

## Características clínicas y patológicas de pacientes con tumores estromales gastrointestinales en Cuba

### Clinical and Pathological Characteristics of Patients with 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>

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

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>

Jorge Ortiz Roque<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9910-2263>

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

María Elena González Solares<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4952-4089>

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

\*Autor para la correspondencia: soriano670309@gmail.com

#### RESUMEN

**Introducción:** Los tumores del estroma gastrointestinal son tumores de muy baja incidencia, y en Cuba existe un protocolo de actuación de diagnóstico y tratamiento. Pocas publicaciones se han realizado sobre esta enfermedad a nivel nacional.

**Objetivo:** Describir las características clínicas e histopatológicas de pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST), en Cuba.

**Metodología:** Se realizó estudio retrospectivo y observacional en 354 pacientes con diagnóstico de tumores del estroma gastrointestinal, atendidos en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" entre 2003 y 2020. Se utilizó el método chi-cuadrado para la asociación de variables, con valor  $p < 0,05$ . Se evaluó la supervivencia global.

**Resultados:** El 96,9 % de los pacientes fue positivo para CD-117. Predominaron los pacientes con edades superiores a 50 años, color blanco de piel, sexo femenino, y estadios tempranos. La forma de presentación más frecuentemente observada fue dolor abdominal (37,1 %), y localización gástrica. La mediana de tamaño tumoral fue 10 cm. En etapas no metastásicas, según diferentes clasificaciones, predominaron pacientes de alto riesgo, fundamentalmente en localizaciones no gástricas ( $p < 0,05$ ). El hígado y peritoneo fueron los sitios metastásicos más frecuentemente observados. Se realizó cirugía a 89,5 % de los pacientes, aunque los márgenes de resección comprometidos y ruptura tumoral se observaron en 22,3 % y 16,4 %, respectivamente. El 70,1 % del total de pacientes recibieron tratamiento con imatinib. El volumen de nuevos pacientes y supervivencia global de estos, se incrementó gradualmente. La mediana de supervivencia no se ha alcanzado aún, en los últimos dos trienios.

**Conclusiones:** Este constituye el reporte más completo de las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de pacientes con tumores del estroma gastrointestinal en Cuba, en el contexto de un protocolo de alcance nacional.

**Palabras clave:** tumores del estroma gastrointestinal; GIST; epidemiología; mesénquima; células intersticiales de Cajal; CD 117; proteína c-kit.

## ABSTRACT

**Introduction:** Gastrointestinal stromal tumors are tumors with a very low incidence. In Cuba, there is a protocol for their diagnosis and treatment. Yet few publications have been made about this disease at the national level.

**Objective:** To describe the clinical and histopathological characteristics of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Cuba.

**Methods:** A retrospective and observational study was carried out in 354 patients with a diagnosis of gastrointestinal stromal tumors treated at Hermanos Ameijeiras Clinical-Surgical Hospital between 2003 and 2020. The chi-square method was used for the association of variables, with  $P < 0.05$ . Overall survival was evaluated.

**Results:** 96.9% of the patients were positive for CD117. There was a predominance of patients older than 50 years, of white skin, female sex, and in early stages of the disease. The most frequently observed form of presentation was abdominal pain, accounting for 37.1%, together with the gastric location. The median tumor

size was ten centimeters. In nonmetastatic stages, according to different classifications, high-risk patients predominated, mainly for nongastric locations ( $P < 0.05$ ). The liver and peritoneum were the most frequently observed metastatic sites. Surgery was performed in 89.5% of the patients, although the compromised resection and tumor rupture margins were observed in 22.3% and 16.4% of patients, respectively. 70.1% of all patients received treatment with imatinib. The volume of new patients and their overall survival increased gradually. Median survival has not yet been reached, at least within the last two triennia.

**Conclusions:** This constitutes the most complete report of the epidemiological, clinical and histopathological characteristics of patients with gastrointestinal stromal tumors in Cuba, in the context of a national protocol.

**Keywords:** gastrointestinal stromal tumors; GIST; epidemiology; mesenchyme; interstitial cells of Cajal; CD117; c-kit protein.

Entregado: 20/09/2020

Aprobado: 29/10/2020

## Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), son las lesiones malignas del mesénquima más comunes del tracto gastrointestinal en el entorno clínico diario, originadas al parecer, en las células intersticiales de Cajal.<sup>(1)</sup> Desde los trabajos de *Hirota* y otros, y de *Kindblom* y otros, se demostró que la mayoría de estos tumores presentan expresión del receptor CD 117 (proteína c-kit), y que constituyen una entidad clínico-patológica bien definida.<sup>(2,3)</sup> Posteriormente, otros autores demostraron que existen mutaciones en otros genes, en aquellos pacientes que no presentan mutaciones en KIT, como son las de receptor- $\alpha$  del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- $\alpha$ ), gen BRAF (homólogo B del oncogén viral del sarcoma murino v-Raf), complejo enzimático de la succinato deshidrogenasa (SDH), entre otros.<sup>(4,5,6)</sup>

En dos décadas, ha pasado de un sarcoma mal definido y resistente a los tratamientos sistémicos convencionales, a un tumor maligno biológica y molecularmente bien caracterizado, que ha permitido además de la cirugía, la utilización de tratamientos dirigidos a dianas moleculares, constituyendo un paradigma en el desarrollo de terapias biológicas en tumores malignos sólidos.<sup>(7)</sup>

Las mejoras diagnósticas y las estadísticas de este tipo de tumor, simulan un aparente falso incremento de la incidencia, motivado fundamentalmente porque

antes del 2000, se utilizaron diferentes categorías taxonómicas para denominar un GIST. No es hasta la tercera edición de la International Classification of Diseases in Oncology (ICD-O), que aparece este término. Por otra parte, el desarrollo de la inmunohistoquímica y la utilización de las diferentes clasificaciones y criterios consensuados, han permitido diagnosticar un grupo de pacientes, que anteriormente eran considerados como benignos (muchos de ellos hoy clasificados como muy bajo y bajo riesgo), y no fueron incluidos en los registros poblacionales de cáncer.<sup>(8)</sup>

Generalmente se desarrollan alrededor de los 60 años, con un ligero predominio masculino. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante un largo período de tiempo hasta que surgen complicaciones o se desarrollan las metástasis.<sup>(9)</sup> Son frecuentes los síntomas como el dolor, distensión abdominal y sangramiento. En dos tercios de los casos, los GIST se localizan en estómago, y en un cuarto, en el intestino delgado. El resto de las localizaciones, incluyen esófago, colon y recto. La diseminación metastásica suele acontecer en el hígado y el peritoneo. Raramente se presentan metástasis óseas, pulmonares y ganglionares.<sup>(1,7,9)</sup> Se estratifican como GIST de bajo y alto riesgo dependiendo del índice mitótico, tamaño y localización del tumor.<sup>(10)</sup> Pueden tener un crecimiento de curso indolente o rápido, metastatizante y potencialmente mortal. El pronóstico puede ser excelente si se pueden diagnosticar y tratar oportunamente.<sup>(9,10)</sup>

En el año 2001, Joensuu y el equipo de Oncología Médica del Hospital Universitario de Helsinki, Finlandia, publicó en la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine*, sobre la primera paciente exitosamente tratada con STI571 (nombre de la molécula imatinib en fase de investigación), que obtuvo respuesta clínica y metabólica completa en el escenario metastásico y en franca progresión de la enfermedad.<sup>(11)</sup> Se abrió a partir de entonces, el camino de una nueva era para estos pacientes y del tratamiento con fármacos orales molecularmente dirigidos. Nuestro grupo de trabajo comenzó en el 2003, un protocolo de actuación con alcance nacional en esta enfermedad y publicó en el 2006, el reporte de los primeros dos casos de GIST tratados con imatinib en Cuba.<sup>(12)</sup>

El objetivo del presente artículo es describir las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con tumores estromales gastrointestinales diagnosticados y tratados en el servicio de oncología clínica del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, como parte del protocolo nacional de esta enfermedad.

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional en pacientes con diagnóstico de tumores del estroma gastrointestinal atendidos en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", en el período de enero 2003 hasta junio de 2020.

### Universo y muestra

El universo quedó constituido por todos los pacientes con diagnóstico presuntivo de sarcoma del estroma gastrointestinal (n= 437). La muestra incluida en el estudio, debió cumplir con los criterios de selección: edad >18 años, diagnóstico histológico confirmado de GIST, haber sido discutida su conducta en el grupo multidisciplinario, y adecuado seguimiento. La muestra quedó constituida por 354 pacientes. No se incluyeron 83 pacientes debido a: 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>(13)</sup> Se realizó 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. La ecografía endoscópica se utilizó en tumores de esófago, estómago, y recto, y la resonancia magnética nuclear (RMN) se empleó en tumores de recto. Se realizó Rx de esófago, estómago y duodeno, y endoscopia gástrica en las localizaciones accesibles. 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.

Se utilizaron las clasificaciones TNM de la American Joint Commission on Cancer (AJCC),<sup>(14)</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>(15)</sup>

### Procedimientos para la recogida y análisis de la información

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, además de la prueba estadística Chi-cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) como método de análisis para evaluar la asociación entre variables. 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 %.

### Aspectos éticos

El presente estudio contó con la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética de Investigaciones del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", quienes revisaron la calidad del proyecto y el adecuado cumplimiento de sus procedimientos. 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>(13)</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 dieciocho años de protocolización. Los mayores volúmenes de pacientes atendidos por GIST correspondieron a las provincias de la Habana, Villa Clara y Matanzas, que concentraron poco más del 56% del total de pacientes.



Fig. 1. Distribución de pacientes con tumores estromales gastrointestinales (GIST) en Cuba. 2003-2020. (n=354)

El CD-117 fue positivo en 349 pacientes (96,9 %), y once pacientes, negativos, resultaron positivo a DOG-1. Hubo correspondencia entre CD-117 y DOG-1 en 105 pacientes que les fue realizada ambas técnicas y en 238 pacientes no pudo ser realizado DOG-1. El 60,5 % de los pacientes (n=214,) fue positivo además a CD-34.

La mediana de edad fue de 59 años, y predominaron los pacientes con edades superiores a los 50 años, y de color blanco de piel. Las pacientes del sexo femenino tuvieron una incidencia ligeramente superior de forma global y en estadios más tempranos. La forma de presentación más frecuentemente observada fue el dolor abdominal (37,1 %), mientras que ésta y la masa abdominal palpable, constituyó poco más del 70 % de los pacientes en estadios más avanzados. El sangramiento digestivo alto se presentó en mayor proporción en etapas tempranas (27,8 % versus 14,2 %). Solo la cuarta parte de los pacientes se presentaron de forma asintomática, mientras que poco más de 80 % de los pacientes en etapas avanzadas fueron clasificados como ECOG 1 y 2. (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con GIST en Cuba (2003-2020)

Variables	Características	Total (n=354)		Localizada (n=248)		Avanzada (n=106)		X <sup>2</sup>
		n	%	n	%	n	%	
Mediana edad en años (rango)		59 (19;87)		58 (19;83)		60 (26;87)		
Edad (estratificada)	< 50 años	91	25,7	68	27,4	23	21,7	,160
	≥ 50 años	263	74,3	180	72,6	83	78,3	
Sexo	Masculino	175	49,5	117	47,2	58	54,7	,118
	Femenino	179	50,5	131	52,8	48	45,3	

Color de la Piel	Blanca	230	65,0	142	62,6	88	69,3	,890
	Negra	54	15,3	38	16,7	16	12,6	
	Mestiza	70	19,7	47	20,7	23	18,1	
Forma de Presentación	Anemia severa	33	9,3	25	10,1	8	7,5	,001
	Dolor Abdominal	131	37,1	94	37,9	37	34,9	
	Masa abdominal palpable	91	25,7	52	21,0	39	36,8	
	Sangramiento Digestivo alto	84	23,7	69	27,8	15	14,2	
	Rectorragia	11	3,1	4	1,6	7	6,6	
	Otros	4	1,1	4	1,6	-	-	
	ECOG	0	89	25,1	72	29,0	17	
1	146	41,3	96	38,7	50	47,2		
2	115	32,5	79	31,9	36	34,0		
3	4	1,1	1	0,4	3	2,8		

Leyenda: GIST-tumores estromales gastrointestinales; ECOG-escala utilizada por el Eastern Cooperative Oncology Group;  $\chi^2$ -chi cuadrado de Pearson.

En la tabla 2, se presentan las características anatomopatológicas seleccionadas en la serie. La mediana de tamaño tumoral fue de 10 cm. No obstante, los pacientes con tumores mayores de diez centímetros fueron más frecuentemente observados en la enfermedad avanzada. En poco más de la mitad de los pacientes, el tumor primario estaba localizado en el estómago. Sin embargo, en estadios avanzados, el intestino delgado fue más frecuentemente observado en los pacientes en relación a etapas localizadas (47,2 % versus 35,9 %).

Tabla 2. Características patológicas de pacientes con GIST en Cuba (2003-2020)

Variables	Características	Total (n=354)		Localizada (n=248)		Avanzada (n=106)	
		n	%	n	%	n	%
Tamaño Tumoral (mediana en cm)		10 (1;38)		10 (1;30)		10 (2;38)	
Tamaño Tumoral	≤ 2 cm	10	2,8	8	3,2	2	1,9
	>2-4,9 cm	66	18,6	60	24,2	6	5,7
	5-10 cm	135	38,1	94	37,9	41	38,7
	>10 cm	143	40,5	86	34,7	57	53,7*
Localización del tumor primario	Colon/Recto	22	6,1	10	4,0	12	11,3
	Intestino Delgado	139	39,3	89	35,9	50	47,2
	Gástrico	179	50,6	137	55,3	42	39,6*
	Otros	14	4,0	12	4,8	2	1,9

Recuento Mitótico	≤ 5 x 50 HPF	237	66,9	180	72,6	57	53,8
	> 5 x 50 HPF	117	33,1	68	27,4	49	46,2*
Valor Ki-67	(mediana en %)	7.5 (1;80)		5 (1;80)		10 (1;80)	
Ki-67	≤ 5 %	169	47,7	139	56,0	30	28,3
	> 5 %	185	52,3	109	44,0	76	71,7*

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. \*p<0.01

En la tabla 3, se describe la distribución de los pacientes según las diferentes clasificaciones empleadas. Los pacientes con tumores de localización primaria gástrica, tuvieron 2,2 veces más probabilidad de presentación en etapas I-II, que aquellos de otras localizaciones, acorde a la clasificación de la AJCC (American Joint Committee on Cancer). En los pacientes no metastásicos, según la clasificación de Fletcher, el 40.5 % de los de localización primaria no gástrica, se clasificaron como de alto riesgo, mientras que en la clasificación de Miettinen y del NIH (National Institute of Health) modificado, éstos se incrementaron a 59,5 %, y 82,0 %, respectivamente. (p<0,05).

Tabla 3. Distribución de pacientes acorde a las clasificaciones de estadificación y de riesgo en Cuba (2003-2020)

Clasificaciones	Estadio	Gástrico (n=179)		No Gástrico (n=175)		x <sup>2</sup>
		n	%	n	%	
AJCC (estadificación)	IA	36	20,1			,001
	IB	35	19,6			
	I			21	12,0	
	II	38	21,2	27	15,4	
	IIIA	19	10,6	34	19,4	
	IIIB	14	7,8	42	24,0	
	IV	37	20,7	51	29,1	
Fletcher* (riesgo)	Muy Bajo	4	2,9	2	1,8	,228
	Bajo	35	25,5	19	17,2	
	Intermedio	57	41,6	45	40,5	
	Alto	41	29,9	45	40,5	
Miettinen* (riesgo)	Muy Bajo	36	26,3	-	-	,001
	Bajo	35	25,6	21	18,9	
	Intermedio	54	39,3	24	21,6	
	Alto	12	8,8	66	59,5	
NIH	Muy Bajo	4	2,9	2	1,8	,019

Modificado* (riesgo)	Bajo	32	23,4	18	16,2
	Intermedio	8	5,8	0	0
	Alto	93	67,9	91	82,0

Leyenda: 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. Los por cientos son obtenidos en base a: gástrico (n=137), y no gástrico (n=111). \*\*p=0.001.

El hígado y el peritoneo fueron los sitios metastásicos más frecuentemente observados en los pacientes en etapa IV, tanto al debut, como evolutivamente (88,6 % del total de pacientes con metástasis). (Tabla 4).

Tabla 4. Patrón metastásico de pacientes con tumores estromales gastrointestinales en Cuba (2003-2020)

Sitio	Sitios Metastásicos al Debut (n=104)		Nuevos Sitios Metastásicos Evolutivos (n=28)		Total (n=132)	
	n	%	n	%	n	%
Hígado	65	62,4	20	71,4	85	64,4
Peritoneo	26	25,0	6	21,4	32	24,2
Hueso	6	5,8	1	3,6	7	5,3
Pulmón	4	3,8	-	-	4	3,0
Ganglios	1	1,0	-	-	1	0,8
Suprarrenal	1	1,0	1	3,6	2	1,5
Retroperitoneo	1	1,0	-	-	1	0,8

En la tabla 5, se puede observar que el 89,5 % de los pacientes pudieron realizarse algún tratamiento quirúrgico, aunque un 15 % tuvo criterios de irreseccabilidad al inicio. Es de señalar, que 16 pacientes de los 53 que inicialmente fueron irreseccables, pudieron realizarse la cirugía luego de tratamiento neoadyuvante con imatinib. Los márgenes de resección comprometidos y la ruptura tumoral se observaron en 22,3 % y 16,4 %, respectivamente. Todos los pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásica recibieron tratamiento con imatinib, y en general, el 70,1 % del total de pacientes.

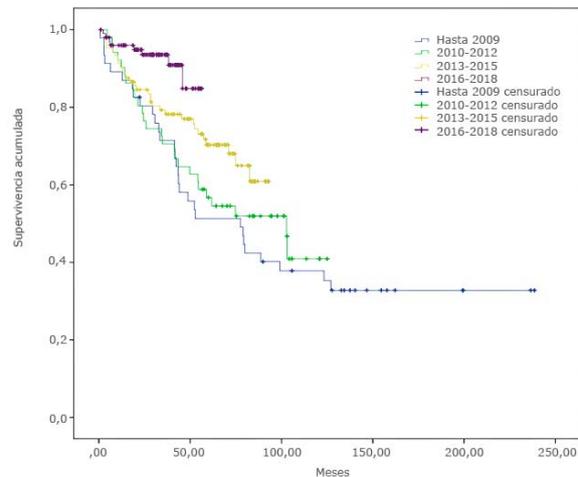
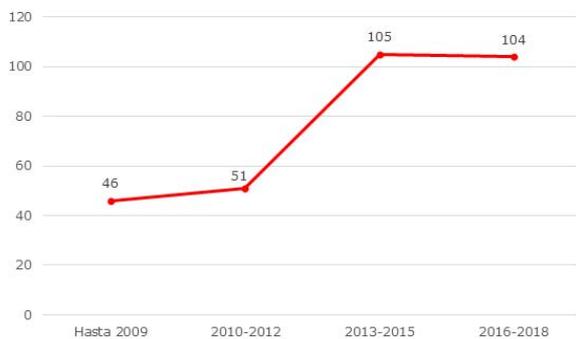
Tabla 5. Características de tratamiento realizado a pacientes con GIST en Cuba (2003-2020)

Variables		Total (n=354)		Localizada (n=248)		Avanzada (n=106)		X <sup>2</sup>
		n	%	n	%	n	%	
Cirugía	Sí	317	89,5	241	97,2	76	71,7	,001
	No	37	10,5	7	2,8	30	28,3	

Criterio de Resecabilidad	Sí	301	85,0	237	95,6	64	60,4	,001
	No	53	15,0	11	4,4	42	39,6	
Márgenes limpios	Sí	275	77,7	220	88,7	55	51,9	,001
	No	79	22,3	28	11,3	51	48,1	
Ruptura Tumoral	Sí	58	16,4	18	7,3	40	37,7	,001
	No	296	83,6	230	92,7	66	62,3	
Tratamiento con Imatinib	Sí	254	70,1	148	59,7	106	100,0	,001
	No	100	29,9	100	40,3	-	-	

Leyenda: X<sup>2</sup>- Chi-cuadrado de Pearson.

El número de casos nuevos atendidos en la institución bajo el protocolo de GIST ha ido incrementando con los años. Del 2010 a 2012, se atendieron en solo tres años, poco más de 50 pacientes, que fue la misma cantidad de atendidos en siete años cuando comenzó el mismo. Luego, en los otros dos trienios, se alcanzó el centenar de pacientes en cada uno. Se observó, además, que la mediana de supervivencia global de estos pacientes se ha ido incrementando de forma paulatina en el tiempo. En los últimos dos trienios, aún no se ha alcanzado la mediana de supervivencia. Se excluyeron intencionalmente los 48 pacientes atendidos en el período de enero de 2019 a junio de 2020 (Fig. 2).



Períodos de tiempo	Mediana SV (meses)	IC (95 %)
Hasta 2009	77,5	(37,6 ; 117,5)
2010-2012	102,8	(58,4 ; 147,3)
2013-2015	No alcanzada	(... ; ...)
2016-2018	No alcanzada	(... ; ...)

**A**

**B**

Figura 2. Períodos de atención de pacientes con GIST. A. Casos nuevos atendidos. B. Supervivencia global. (p=0.001-Log-Rank) (p=0.002-Breslow)

## Discusión

Similar a lo publicado en otros estudios,<sup>(9,16)</sup> se ha observado un incremento en el tiempo, del número de pacientes de nuevo diagnóstico de GIST, como consecuencia de las mejoras en los criterios de diagnóstico, disminución de los tiempos de ejecución de las diferentes actividades de confirmación diagnóstica hasta la decisión final de la estrategia de tratamiento 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.

Más del 95 % de los pacientes con GIST tienen expresión de CD-117 (c-kit) con patrón de tinción citoplásmica difusa, mientras que en el 75 % de los casos, ésta es intensa. Además, el 70-90 % también expresan CD34, actina en 20-30 %, S-100 en 8-10 %, y desmina en 2-4 %.<sup>(17,18)</sup> La positividad para CD-117 es independiente del estado mutacional de KIT y PDGFR- $\alpha$ . El marcador DOG1, correspondiente al transportador de potasio ANO1, es muy recomendable en el C-Kit negativo, en el que DOG1 es expresado en más del 35 % de los casos. La expresión de CD-117 y/o DOG-1 confirma el diagnóstico de GIST.<sup>(17,18)</sup> Seis de los once casos CD-117 negativos/DOG-1 positivos fueron de localización gástrica, y todos tuvieron morfología celular epitelioide, como es habitual en este tipo de pacientes. La confirmación del total de pacientes con GIST fue realizada con estos marcadores, por lo que se excluyen aquellos casos CD-117 negativo/DOG-1 negativo, ante la ausencia de marcador de inmunohistoquímica succinato deshidrogenasa (SDH) en nuestra serie, constituyendo ésta una de sus limitaciones. Los pacientes con KIT/PDGFR- $\alpha$  “salvajes” con SDH negativo identifican pacientes con mutaciones en el gen SDH.<sup>(19,20)</sup>

Los pacientes incluidos en este estudio comparten muchas similitudes con lo publicado internacionalmente, y a la cual haremos referencia en las principales variables analizadas.<sup>(8, 21,22,23,24,25,26,27)</sup> Los GIST ocurren a cualquier edad, con una mediana de edad al diagnóstico de 65 años, pero rara vez ocurren en individuos menores de 20 años.<sup>(18)</sup> La mediana de edad de la presente serie fue inferior a lo reportado por la mayoría de los autores,<sup>(8,21,22,26)</sup> y algo similar a pacientes mexicanos y chilenos, quienes sitúan la mediana de edad a 52 y 54 años, respectivamente.<sup>(25)</sup> No obstante, poco menos del 75 % de los pacientes se encontraron en el subgrupo de mayor o igual a cincuenta años, y solo una paciente se diagnosticó antes de los 20 años, la cual pertenece a un síndrome familiar.

*Soreide* y otros,<sup>(21)</sup> en la mayor serie de pacientes con GIST (n=13550) que agrupa estudios realizados en 19 países, reporta igual frecuencia de diagnóstico en cuanto

al género, así como, un predominio del color de piel blanca. Nuestros resultados fueron similares a lo anterior. Pocos estudios se han realizado en poblaciones no caucásicas, por lo que existe un sesgo de selección que no permite arribar a conclusiones sobre este aspecto.<sup>(28)</sup>

En términos de extensión, los GIST pueden ser clasificados como localizado, y avanzado (y éste a su vez, desglosado en localmente avanzado y metastásico). Los estudios indican una mayor proporción de localizados versus avanzados, sin embargo, pueden variar ampliamente entre los diversos estudios. Por ejemplo, en el reporte de la base de datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), el 54,4 % de los GIST son localizados, mientras que el estudio francés,<sup>(29)</sup> reporta 91,6 %, y el mexicano,<sup>(25)</sup> un 89,1 %.

Las presentaciones clínicas de GIST son muy variables según sitio anatómico y tamaño tumoral. Los síntomas más frecuentes son anemia, pérdida de peso, hemorragia digestiva, dolor abdominal y síntomas relacionados con la masa.<sup>(30)</sup> En nuestro estudio, el 70 % de los pacientes fueron diagnosticados en su fase localizada, mientras que el dolor y la masa abdominal palpable fueron las causas más importantes de presentación de éstos. En un 20 %, estos hallazgos fueron detectados de forma incidental, siendo la masa abdominal, generalmente menor de cinco centímetros, el signo principal encontrado, ( $p=0,017$  datos no mostrados).

El tamaño medio del tumor al momento del diagnóstico es aproximadamente seis centímetros.<sup>(15,18)</sup> El 40,5 % de los pacientes incluidos en la serie presentaron tumores mayores de diez centímetros, lo cual es similar a lo reportado por *Medrano*,<sup>(22)</sup> *Manrique*,<sup>(24)</sup> *Calderillo*,<sup>(25)</sup> y *Togo*.<sup>(28)</sup> Las series europeas<sup>(21)</sup> y asiáticas<sup>(26,27)</sup> describen medianas de tamaño tumoral cercanas a seis centímetros. Las diferencias encontradas en las diferentes series en cuanto a las variables analizadas en el párrafo anterior, y el tamaño tumoral, en parte son explicadas por un sesgo de registro y depende fundamentalmente del personal médico que desarrolló este registro. En aquellos países, como México, donde el personal es dirigido por cirujanos, predominarán las enfermedades localizadas y las presentaciones clínicas asociadas a tumores mayormente resecables. Sin embargo, si el registro es liderado por médicos oncólogos, tendrá una proporción mayor de pacientes con GIST avanzados.

Al igual que otros estudios,<sup>(8,21,22,23,24,25,26,27,28)</sup> el estómago fue el sitio anatómico más frecuentemente comprometido como tumor primario y fundamentalmente, en los estadios localizados. El mayor recuento mitótico y valores de Ki-67 por encima del 5 % se correlacionaron mayormente con las presentaciones de la enfermedad

avanzada ( $p < 0,01$ ). El Ki67 puede reflejar con precisión, la actividad proliferativa de las células tumorales y está relacionado con el desarrollo, metástasis y pronóstico en GIST.<sup>(10)</sup> Los estudios han demostrado que la mayoría de pacientes con  $Ki67 > 5\%$  tienen un alto riesgo de recurrencia y metástasis y se correlaciona positivamente con la clasificación de riesgo y el índice mitótico. Otro metanálisis muestra que hay más pacientes de GIST, con índice Ki67 alto en el grupo medio y alto de la clasificación del National Institute of Health (NIH), que en el grupo de NIH bajo.<sup>(31)</sup>

Se han propuesto varios sistemas de clasificación para el pronóstico de los GIST. Estos sistemas de clasificación han sido sometidos a comparación y validación en diferentes estudios, así como muchos de estos trabajos han propuesto la modificación de estos sistemas incluyendo factores adicionales como la invasión de la mucosa, la ulceración del tumor y la ruptura tumoral.<sup>(32)</sup> Además de los factores anatómicos y biológicos, la ruptura del tumor, como factor clínico, se introdujo en la clasificación de riesgo del NIH modificado, basada en un estudio poblacional. La importancia pronóstica de ésta fue inicialmente informada como un factor pronóstico independiente de leiomiomas gastrointestinales, la mayoría de los cuales ahora serían considerados GIST. Posteriormente se confirmó la ruptura tumoral, como factor de riesgo de recurrencia en estudios retrospectivos.<sup>(33)</sup> En pacientes con GIST sin ruptura 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), incorpora los principales factores de pronóstico en GIST (índice mitótico, tamaño tumoral y sitio anatómico) en su octava edición.<sup>(14)</sup> En la serie, los GIST gástricos tuvieron una asociación mayor con estadios tempranos en relación a las localizaciones no gástricas. El mayor número de pacientes en alto riesgo, acorde a las clasificaciones del NIH, y de Miettinen, se debe fundamentalmente al alto por ciento de pacientes con tumores mayores de diez centímetros, localizaciones no gástricas, y conteo mitótico mayor de cinco. Esto es superior a los estudios europeos y asiáticos.<sup>(21,26,27)</sup> De igual forma, el por ciento de pacientes con metástasis al diagnóstico (24,9 %), es similar a lo reportado por el estudio norteamericano<sup>(8)</sup> y chileno<sup>(25)</sup>, y muy inferior a las series europeas, asiáticas, y en la región, de México y Perú, que están en un rango entre 8-15 %.<sup>(21,22,24,25,26,27)</sup> El hígado y el peritoneo fueron los sitios metastásicos más frecuentemente reportados, tanto al debut como en la evolución de la enfermedad, en la serie y en los estudios revisados.<sup>(8,21,22,23,24,25,26,27,28)</sup>

La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo. El objetivo principal es asegurar que los márgenes de resección sean R0, en una resección completa del tumor, y que éste pueda ser extirpado sin rotura de la pseudocápsula tumoral. Para lograr este objetivo, el tumor debe ser radiológicamente resecable y la morbimortalidad quirúrgica debe ser aceptable. En casos especiales, con tumores grandes o en sitios anatómicos complicados, (recto o unión gastroesofágica), la mejor opción de tratamiento debe ser discutida en un contexto multidisciplinario, ya que se recomienda evitar la resección multivisceral o daños funcionales, siendo el tratamiento neoadyuvante, la mejor opción en estas condiciones. Es por ello, que dieciséis pacientes de los 53 que inicialmente fueron irreseccables, pudieron realizarse la cirugía R0, luego de tratamiento neoadyuvante con imatinib, y sin rotura del tumor.

En el caso de los GIST gástricos, que es el más frecuente, se prefieren las resecciones en cuña a las gastrectomías clásicas.<sup>(34)</sup> Actualmente, hay varios estudios que comparan la resección en cuña laparoscópica versus cirugía abierta que muestra múltiples beneficios a los pacientes. En este sentido, la resección en cuña laparoscópica se considera el tratamiento estándar para el GIST gástricos.<sup>(35)</sup> Para pacientes con GIST primario localizado de intestino delgado, la resección intestinal segmentaria, sigue siendo la primera elección de tratamiento. Las resecciones emergentes secundarias a hemorragia, obstrucción, o perforación son más frecuentes en pacientes diagnosticados con GIST de intestino delgado.<sup>(34)</sup> El por ciento de pacientes con posibilidades de resección (85,0 %), fue superior a la serie de *Li* y otros (74,1 %).<sup>(26)</sup> No obstante, este indicador debe tomarse con mucho cuidado, pues depende en gran medida, del informe operatorio enviado por los diferentes centros donde se realiza la cirugía del tumor primario.

La cirugía citoreductora en la enfermedad metastásica pudo ser realizada en 62 de 88 pacientes (70,5 %), luego de tratamiento sistémico con mesilato de imatinib, y haber alcanzado al menos estabilización de la enfermedad, y sin enfermedades asociadas limitantes del proceder. Resultados similares se han reportado por *Xiao*, y su equipo de trabajo, en pacientes con metástasis hepáticas, quienes enfatizan en que solo este tipo de cirugía deberá realizarse en pacientes que no estén en franca progresión de la enfermedad.<sup>(36)</sup>

Todos los pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásica recibieron tratamiento con imatinib, y en general, el 70,1 % del total de pacientes. Casi el 60 % de los pacientes con enfermedad localizada, recibieron tratamiento con este fármaco, por ser considerados, como de alto riesgo. Este se considera el tratamiento estándar, luego de los resultados de los estudios clínicos ACOSOG

Z9000 y ACOSOG Z9001, donde se demuestra que el uso del imatinib prolonga la supervivencia global.<sup>(37)</sup> El Grupo de Sarcoma Escandinavo realizó el ensayo clínico (SSG XVIII), donde utiliza imatinib (400 mg/día) en 400 pacientes de GIST de alto riesgo, con resección completa, y compara la administración en un brazo, a solo 12 meses versus 36 meses, y obtiene una reducción de riesgo de recaída de un 54 % en el grupo de 36 meses, donde obtuvo una supervivencia libre de recurrencia a cinco años del 65,6 % versus 47,9 % en el brazo de doce meses.<sup>(38)</sup> Dado lo anterior, nuestro grupo de trabajo adoptó a partir del 2008, el criterio de duración del tratamiento de imatinib a un año, y posteriormente, en el 2013, lo extendió a tres años. Nosotros especulamos, que quizás sea una de las explicaciones del incremento de la supervivencia global de los pacientes a partir del 2013, reflejados en la figura 2.

El presente trabajo presenta las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos, aunque ésta se minimiza al contar con una base de datos sólida, y seguida por un equipo de trabajo estable, que ha ido ganando una mayor experiencia en el manejo del tumor a medida que ha transcurrido el tiempo, e incrementado el número de pacientes atendidos. La experiencia de esta protocolización centralizada ha permitido brindar información parcial de sus resultados,<sup>(39)</sup> además de los que realizamos con la presente publicación, y sirve a las autoridades de salud nacionales, tomar decisiones oportunas y correctas en la asignación de recursos para una enfermedad de baja incidencia, pero que puede brindar supervivencias prolongadas a los pacientes, y curación en algunos. Algunos estudios clínicos están en curso, incluyendo la incorporación de la PET-CT, que ha demostrado ser un excelente método de evaluación de respuesta y de detección de mutaciones primarias y secundarias,<sup>(40)</sup> así como uso de nuevas moléculas biológicas en el paciente con GIST metastásico, y los estudios moleculares en este tipo de paciente.

### Agradecimientos

A la MSc. Maritza González Blanco, Lic. Yanitza Roja Guerra, y Yaumara López Reyes por la colaboración en la realización del presente manuscrito.

## Referencias bibliográficas

1. Ahmed M. Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Clin Cases.* 2020;8(15):3142-55. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i15.3142>

2. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit gene in human gastrointestinal stromal tumor. *Science*. 1998;279:577-580. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.279.5350.577>
3. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*. 1998;152:1259-69. PMID:9588894
4. Huss S, Pasternack H, Ihle MA, Merkelbach Bruse S, Heitkötter B, Hartmann W, et al. Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFRα wild-type GISTs are rare events. *Hum Pathol*. 2017;62:206-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.01.005>
5. Kalfusova A, Linke Z, Kalinova M, Krskova L, Hilska I, Szabova J, et al. Gastrointestinal stromal tumors - Summary of mutational status of the primary/secondary KIT/PDGFRα mutations, BRAF mutations and SDH defects. *Pathol Res Pract*. 2019;215(12):152708. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152708>
6. Bombac A, Zakotnik B, Bucic M, Setrajcic Dragos V, Gazic B, Stegel V, et al. Mutational spectrum and classification of novel mutations in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumours. *Int J Oncol*. 2020;56(6):1468-78. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5028>
7. Watson GA, Kelly D, Melland Smith M. Get the GIST? An overview of gastrointestinal stromal tumours. *Ir J Med Sci*. 2016;185(2):319-26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-016-1410-1>
8. 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: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1002>
9. Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, Pitchaimuthu A, Perumal SK, Srinivasan U, et al. A gist of gastrointestinal stromal tumors: a review. *World J Gastrointest Oncol*. 2013;5:102-12. DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v5.i6.102>

10. Zhang H, Liu Q. Prognostic Indicators for Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review. *Transl Oncol.* 2020;13(10):100812. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100812
11. Joensuu H, Roberts P, Sarlomo Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the Tyrosine Kinase inhibitor STI571 in a patient with metastatic gastro-intestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344(14):1052-6. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200104053441404>
12. Lima M, Soriano J, González J, Domínguez C, Iglesias N, Copo J, et al. Sarcomas del estroma gastrointestinal tratados con Imatinib: presentación de 2 casos. *Rev cubana med.* 2006[acceso: 30/8/2020];45(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232006000200009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000200009)
13. 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. pp. 682-98.
14. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed. Oxford, United Kingdom: John Wiley & Sons, Inc. 2016.
15. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, and ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv267. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy320>
15. Sánchez-Hidalgo JM, Duran Martínez M, Molero Payan R, Rufián Peña S, Arjona Sánchez A, Casado-Adam A, et al. Gastrointestinal stromal tumors: A multidisciplinary challenge. *World J Gastroenterol.* 2018;24(18):1925-41. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i18.1925>
16. 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: 30/8/2020]. 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)
17. 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: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.11.011>

18. von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol.* 2018;36(2):136-43. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.9705>
19. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, Grasso SA, Issack PS, Duarte DA, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(1):144-54. DOI: <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.08.20>
20. Soreide K, Sandvik OM, Soreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2016;40:39-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.031>
21. Medrano R, Meza NK, Silverio JR, González G. Factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en tumores del estroma gastrointestinal. Experiencia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Gaceta Mex Oncol.* 2015;14(5):259-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.11.002>
22. 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: <https://doi.org/10.1002/jso.24514>
23. Manrique MN, Soriano C, Yábar A, Frisancho O, Palacios AM. Tumores estromales gastrointestinales: evaluación clinicopatológica y sobrevida en el Hospital Rebagliati. *Rev Gastroenterol Perú.* 2012[acceso:1/10/2020];32(4):357-65. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292012000400004&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292012000400004&lng=es)
24. Calderillo G, Muñoz Medel M, Carbajal E, Córdova Delgado M, Durán D, Retamal IN, et al. Retrospective analysis of Chilean and Mexican GI stromal tumor registries: a tale of two Latin American realities. *JCO Glob Oncol.* 2020;6:647-57. DOI: <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00410>
25. 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. PMID: 26884871
26. Ngo QD, Pham QT, Phan DAT, Hoang AV, Hua TNH, Nguyen ST. Molecular and Clinicopathological Features of Gastrointestinal Stromal Tumors in Vietnamese

Patients. J Pathol Transl Med. 2019;53(6):361-8. DOI: <https://doi.org/10.4132/jptm.2019.08.27>

27. Togo A, Traoré A, Dembélé BT, Diakité I, Traoré A, Konaté M, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): The particularities aspects in African countries. Bull Cancer. 2018;105(2):212-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.029>

28. Monges G, Bisot Locard S, Blay JY, Bouvier AM, Urbietta M, Coindre JM, et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. Bull Cancer. 2010;97(3):E16-22. DOI: <https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1041>

29. Sorour MA, Kassem MI, Ghazal Ael-H, El-Riwini MT, Abu Nasr A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) related emergencies. Int J Surg. 2014;12(4):269-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.02.004>

30. 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: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007911>

31. Soriano Lorenzo J, Lima Pérez M, Soriano García J, Zaldívar Blanco K, Fleites Calvo V. Tumores del estroma gastrointestinal. An Fac med. 2019;80(2):214-21. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.802.16418>

32. 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: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6505-7>

33. Poveda A, Martinez V, Serrano C, Sevilla I, Lecumberri MJ, de Beveridge RD, et al. SEOM Clinical Guideline for gastrointestinal sarcomas (GIST) (2016). Clin Transl Oncol. 2016;18(12):1221-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1579-9>

34. Di Lauro K, Manigrasso M, Milone F, Rosati R. Safety and efficacy of laparoscopic wedge gastrectomy for large gastrointestinal stromal tumors. Eur J Surg Oncol. 2017;43:796-800. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.01.005>

35. Xiao B, Peng J, Tang J, Zhang R, Li C, Lin J, et al. Liver surgery prolongs the survival of patients with gastrointestinal stromal tumor liver metastasis: a retrospective study from a single center. *Cancer Manag Res.* 2018;10:6121-7. DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S187061>
36. Reichardt P, Blay JY, Boukovinas I, Brodowicz T, Broto JM, Casali PG, et al. Adjuvant therapy in primary GIST: state-of-the-art. *Ann Oncol.* 2012;23(11):2776-81. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds198>
37. Joensuu H, Martin Broto J, Nishida T, Reichardt P, Schöffski P, Maki RG. Follow-up strategies for patients with gastrointestinal stromal tumour treated with or without adjuvant imatinib after surgery. *Eur J Cancer.* 2015;51(12):1611-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.009>
38. Fleites Vilma, Soriano JL, Lima M, Morales D, Batista N, Ramón I, et al. Características clínicas y patológicas de pacientes cubanos con tumores del estroma gastrointestinal en etapas no metastásicas. *Acta Médica.* 2018[acceso:30/8/2020];19(2). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol19\\_2\\_18/act04218.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol19_2_18/act04218.htm)
39. Hassanzadeh Rad A, Yousefifard M, Katal S, Asady H, Fard Esfahani A, Moghadas Jafari A, et al. The value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for prediction of treatment response in gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:929-35. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.13247>

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### Contribución de los autores

*Jorge Luis Soriano García:* Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, revisión y edición.

*Mayte Lima Pérez:* Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, revisión y edición.

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

*Carlos Domínguez Álvarez:* investigación, supervisión patológica, 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.

*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.

*Jorge Ortiz Roque:* Investigación, supervisión imagenológica, redacción, revisión y edición.

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

*María Elena González Solares:* Investigación, supervisión quirúrgica, redacción, revisión y edición.