



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLÓGICA

“Papel pronóstico de los linfocitos infiltrantes de tumores en el tumor del estroma gastrointestinal (GIST) en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas”

Nombre del Autor: Jackeline Gladys Macetas Nuñez

Nombre del Asesor: Dr. Carlos Castañeda Altamirano

LIMA – PERÚ

2019

RESUMEN

El propósito es informar la influencia de los linfocitos infiltrantes de tumores sobre las características clínico-patológicas de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), incluido el pronóstico, el cual se realizará mediante la recolección de las historias clínicas de los pacientes y el informe patológico de 133 casos de GIST que se diagnosticaron en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de 2003 a 2016. Los niveles de TIL y el índice de mitosis se evaluará en cada muestra de tumor, así como el riesgo. El objetivo es confirmar que un TIL mayor se asocia con una supervivencia más prolongada (disminución de mortalidad) y otras características de buen pronóstico en los pacientes con GIST.

Palabras clave: linfocitos infiltrantes de tumores, tumor del estroma gastrointestinal

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) son el tumor mesenquimatoso más frecuente del tracto gastrointestinal (GI), representan el 0.1-0.3% de todas las neoplasias gastrointestinales y son más comunes en hombres, no hispanos, negros y asiáticos / isleños del Pacífico¹⁻³. Se cree que estos tumores surgen de las células marcapasos del intestino conocidas como células intersticiales de Cajal y se caracterizan por la expresión de TKI (receptor de tirosina quinasa - CD117)⁴⁻⁵.

Las ubicaciones más frecuentes de GIST es el estómago (60%) y el intestino delgado (25%)⁶⁻¹⁹⁻²². Uno de los problemas de esta enfermedad es que el diagnóstico suele hacerse en una fase avanzada, ya que, al ser un tumor de consistencia blanda, no interrumpe el tránsito intestinal, por lo que no produce síntomas durante la primera fase de la enfermedad⁷.

En la mayor parte de los casos la enfermedad se manifiesta cuando las células tumorales ya se han diseminado lo suficiente como para que no sea posible la cirugía con intención curativa. El síntoma más frecuente es el dolor o las molestias abdominales, leves al inicio, pero que van empeorando en el tiempo. Es bastante común la aparición de anemia debido a pequeñas pérdidas de sangre, sensación de protuberancias abdominales, el sangrado masivo del tracto digestivo o la oclusión interna de este, en el caso de tumores más voluminosos⁷.

El tratamiento quirúrgico es fundamental en el tratamiento curativo y la tasa de recurrencia es de alrededor del 40%⁸⁻¹⁰ sin embargo, aumenta en Mitosis / HPF > 50 o Tamaño del tumor > 10 cm⁷⁻²³⁻²⁸. El tratamiento dirigido con inhibidores del receptor de la tirosina quinasa es ahora un tratamiento estándar en GIST no resecable, metastásicos, y como terapia adyuvante¹³⁻¹⁴.

La evaluación de los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) está adquiriendo cada vez más importancia a medida que surgen evidencias del significado pronóstico y potencialmente predictivo de la respuesta a la quimioterapia y los inhibidores de los puntos de control dirigidos contra la vía de PD1/PD-L1 en diferentes tumores malignos. Los investigadores han demostrado que el sistema inmunológico está activo en el microambiente de los GIST y potencia la función antitumoral del Imatinib.

D Angelo et al evaluaron las subpoblaciones de TIL en 50 muestras de sarcoma (14 GIST) y describieron que las muestras de GIST tuvieron las tasas más altas de presencia de TIL; sin embargo, la mayoría de ellos también expresaron la molécula supresora PDL-1. No encontraron asociación entre las características clínico-patológicas, como la supervivencia y los niveles de TIL en este estudio de sarcoma de varios subtipos¹⁷.

Cameron et al evaluaron células inmunes infiltrantes en una serie de 47 especímenes de GIST y encontraron que los más abundantes fueron los sistemas de fagocitos dendríticos mononucleares y cuando los linfocitos estaban presentes, estaban en menor número y la mayoría eran células T. Sin embargo, el TIL no se asoció a características clínicas ni de supervivencia¹⁸.

OBJETIVOS:

Objetivo General:

Determinar el papel pronóstico de los linfocitos infiltrantes en el tumor del estroma gastrointestinal en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas desde 2003 hasta 2016, que se traducirá en la disminución de la mortalidad.

Objetivos Específicos:

Informar la influencia de los linfocitos infiltrantes sobre las características clínicas en el tumor del estroma gastrointestinal en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas desde 2003 hasta 2016.

Describir la influencia de los linfocitos infiltrantes sobre las características histológicas en el tumor del estroma gastrointestinal en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas desde 2003 hasta 2016.

MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio:

Es un estudio retrospectivo, se obtendrá la información clínico patológica de los archivos de pacientes y el informe de patología.

Un patólogo evaluará de forma prospectiva la mitosis tumoral en todos los casos con muestras de patología disponibles, contando el número de figuras mitóticas por 50 campos de alta potencia (HPF) y que se clasificará como ≤ 5 , 5-10 y > 10 .

b) Población

Se incluirá pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú, desde enero de 2003 hasta diciembre de 2016, portadores de GIST, que se podían realizar los estudios de TIL, se excluyeron a los pacientes que no se incluyan en los años en mención y que no tenían anatomía patológica para evaluar los TIL.

c) Definición operacional de variables

Los grupos de riesgo se definieron de acuerdo con la clasificación de riesgo NCCN, que es una adaptación del trabajo realizado por Miettinen y Lasota que sugirió pautas para la estratificación del riesgo de GIST primarios según el índice mitótico, el tamaño y el sitio del tumor y se calculó prospectivamente.

Evaluación de linfocitos infiltrantes de tumores: serán evaluados en los tres compartimentos: El margen invasivo (región de 1 mm centrada en el borde que separa los nidos de células malignas del tejido huésped), intratumoral (dentro del tumor central,

con contacto directo entre las células y las células del carcinoma) y estromal (dentro del tumor central, no entran en contacto directo con las células del carcinoma).

d) Procedimientos y técnicas

Se evaluarán las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de GIST del Instituto Nacional de enfermedades neoplásicas, para evaluar los linfocitos infiltrantes de tumores, se realizará a través de la tinción de hematoxilina / eosina (HE), los cuales serán revisados por un patólogo experimentado, para la evaluación histológica bajo el microscopio óptico. Previa autorización del comité de ética e investigación del INEN.

e) Aspectos éticos del estudio

El Proyecto antes de ejecutarse debe ser aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

f) Plan de análisis

Las diferencias en los parámetros demográficos, clínicos y clínico-patológicos entre las cohortes independientes del estudio se verificarán con la prueba de χ^2 - bilateral o la prueba exacta de Fisher. Las estimaciones de supervivencia global (OS) se obtendrán mediante el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre las curvas de Kaplan-Meier se darán mediante la prueba de log-rank o Breslow (Wilcoxon generalizado). Se ha establecido un modelo multivariante adicional de regresión de riesgos proporcionales de Cox para DFS para probar los hallazgos más relevantes del análisis de Kaplan-Meier. La relación de riesgo (HR) y el intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) se hará con respecto a la muerte relacionada con el tumor y la recurrencia del tumor y / o la metástasis mediante la aplicación de modelos multivariantes de regresión de riesgos proporcionales de Cox. El análisis estadístico se realizará utilizando SPSS V19.0 (SPSS Inc., EE. UU.). El nivel de significancia se estableció en $\alpha = 0.05$.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Archiv*. 2001;438(1):1-12.
2. Blay J-Y, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos A, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors Report of the GIST Consensus Conference of 20–21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Annals of Oncology*. 2005;16(4):566-78.
3. Gee VM, Wong FS, Ramachandran L, Sethi G, Kumar AP, Yap CW. Identification of novel peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) agonists using molecular modeling method. *J Comput Aided Mol Des*. 2014;28(11):1143-51.
4. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Annals of Surgical Oncology*. 2000;7(9):705-12.
5. Agaram NP, Besmer P, Wong GC, Guo T, Socci ND, Maki RG, et al. Pathologic and molecular heterogeneity in imatinib-stable or imatinib-responsive gastrointestinal stromal tumors. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(1):170-81.
6. Miettinen M, Lasota J, editors. *Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites*. Seminars in diagnostic pathology; 2006: Elsevier.
7. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery*. 2000;231(1):51.
8. Demetri GD, Von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2010;8(Suppl 2):S-1-S-41.
9. Schwameis K, Fochtmann A, Schwameis M, Asari R, Schur S, Köstler W, et al. Surgical treatment of GIST—an institutional experience of a high-volume center. *International Journal of Surgery*. 2013;11(9):801-6.
10. Fernández JÁ, Sánchez-Cánovas ME, Parrilla P. Controversias en el tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) primarios. *Cirugía Española*. 2010;88(2):69-80.
11. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *The lancet oncology*. 2009;10(11):1045-52.
12. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *The lancet oncology*. 2012;13(3):265-74.
13. Yip D, Zalberg J, Ackland S, Barbour AP, Desai J, Fox S, et al. Controversies in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2014;10(3):216-27.
14. Dirnhöfer S, Leyvraz S. Current standards and progress in understanding and treatment of GIST. *Swiss med wkly*. 2009;139(7-8):90-102.
15. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Dębiec-Rychter M, Woźniak A, Limon J, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(7):2018-27.
16. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working

Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(6):311-35.

17. D'Angelo SP, Shoushtari AN, Agaram NP, Kuk D, Qin LX, Carvajal RD, et al. Prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in the soft tissue sarcoma microenvironment. *Hum Pathol.* 2015;46(3):357-65.

18. Cameron S, Haller F, Dudas J, Moriconi F, Gunawan B, Armbrust T, et al. Immune cells in primary gastrointestinal stromal tumors. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2008;20(4):327-34.

19. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer epidemiology.* 2016;40:39-46.

20. Motegi A, Sakurai S, Nakayama H, Sano T, Oyama T, Nakajima T. PKC theta, a novel immunohistochemical marker for gastrointestinal stromal tumors (GIST), especially useful for identifying KIT-negative tumors. *Pathology international.* 2005;55(3):106-12.

21. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *Journal of Clinical Oncology.* 2004;22(18):3813-25.

22. Efstathios P, Athanasios P, Papaconstantinou I, Alexandros P, Frangisca S, Sotirios G, et al. Coexistence of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and colorectal adenocarcinoma: A case report. *World journal of surgical oncology.* 2007;5(1):96.

23. Miettinen M, Leslie H, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Human pathology.* 2002;33(5):478-83.

24. DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liau KH, Maki RG, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer.* 2008;112(3):608-15.

25. 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.* 2015;15(1):57.

26. Ballarini C, Intra M, Ceretti A, Prestipino F, Bianchi F, Sparacio F, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a "benign" tumor with hepatic metastasis after 11 years. *Tumori.* 1997;84(1):78-81.

27. Guller U, Tarantino I, Cerny T, Ulrich A, Schmieid BM, Warschkow R. 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.

28. Kim M-C, Yook J-H, Yang H-K, Lee H-J, Sohn T-S, Hyung W-J, et al. Long-term surgical outcome of 1057 gastric GISTs according to 7th UICC/AJCC TNM system: multicenter observational study from Korea and Japan. *Medicine.* 2015;94(41).

29. Tokumaru T, Okabayashi T, Shima Y, Shibuya Y, Ozaki K, Sumiyoshi T, et al. Surgical Management in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors: A Single-Center Experience. *Oncology.* 2016;90(5):273-9.

30. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay J-Y, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *The Lancet.* 2004;364(9440):1127-34.

31. Giuliani F, Colucci G. Is there something other than imatinib mesilate in therapeutic options for GIST? Expert opinion on therapeutic targets. 2012;16(sup2):S35-S43.

32. Barreda Bolaños F, Liu Bejarano H, Sánchez Lihon J, Landeo Aliaga I, Sánchez Rodríguez Z. Factores de sobrevida en 152 pacientes con tumores estromales gastrointestinales. *Revista de Gastroenterología del Perú.* 2010;30(4):305-23.

PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

PERSONAL	S/
Apoyo especializado	500
Apoyo estadístico	200

BIENES	S/.
Papel bond	20
Lapiceros y resaltador	10
Anillado	15
USB	30

SERVICIOS	S/.
Movilidad y viáticos	100
Servicios de computadora	180
Servicios de microscopio	500
TOTAL	1 555

ACTIVIDADES	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Planteamiento del problema y objetivos de la investigación	X							
Revisión de la literatura		X						
Recolección de datos			X					
Marco teórico, justificación e hipótesis			X	X	X			
Metodología					X			
Análisis de datos y resultados						X	X	
Desarrollo del modelo de investigación							X	
Discusión y conclusión de la investigación								X

ANEXOS

1. Ficha de recolección de datos

Edad	Mayores de 60 años	Menores de 60 años		
Género	Masculino	Femenino		
Localización primario de la tumoración	gástrico	Intestino delgado	Colón-recto	extraintestinal
Estado de diseminación	No metastasis	Metástasis		
Tamaño tumoral	>5cm	<5cm		
Subtipo de patología	fusiforme	Epiteloide	Mixta	
Mitosis (/50HPF)	≤5	5-10	>10	
Adyuvancia con Imatinib	si	no		
Recurrencia	si	no		
Grupo de riesgo	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto
TIL (%)	<10	≥10		
TIL (%)	<5	≥5		
Stromal TIL (%)	<10	≥10		
Invasive margin TIL (%)	<10	≥10	Muy bajo	