valores de Ki-67 >5 %. Solamente 8,7 % presentaron rotura tumoral, y en 84,6 % de los pacientes se logró una resección quirúrgica con bordes libres de tumor (R0). El CD-117 fue positivo en 144 pacientes (96,6 %), y 5 pacientes, negativos, resultaron positivos a DOG-1. El 57,7 % de los pacientes (n=86,) fue positivo a CD-34.

Tabla 1. Características clínicas y patológicas de pacientes con GIST tratados con imatinib adyuvante			
Características		No.	%
Sexo	Masculino	82	55
	Femenino	67	45
Edad	media	57,7	
	rango	19-83	
Localización del tumor primario	Estómago	72	48,3
	Intestino delgado	61	40,9
	Recto	5	3,4
	Intestino grueso	3	2,0
	otros	8	5,4
ECOG inicial	0	43	28,9
	1	66	44,3
	≥ 2	40	26,8
Tamaño tumoral (cm)	≤ 5	15	10,0
	$>5 \leq 10$	57	38,3
	>10	77	51,7
Recuento mitótico	$\leq 5 \times 50$ HPF	96	64,4
	$>5 \times 50$ HPF	53	35,6
Clasificación de riesgo de Fletcher	Muy Bajo	5	3,4
	Bajo	22	14,8
	Intermedio	43	28,9
	Alto	79	53,0
Ki-67	≤ 5 %	49	32,9
	>5 %	100	67,1
Rotura Tumoral	Si	13	8,7
	No	136	91,3
Márgenes Quirúrgicos	R0	126	84,6
	R1	23	15,4

Leyenda: ECOG: escala de la Eastern Cooperative Oncology Group 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, por sus siglas en inglés; R0: resección completa; R1: enfermedad residual microscópica

En la tabla 2, se resumen los resultados de SLE y SV global. El 73 % de los pacientes fueron tratados durante 3 años. La mediana de SLE fue 5,6 años (IC95 %: 3,90-7,44) (Figura 1A), mientras que las tasas de SLE a 2, 3 y 5 años fue 84,6 %, 81,2 % y 74,5 %, respectivamente. Se obtuvo una mediana de 10,1 años (IC95 %: 7,74-12,51) (Figura 1B) y unas tasas de SV global a 2, 3 y 5 años de 96,6 %, 88,6 % y 81,9 %, respectivamente.

Tabla 2. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 2, 3 y 5 años		
Variables	No.	%
Duración del tratamiento		
1 año	39	26,9
3 años	110	73,8
Supervivencia libre de enfermedad		
2 años	126	84,6
3 años	121	81,2
5 años	111	74,5
Supervivencia global		
2 años	144	96,6
3 años	132	88,6
5 años	122	81,9



En la Tabla 3, se muestran las medianas de SLE y SV global acorde con las características clínico-patológicas de los pacientes. Los pacientes con tumores de localización no gástrica ($p=0,013$), índice mitótico $>5 \times 50$ HPF ($p=0,002$), Ki-67 $>5 \%$ ($p=0,009$), márgenes de sección positivos ($p<0,001$) y duración del tratamiento adyuvante de un año ($p=0,010$) presentaron una SLE significativamente más baja, mientras que en cuanto a la SV global se observaron medianas significativamente menores en: pacientes >60 años ($p=0,005$), sexo masculino ($p=0,011$), tumores de localización no gástrica ($p=0,016$), índice mitótico $>5 \times 50$ HPF ($p=0,008$), Ki-67 $>5 \%$ ($p=0,033$) y márgenes de resección quirúrgicos positivos ($p<0,001$).

Tabla 3. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global según características clínico-patológicas					
Característica		Supervivencia libre de enfermedad (años)		Supervivencia global (años)	
		Mediana (IC95%)	p	Mediana (IC95%)	p
Edad	≤ 60 años	6,6 (5,0-7,5)	0,074	10,1 (9,7-15,8)	0,005
	> 60 años	5,1 (2,8-7,5)		6,1 (3,4-8,8)	
Sexo	Masculino	5,0 (2,4-7,5)	0,121	8,1 (5,8-10,4)	0,011
	Femenino	6,6 (4,6-8,7)		10,4 (9,8-10,9)	
ECOG	0-1	5,6 (4,0-7,6)	0,403	No alcanzada	0,696
	≥2	5,3 (4,4-6,2)		10,1 (6,8-13,3)	
Localización	Gástrico	No alcanzada	0,013	No alcanzada	0,016
	No gástrico	5,0 (3,6-6,4)		7,2 (5,2-9,3)	
Tamaño tumoral	≤10 cm	5,6 (3,5-11,9)	0,640	No alcanzada	0,211
	>10 cm	5,3 (3,5-7,0)		8,4 (5,4-11,4)	
Índice Mitótico	≤5 x 50 HPF	6,6 (5,2-8,0)	0,002	10,1 (7,2-13,0)	0,008
	>5 x 50 HPF	3,3 (1,6-5,1)		6,5 (3,2-9,8)	
Ki-67	≤5 %	No alcanzada	0,009	No alcanzada	0,033
	>5 %	5,0 (3,6-6,4)		8,1 (5,9-10,3)	
Rotura Tumoral	Si	5,6 (3,8-7,4)	0,590	6,7 (4,7-7,6)	0,651
	No	No alcanzada		10,1 (7,7-12,4)	
Márgenes Quirúrgicos	Negativos	No alcanzada	<0,001	No alcanzada	<0,001
	Positivos	3,1 (1,4-4,8)		4,4 (0,39-8,5)	
Duración	1 año	4,7 (2,8-6,7)	0,010	8,1 (4,4-11,8)	0,112
	3 años	No alcanzada		No alcanzada	

Leyenda: ECOG: escala de la Eastern Cooperative Oncology Group 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, por sus siglas en inglés; IC: intervalo de confianza; p: test de Log-rank.

La localización tumoral no gástrica (HR: 2,75; IC95 %: 1,34-5,66; p=0,006), el índice mitótico >5 x 50 HPF (HR: 2,77; IC95 %:1,44-5,35; p=0,002), el Ki-67> (HR: 2,74; IC95 %: 1,22-6,28; p=0,014) y la presencia de márgenes quirúrgicos positivos (HR: 2,57; IC95 %: 1,23-5,34; p=0,011) fueron factores pronósticos independientes relacionados con la SLE. (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis univariado y multivariado de factores pronósticos para supervivencia libre de enfermedad						
Característica	Supervivencia Libre de Enfermedad					
	Análisis Univariado			Análisis Multivariado		
	HR	IC95%	p	HR	IC	p
Sexo (masculino)	1,62	0,87-3,01	0,125	-	-	-
Edad (>60 años)	1,72	0,94-3,16	0,078	-	-	-
Tamaño tumoral (>10 cm)	1,15	0,63-2,10	0,641	-	-	-
Localización (no gástrica)	2,26	1,16-4,42	0,016	2,75	1,34-5,66	0,006
Mitosis (>5 x 50 HPF)	2,51	1,37-4,59	0,003	2,77	1,44-5,35	0,002
Ki67 (>5%)	2,79	1,24-6,27	0,013	2,74	1,22-6,28	0,014
Márgenes quirúrgicos (Positivos)	4,22	2,11-8,45	<0,001	2,57	1,23-5,34	0,011
Rotura Tumoral (Sí)	1,32	0,47-3,73	0,591	-	-	-

Leyenda: 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, por sus siglas en inglés; IC: intervalo de confianza; p: Regresión de Cox.

La edad >60 años (HR: 2,95; IC95 %: 1,48-5,86; p=0,002), localización tumoral no gástrica (HR: 2,72; IC95 %: 1,19-6,17; p=0,017), índice mitótico >5 x 50 HPF (HR: 2,50; IC95 %: 1,20-5,20; p= 0,014) y presencia de márgenes quirúrgicos positivos (HR: 2,07; IC95 %: 1,23-4,46; p=0,042), mostraron ser factores pronósticos independientes relacionados con una menor SV global. (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis univariado y multivariado. Factores pronósticos para SV global						
Característica	Supervivencia Libre de Enfermedad					
	Análisis Univariado			Análisis Multivariado		
	HR	IC95%	p	HR	IC	p
Sexo (masculino)	1,90	0,95-3,79	0,068	-	-	-
Edad (>60 años)	2,48	1,28-4,79	0,007	2,95	1,48-5,86	0,002
Tamaño tumoral (>10 cm)	1,52	0,78-2,96	0,214	-	-	-
Localización (no gástrica)	2,46	1,15-5,24	0,019	2,72	1,19-6,17	0,017
Mitosis (>5 x 50 HPF)	1,88	1,01-3,59	0,048	2,50	1,20-5,20	0,014
Ki67 (>5%)	2,51	1,04-6,04	0,040	1,90	0,78-4,64	0,157
Márgenes quirúrgicos (R1)	3,52	1,74-7,11	0,001	2,07	1,23-4,46	0,042
Rotura Tumoral (Sí)	0,71	0,17-3,02	0,653	-	-	-

Leyenda: 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, por sus siglas en inglés; IC: intervalo de confianza; p: Regresión de Cox.

DISCUSIÓN

La cirugía constituye la piedra angular del tratamiento de los GIST localizados, pero debido al potencial maligno de estos tumores, la recurrencia ocurre tempranamente ante la falta de tratamiento adyuvante en sub-grupos de alto riesgo. Los primeros resultados del empleo del imatinib adyuvante se obtuvieron en los estudios ACOSOG Z9000/Z9001. El estudio fase III ACOSOG Z9001 comparó la efectividad del tratamiento adyuvante durante un año con imatinib 400 mg/día comparado con placebo. Se incluyeron 317 pacientes en el grupo con imatinib y 328 en el grupo placebo. Con una mediana de seguimiento de 74 meses, el tratamiento con imatinib demostró mejorar de forma significativa la SLE (HR: 0,6; IC95 %: 0,43-0,75; $p < 0,001$): sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas en la SV global entre ambos grupos.⁽⁶⁾ En el estudio fase II ACOSOG Z9000 se incluyeron 106 pacientes, quienes fueron intervenidos quirúrgicamente y clasificados de alto riesgo de recurrencia. En estos pacientes se empleó imatinib a dosis de 400 mg/día durante un año. Luego de una mediana de seguimiento de 7,7 años, la SLE a 1, 3 y 5 años fue 96 %, 60 % y 40 %, respectivamente, mientras que la SV global a 1, 3 y 5 años fue 99 %, 97 % y 83 %, respectivamente, lo cual superaba la media histórica reportada antes del empleo del imatinib adyuvante en estos casos.⁽⁷⁾

Los resultados obtenidos en la presente serie de pacientes muestran que la duración del tratamiento con imatinib por tres años muestra SLE y SV global significativamente mayores que los pacientes que fueron tratados por un año.

El estudio EORTC-62024 compara el tratamiento con imatinib por dos años con respecto a observación en 908 pacientes con GIST localizados. Los resultados muestran un aumento de la SLE a 3 y 5 años en el grupo tratado con imatinib con respecto al grupo control (88 % vs 66 % a 3 años, y 69 % vs 63 % a 5 años; $p < 0,001$).⁽⁸⁾ En el estudio fase II del SSG XVIII/AIO se evalúa por primera vez, la terapia adyuvante por tres años con imatinib. Se aleatorizaron 400 pacientes a recibir tratamiento con imatinib durante un año ($n=200$) o tres años ($n=200$), y luego de un seguimiento de 90 meses, la SLE y SV global fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratado durante tres años. ($p < 0,001$).⁽⁹⁾ Los resultados luego de diez años de seguimiento de este estudio muestran que la SLE a diez años fue 52,5 % para los que recibieron tratamiento por tres años y 41,8 % para los que recibieron tratamiento por un año, mientras que la tasa de SV fue 79,0 % y 65,0 %, en los tratados por tres años y un año, respectivamente. Este estudio demuestra un beneficio a largo plazo de la terapia adyuvante por tres años en términos de supervivencia libre de enfermedad (HR: 0,66; IC95 % 0,49-0,87; $p=0,003$) y supervivencia global (HR: 0,55; IC95 %: 0,37-0,83; $p=0,004$), en relación con solo un año.⁽¹⁰⁾ Dado los beneficios reportados en estos estudios, la recomendación actual es mantener el tratamiento adyuvante durante tres años en pacientes con GIST clasificados como riesgo intermedio/alto para recurrencia.^(11,12,13,14) Debe señalarse que el grupo de trabajo de GIST del HHA adoptó a partir de 2008, el criterio de duración del tratamiento de imatinib a un año, y posteriormente, en 2013, lo extendió a tres años, dada las evidencias de los estudios anteriormente mencionados.

Actualmente se llevan a cabo diferentes estudios donde se evalúa la eficacia de una terapia adyuvante más extendida. El estudio fase II PERSIST-5, evaluó la eficacia y seguridad de la administración de imatinib adyuvante durante cinco años en 91 pacientes con GIST localizados de alto riesgo que recibieron tratamiento quirúrgico, y obtiene una SLE y SV global de 90 % y 95 %, respectivamente.⁽¹⁵⁾ No obstante, se necesitan estudios que comparen la eficacia del tratamiento durante tres y cinco años de forma directa.

Se han identificado diversos factores que impactan en la supervivencia de los pacientes con GIST tratados con imatinib adyuvante. En el presente estudio, la edad >60 años fue un factor pronóstico independiente negativo para SV global. Rutkowski y colaboradores, en un estudio llevado a cabo en 686 pacientes con GIST avanzados reporta que los pacientes con edad >70 años presentan una SV global significativamente menor.⁽¹⁶⁾ DeMatteo y colaboradores, en el estudio ACOSOG Z9000 en GIST localizados, obtiene similar resultado.⁽⁷⁾ Otros estudios han señalado que la edad menor de 50 años se asocia a un mejor pronóstico en estos pacientes.⁽¹⁷⁾

Los pacientes con tumores no gástricos y con índices mitóticos $>5 \times 50$ HPF presentaron peor SLE y SV global. Estos resultados coinciden con los reportados en los estudios ACOSOG Z9000,⁽⁷⁾ ACOSOG Z9001⁽¹⁸⁾ y SSGXVIII/AIO.⁽¹⁹⁾ Zhao y colaboradores, informan que, en pacientes con tumores localizados, la presencia de un índice mitótico elevado constituye el factor pronóstico principal de recurrencia.⁽²⁰⁾ Con respecto al tamaño tumoral, no se encontraron diferencias en SLE, ni SG, lo cual difiere de lo reportado en otras investigaciones. Lin y colaboradores, en un estudio que incluyó 234 pacientes con GIST localizado, encuentra el tamaño tumoral como un factor asociado a peor SV global.⁽²¹⁾ Por otra parte, en el estudio ACOSOG Z9001, el análisis multivariado muestra que los tumores mayores de diez centímetros constituyen un factor pronóstico independiente negativo en SLE.⁽¹⁸⁾

El valor de Ki-67 > 5 % resultó ser un factor pronóstico independiente relacionado con pobre SLE, pero no para SV global. Resultados obtenidos previamente por Soriano y colaboradores, en un estudio que incluyó 354 pacientes cubanos con diagnóstico de GIST reportó que valores elevados de Ki-67 estaban asociados con presentaciones avanzadas de la enfermedad.⁽²²⁾ Dado que el Ki-67 refleja con precisión la actividad proliferativa de las células neoplásicas y se relaciona con el desarrollo de metástasis, este podría ser un marcador que refleje el pronóstico de los pacientes con GIST. Otros autores informan que con un punto de corte en 8, demuestran que pacientes con tumores con Ki67 >8 % constituyen un factor pronóstico adverso en pacientes tratados con imatinib adyuvante, fundamentalmente en pacientes con GIST de alto riesgo.^(23,24,25)

La presencia de márgenes quirúrgicos positivos y la rotura tumoral han sido identificados como factores pronósticos adversos para SLE y SV global en diversos estudios.^(9,26,27) El tamaño tumoral >10 cm, localización y rotura tumoral son factores asociados de manera significativa a mayor riesgo en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos.⁽²⁸⁾ El estudio EORTC 62024, reporta que existen diferencias significativas en los resultados de SV global según el compromiso de los márgenes quirúrgicos tanto para pacientes tratados solo con cirugía, como para los tratados con imatinib adyuvante, sin embargo, cuando se excluye la presencia de rotura tumoral, la diferencia significativa con respecto al estado de los márgenes quirúrgicos, desaparece.⁽²⁹⁾ Por otra parte, Lu y colaboradores, en un estudio (n=691), de los cuales solo 24 (3,5 %) presentaron rotura tumoral, encuentra que este es un factor pronóstico independiente para SLE y SG.⁽³⁰⁾ Contrariamente a lo reportado en estos estudios, en la serie de pacientes presentada aquí, no se encontró un impacto significativo de la rotura tumoral sobre la SLE ni en SV global, lo cual puede ser debido al bajo número de pacientes que se reportó como rotura tumoral, y al predominio de pacientes con una mayor duración del tratamiento adyuvante. La presencia de márgenes quirúrgicos positivos representó un factor pronóstico relacionado con peor SLE y SV global.

Una de las **limitaciones** más importantes del presente estudio fue el no disponer de pruebas moleculares para detección de mutaciones, ya que se ha demostrado que los pacientes con delección del exón 11 del gen KIT se benefician de una terapia adyuvante prolongada y que los pacientes que presentan mutaciones del exón 9 de KIT, presentan peores resultados terapéuticos a pesar de la terapia con imatinib.⁽³¹⁾ Resultados recientes indican que contrariamente a lo que ocurre en el escenario de enfermedad avanzada, la administración de imatinib 800 mg/día no aporta beneficios en términos de supervivencia en este grupo de pacientes.⁽³²⁾

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en SLE y SV global son similares a los reportados internacionalmente y reafirman la necesidad de que los pacientes con GIST, una de las denominadas enfermedades raras, tengan un manejo centralizado de su atención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soriano-Lorenzo J, Lima-Pérez M, Soriano-García J, Zaldívar-Blanco K, Fleites-Calvo V. Tumores del estroma gastrointestinal. An Fac med [Internet]. 2019;80(2):214-21. Disponible en: <https://doi.org/10.15381/anales.802.16418>
2. Blay JY, Kang YK, Nashida T, von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumours. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2021;18(7):22. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00254-5>
3. Von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol [Internet]. 2018;36(2):136-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.9705>
4. Li GZ, Raut CP. Targeted therapy and personalized medicine in gastrointestinal stromal tumors: drug resistance, mechanisms, and treatment strategies. Onco Targets Ther [Internet]. 2019;12:5123-33 Disponible en: <https://doi.org/10.2147/OTT.S180763>
5. Mei L, Du W, Idowu M, von Mehren M, Boikos SA. Advances and challenges on management of gastrointestinal stromal tumor. Front Oncol [Internet]. 2018;8:135. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00135>
6. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD. Placebo-controlled randomized trial of adjuvant imatinib mesylate following the resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). Lancet [Internet]. 2009; 373(9669):1097-2104. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60500-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60500-6)
7. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Corless C, Kolesnikova V, von Mehren M. Long-term result of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumors (GIST) ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial. Ann Surg [Internet]. 2013; 258(3):422-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a15eb7>
8. Casali PG, Le Cesne A, Poveda A, Kotasek D, Rutkowski P, Hohenberg P, et al. Time to definitive failure to the first tyrosine kinase inhibitor in localized GI stromal tumors treated with imatinib as an adjuvant: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup randomized trial in collaboration with the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group and Spanish Group for Research on Sarcoma. J Clin Oncol [Internet]. 2015; 33(36):4276-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4304>

9. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schutte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* [Internet]. 2012; 307(12):1265-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.347>
10. Joensuu H, Eriksson M, Sundby K, Reichardt A, Hermes B, Schütte J, et al. Survival outcomes associated with 3 years vs 1 year of adjuvant imatinib for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors: an analysis of a randomized clinical trial after 10-year follow-up. *JAMA* [Internet]. 2020;307(12):1265-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2091>
11. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO-EURACAN-GENTURIS clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2018;29(Suppl4):iv68-iv78. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005>
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastrointestinal stromal Tumor (GISTs). Version 1.2022 [Internet]. EE UU: NCCN; 2022. [Citado 10/01/2022]. Disponible en: <http://www.nccn.org/guidelines>
13. Poveda A, García del Muro X, López Guerrero JA, Martínez V, Romero I, Serrano C, et al. GEIS Guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2017;55:107-19. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.11.011>
14. Landi B, Blay JY, Bonvalot S, Bressan M, Coindre JM, Emile JF, et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFG, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* [Internet]. 2019;51(9):1223-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.07.006>
15. Raut C, Espat J, Maki RG, Araújo DM, Trent J, Williams TF, et al. Efficacy and tolerability of 5-year adjuvant imatinib treatment for patients with resected intermediate or high risk primary gastrointestinal stromal tumor: the PERSIST-5 clinical trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018;4(12):e184060. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4060>
16. Rutkowski P, Bylina E, Lugowska I, Teterycz P, Klimczak A, Streb J, et al. Treatment outcome in older patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2018;9(5):520-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.03.009>
17. Kramer K, Knippschild U, Mayer B, Bögelspacher K, Spatz H, Henne-Bruns D, et al. Impact of age and gender on tumor related prognosis in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *BMC Cancer* [Internet]. 2015;15:57. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1054-y>
18. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, Kolesnikova V, Maki RG, Pisters PW, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(15):1563-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.2046>
19. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, Hartmann JT, Pink D, Schütte J. Risk factors for gastrointestinal stromal tumor recurrence in patients treated with adjuvant imatinib. *Cancer* [Internet]. 2014; 120(15):2325-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.28669>
20. Zhao R, Wang Y, Huang Y, Cui Y, Xia L, Chen Y, et al. Adjuvant imatinib for patients with high risk gastrointestinal stromal tumors: a retrospective cohort study. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):16834. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17266-5>
21. Lin JX, Chen QF, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB, et al. Is 3-year duration of adjuvant imatinib mesylate treatment sufficient for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumor? A study based on long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2017;143(4):727-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2334-x>
22. Soriano JL, Lima M, Fleites V, Domínguez C, González M, Fernández LT, et al. Características clínicas y patológicas de pacientes con tumores estromales gastrointestinales en Cuba. *Acta Médica*. [Internet]. 2021 [Citado 11/1/2022];22(1):e141. Disponible en: <http://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/141/0>
23. Zhang H, Liu Q. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a review. *Transl Oncol* [Internet]. 2020;13(10):100812. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100812>
24. 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. *Medicine* [Internet]. 2017;96(34):e7911. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000007911>
25. Zhao WY, Wang M, Zhang ZZ, Wang CJ, Lin TL, Shen YY. Prognostic value of Ki67 index in gastrointestinal stromal tumor. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;7(5):2298-304.

26. Boukovinas I, Kotsakis A, Androulakis N, Aravantinos G, Michalaki V, Christodoulou C, et al. Recurrence-free survival and safety of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Greece. *Anticancer Res* [Internet]. 2020;40(1):435-41. Disponible en: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13971>
27. Lei C, Zhao B, Wang Q, Ge L, Wang H. Imatinib therapy after resection of high-risk gastrointestinal stromal tumors in Chinese patients: a median follow-up of 48 months. *JBUON*. 2018;25(2):460-7.
28. McCarter M, Antonescu CR, Bllman KV, Maki RG, Pister PW, Demetri GD, et al. Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2012;215(1):53-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.008>
29. Gronchi A, Bonvalot S, Poveda A, Kotasek D, Rutkowski P, Hohenberg P, et al. Quality of surgery and outcome in localized gastrointestinal stromal tumors treated within an international intergroup randomized clinical trial of adjuvant imatinib. *JAMA Surg* [Internet]. 2020; 155(6):e200397. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.0397>
30. Lu J, Dai Y, Zheng HL, Xie JW, Wang JB, Lin JX, et al. What is the appropriated duration of adjuvant imatinib mesylate treatment for primary gastrointestinal stromal tumors classified according to the strict definition of tumor rupture? *Medicine* [Internet]. 2019;98(3):e14177. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.000000000014177>
31. Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, Eriksson M, Sundby Hall K, Reichardt A. Effect of KIT and PDGFRA mutations on survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib: an exploratory analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017; 3(5):602-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5751>
32. Vicenzi B, Napolitano A, Fiocco M, Mir O, Rutkowski P, Blay JY, et al. Adjuvant imatinib in GIST patients harboring exon 9 KIT mutations: results from a multi-institutional European retrospective study. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2022;14;28(8):1672-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1665>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Vilma Fleites Calvo. Conceptualización, análisis formal, metodología, curación de datos, redacción, revisión y edición.

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.

Jorge Luis Soriano Lorenzo, Conceptualización, análisis formal, metodología, curación de datos, redacción, revisión y edición.

Masiel González Meisozo. Curación de datos, redacción, revisión y edición.

Dunia Morales Morgado. Curación de datos, redacción, revisión y edición.

Carlos Domínguez Álvarez. Investigación, supervisión patología, redacción, revisión y edición.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.