

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

TUMORES DEL ESTROMA GASTRO-INTESTINAL: FACTORES CLINICO-
PATOLÓGICOS SU RELACION CON RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA

Dr. Nardo Leonel Piedra Piedra.

Residente del cuarto año de la especialidad de Cirugía Oncológica, Hospital de Oncología CMNSXXI,
IMSS

ESPECIALIDAD: ONCOLOGÍA QUIRURGICA

TUTORES:

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN

DR. SERGIO TORRES VARGAS

DRA. SONIA LABASTIDA ALMENDARO

LUGAR DONDE SE REALIZO EL ESTUDIO: HOSPITAL DE ONCOLOGÍA,
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS. SERVICIO DE SARCOMAS.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

.....
DR. MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA

Director de Educación e Investigación en Salud Hospital de Oncología Centro Medico Nacional
SXXI.

.....
.....
DR. PEDRO LUNA PEREZ

Profesor titular del curso de Cirugía Oncológica Hospital de Oncología Centro Medico Nacional
SXXI.

.....
.....
DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN

Medico Adscrito de la División de Cirugía de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto Hospital de
Oncología Centro Medico Nacional SXXI
Asesor Clínico.

.....
.....
DR. SERGIO TORRES VARGAS

Jefe de Servicio de la División de Cirugía de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto Hospital de
Oncología Centro Medico Nacional SXXI
Asesor Clínico

.....
.....
DRA. SONIA LABASTIDA ALMENDARO

Medico Bioestadístico Hospital de Oncología Centro Medico Nacional SXXI.
Asesor Metodológico.

AGRADECIMIENTO

A Dios

Por haber estado siempre a mi lado
y por haberme dado la fuerza necesaria para seguir adelante.

A mis Padres

Por el apoyo incondicional y gracias por su amor y sus bendiciones
que me han sabido guiar hacia el camino del bien y del servicio a
los demás.

A mi hijo David

Por ser la motivación de mi superación

A mis Hermanos y Familia.

Que me han apoyado y han estado presentes en mis fracasos y
triumfos.

A mis Maestros y Pacientes.

Gracias a mis Maestros que supieron compartir sus conocimientos y cumplir
con su labor en una forma responsable y abnegada.

A mis pacientes que me han permitido compartir muchos aciertos
y errores durante mi formación.

A mis Amigos con los que he compartido muchos momentos de triunfos y
derrotas y que siempre han estado apoyándome.

COLABORADORES

- Dra. Dulce Maria Hernández.

Jefe de la División de Epidemiología. Hospital de Oncología CMNSXXI. IMSS. México D. F

-Dr. Horacio Astudillo de La Vega.

Departamento de Investigación Hospital de Oncología Centro Medico Nacional SXXI

-División de Cirugía de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

-Personal de enfermería del servicio de Oncología Quirúrgica, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

-Personal de archivo, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

ÍNDICE

Página

INTRODUCCION.....	4
ANTECEDENTES.....	5
a) BASES MOLECULARES Y CELULARES DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL.	
b) EPIDEMIOLOGIA.	
c) PRESENTACION CLINICA	
d) CARACTERISTICAS HISTOLÓGICAS	
e) INMUNOHISTOQUIMICA	
f) DIAGNOSTICO	
g) TRATAMIENTO	
JUSTIFICACIÓN.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
HIPÓTESIS.....	11
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFIA.....	29
ANEXOS.....	33

INTRODUCCION

Los Tumores Del Estroma Gastrointestinal (TEGI) son tumores que se originan de

la pared del tracto gastrointestinal del tejido mesenquimal. La célula de origen de este tumor es la célula intersticial de Cajal que se encuentra en los plexos mioentéricos, esta célula tiene expresión positiva para dos marcadores moleculares: el c-Kit (también denominado CD117) y el CD34. Se presentan el 70% en estomago, 20 a 30% en intestino delgado, menos del 10% en esófago, colon y recto. Los síntomas mas frecuentes son dolor abdominal vago, hemorragia y obstrucción. Los criterios histopatológicos de malignidad de los TEGI son: número de mitosis, tamaño del tumor, celularidad, necrosis, localización anatómica y crecimiento invasivo. Para su detección desafortunadamente no existe una prueba que haya demostrado ser eficaz, pero mientras menor sea el tiempo al diagnóstico y el tratamiento, mayor es la probabilidad de sobrevivir. El único tratamiento hasta hace poco para los TEGI fue la cirugía, cuya meta era eliminar totalmente el tumor, sin embargo la cirugía como única modalidad de tratamiento para los tumores irresecables o para los que ya se han diseminado no han dado buenos resultados, la quimioterapia y radioterapia no han mostrado mayor eficacia y solo recientemente se ha reportado una mejoría con el uso del mesilato de imatinib, un medicamento utilizado para el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica.

A pesar del criterio histológico claramente definido, predecir la conducta de los TEGI es todavía un desafío. En este hospital se desconoce el comportamiento de esta enfermedad y los factores pronósticos clínico patológicos que influyen en la recurrencia y periodo libre enfermedad. Por consiguiente la búsqueda de estos factores es una importante tarea.

ANTECEDENTES

Los tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) son tumores mesenquimales raros. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección. La recurrencia o la enfermedad metastásica de los TEGI después de la cirugía es usualmente frecuente y la terapia sistémica como la quimioterapia y la radioterapia ofrecen mínimos beneficios terapéuticos, los pacientes con enfermedad avanzada viven aproximadamente un año.

Recientemente los mecanismos moleculares responsables de la oncogénesis de los TEGI han sido descubiertos. El gen c-Kit un receptor de la tirosina cinasa involucrado en el control de la proliferación y diferenciación celular puede estar mutado, llevando señales irregulares y desencadenantes del proceso oncogénico. Este descubrimiento ha llevado a mejorar la exactitud en el diagnóstico de los TEGI.

A) BASES MOLECULARES Y CELULARES DE LOS TEGI

La apariencia histológica de los TEGI al tejido neural y músculo liso, son relacionados a las células conocidas como células de Cajal (1,2). Las células de Cajal participan en una compleja comunicación en la red entre el sistema nervioso autónomo y el músculo liso y se piensa que estos coordinan la peristalsis. La morfología histológica compartida entre las células intersticiales de Cajal y los TEGI, sugieren que los TEGI son derivados de las células de Cajal o sus precursores.

El gen KIT fue originalmente identificado como el producto del proto-oncogen c-KIT y pertenece a una familia de alto crecimiento homólogo del receptor de tirosina cinasa (3,4).

Pistas recientes indican que una mutación genética puede ser responsable de los TEGI, dado por síndromes familiares en donde hay una propensión hereditaria a presentar y desarrollarlos (4,5). Estos tumores hereditarios como los no hereditarios han sido reportados con actividad mutante del gen KIT (6,7). Esta visión junto con el perfil de la expresión del gen KIT en las células intersticiales de

Cajal y TEGI inspiran la hipótesis de que la actividad KIT cinasa es responsable de la oncogénesis de los TEGI (8).

A pesar de que la mayoría de los TEGI derivan de las mutaciones del gen KIT, aproximadamente el 30% presentan mutaciones en los receptores alfa del factor de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGFR-alfa). Esto sugiere que la oncogénesis de los TEGI puede ser producto de la activación del gen KIT o PDGFR-alfa como por otros factores no identificados (9,10).

B) EPIDEMIOLOGIA.

Se considera que es una enfermedad rara, con una incidencia anual de 10 a 20 casos por millón, con aproximadamente 5000 nuevos casos diagnosticados anualmente en EEUU (11,12). Antes de la identificación de la tirosina cinasa estos tumores fueron llamados leiomiomas o leiomioblastomas.

Un reciente estudio usando los actuales criterios de diagnóstico estiman una incidencia anual de los TEGI primarios de 15 por millón y la prevalencia de 129 por millón (13).

C) PRESENTACIÓN CLINICA.

La media de edad de presentación de los TEGI es entre los 55 y 65 años, con un ligero predominio en los hombres. Pueden exhibir una variedad de síntomas que reflejan la localización de la enfermedad, lo cual incluye saciedad temprana, distensión, sangrado GI, fatiga relacionada a anemia. Pueden también quejarse de náusea, vómito, dolor, pérdida de peso, ocasionalmente tumor palpable (14,15). Pueden ser descubiertos espontáneamente por endoscopia, laparoscopia, Tomografía Axial Computarizada (TAC) realizados por otras razones. El promedio de presentación de los síntomas es de aproximadamente 4-6 meses (14). En 1997, Carney describió una rara triada (la "triada de Carney"), caracterizada por tumores estromales de origen gástrico, asociados a paragangliomas extraadrenales y condromas pulmonares. Por razones aún desconocidas, los pacientes con esta triada presentan mejor pronóstico.

Los TEGI, representan aproximadamente el 1% de los tumores primarios del tracto Gastrointestinal (15).

Ocurren mas frecuentemente en el estomago 60-70%, seguido por el intestino delgado 20-30%, Colon-recto 5% y esófago menos del 5%. La localización primaria en el omento (epiplón), mesenterio o retroperitoneales ha sido también reportada ocasionalmente. Los TEGI ectópicos han sido reportados muy rara vez, y han sido descubiertos en el examen ginecológico o pélvico (16,17). La vía de diseminación para metástasis es hematológica y raras veces por vía linfática (18).

El sitio mas frecuente de metástasis de los TEGI es el hígado y el peritoneo, menos frecuentemente metastatiza al pulmón, pleura y hueso. Se ha reportado un caso de metástasis cerebrales. (19)

Los principales factores considerados de riesgo para recurrencia son el tamaño y el número de mitosis por campo de alto poder (HPF). De riesgo muy bajo tumores menores de 2 cm y menos de 5 mitosis por campo, de riesgo bajo tumores de 2-5 cm y menos de 5 mitosis, de riesgo intermedio tumores menores de 5 cm y de 6-10 mitosis por campo o tumores de 5-10 cm con menos de 5 mitosis por campo y de riesgo alto tumores mayores de 10 cm y cualquier numero de mitosis o tumores de cualquier tamaño con mas de 10 mitosis o tumores mas de 5 cm con mas de 5 mitosis por campo.

RIESGO	TAMAÑO EN CM	MITOSIS X 50HPF
MUY BAJO	<2	<5
BAJO	2-5	<5
INTERMEDIO	<5	6-10
	5-10	<5
ALTO	>10	CUALESQUIERA
	CUALESQUIERA	>10
	>5	>5

D) CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Los TEGI aparecen como masas friables, bien circunscritas y encapsuladas. El tamaño puede ir de menos de 1cm a más de 35cm (20). El Diagnostico definitivo de los TEGI requiere la evaluación del tejido biopsiado por un patólogo experimentado. La morfología de las células de los TEGI son células fusocelulares

en un 70% de los casos y epiteloide en el 20%, mixoide en un 5% (21,22,23). Un patrón de crecimiento de paraganglioma o carcinoide aparece en algunas lesiones.

Incluidos en el diagnostico diferencial se encuentran los verdaderos leiomiomas, leiomiomas, Schwannomas, melanoma maligno y fibromatosis (24,25). Los TEGI son usualmente más celulares que los leiomiomas. La expresión de marcadores musculares tales como actina y vimentina pueden ser positivos, sin embargo, la desmina esta raramente presente en los TEGI comparado con otros tumores de músculo liso.

E) INMUNOHISTOQUIMICA

La inmunohistoquímica ha demostrado ser un instrumento en la confirmación de un TEGI y se ha utilizado para el diagnóstico diferencial con otros tumores gastrointestinales. Aproximadamente el 95% de los TEGI se tiñen positivamente usando un anticuerpo que reconoce un epítotope extracelular del gen KIT, CD117 (26). Aunque hay algunas otras lesiones positivas al CD117, tales como glioma, cáncer pulmonar de células pequeñas, seminomas, dermatofibrosarcomas.

Aproximadamente 4% al 5% de los tumores que cumplen el criterio clínico y morfológico de TEGI no se tiñen con anticuerpos CD117, Un porcentaje de esos tumores con niveles no detectables de gen KIT albergan mutaciones en PDGFR-alfa (27,28).

En Total 60-80% de los TEGI expresan CD34 (el antígeno celular progenitor hematopoyético). Menos de la mitad de los TEGI son positivos para actina de músculo liso y los TEGI son raramente positivos para S100 o desmina.(29,30,31)

F) DIAGNOSTICO

Los verdaderos TEGI pueden ser reconocidos de otros tumores por el análisis histológico y la detección de la expresión KIT (CD117) y CD-34. La biopsia por cualquiera de los métodos percutáneo o endoscópico es aceptado para tumores que son claramente inoperables o recurrentes. Para los tumores operables la

biopsia lleva el teórico riesgo de siembra peritoneal o ruptura tumoral razón por la que se debe realizar la resección completa del tumor.(32,33,34).

La TC y la RMN son útiles para detectar el tumor, invasión a órganos y metástasis distantes y son los estudios mas frecuentes para la detección de los TEGI primarios.(35). Las características tomográficas son de tumores sólidos, hiperdensos, aunque algunos tumores grandes pueden ser menos homogéneos debido a necrosis, hemorragia o a procesos degenerativos (36,37,38).

En la actualidad se esta Utilizando la Tomografía por Emisión de positrones (TEP), este estudio requiere de la utilización de un radiotrazador, el 18F-Fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG) que puede identificar tumores incluso hasta de 0.02-1cm, según algunos autores es el estudio ideal para el seguimiento del tratamiento con imatinib (38,39).

G) OPCIONES DE TRATAMIENTO.

La terapia de elección actual para los TEGI resecables, es la cirugía. Sin embargo la posibilidad de control de la enfermedad con cirugía representa una sobrevida a 5 años del 50-65% es del 60%, La resección incompleta o metástasis al diagnostico presentan una sobrevida a 5 años menos del 35% y en enfermedad irresecable presentan una sobrevida menor a 9 meses. Estos resultados son la base para el desarrollo de varias líneas de investigación con mesilato de imatinib que actúa inhibiendo la tirocin cinasa y los factores de crecimiento derivados de las plaquetas. Los reportes actuales no han definido cuales son los criterios para manejo neoadyuvante o adyuvante, en tumores potencialmente rese

JUSTIFICACION

El tamaño del tumor, la actividad mitótica, la localización y las características histológicas constituyen los factores pronósticos clínico patológicos más importantes.

En la mayoría de los casos la conducta clínica de un TEGI puede ser anticipada con relativa seguridad, basada en la combinación del tamaño del tumor y la actividad mitótica. Tumores pequeños con baja actividad mitótica tienen un excelente pronóstico, mientras que tumores grandes con una alta proporción mitótica presentan una conducta agresiva.

Sin embargo un definido porcentaje de TEGI tiene un potencial maligno incierto.

El numero de copias del DNA son nuevos parámetros genéticos que ayudan a la evaluación pronostica.

La evaluación de las mutaciones del gen KIT o PDGFR-alfa se consideran como factores pronósticos e incluso terapéuticos considerando los nuevos inhibidores de la tirosin cinasa como tratamiento.

Es importante conocer, los factores clínico-patológicos, que influyen en la recurrencia y periodo libre de enfermedad en una población mexicana de pacientes con TEGI en el servicio de sarcomas y tubo digestivo alto del Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional Siglo XXI tratados exclusivamente con cirugía.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Como influyen las características clínico-patológicas en el periodo libre de enfermedad y supervivencia de los TEGI tratados exclusivamente con cirugía?

HIPÓTESIS

Las características clínico-patológicas están relacionadas con recurrencia y supervivencia en los pacientes con TEGI tratados quirúrgicamente.

OBJETIVOS

PRIMARIO

Evaluar la relación entre las características clínico-patológicas que influyen en la recurrencia y supervivencia de los pacientes con TEGI tratados quirúrgicamente.

SECUNDARIOS

1.- Describir los factores clínico-patológicos en los pacientes con TEGI.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Lugar de Estudio.

La colección de información se realizó en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que es considerado una unidad de tercer nivel de atención médica de alta especialidad en el tratamiento de pacientes con neoplasias malignas.

Tipo de Estudio:

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, analítico y observacional en un grupo de pacientes con diagnóstico de Tumores estromales gastrointestinales tratados exclusivamente con cirugía.

Población objetivo

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de TEGI que fueron tratados del 1 de enero de 1997 al 30 de octubre de 2006 en el servicio de sarcomas.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Pacientes con diagnóstico confirmado por Inmunohistoquímica (CD 117 y CD 34)
3. Tratados exclusivamente con cirugía.
4. Pacientes con resección R0.

Criterios de exclusión.

1. Casos de pacientes que no tengan expediente clínico disponible o con datos incompletos
2. Sin confirmación histológica
3. Pacientes con residual tumoral

Variables Independientes:

Características clínicas.

Edad, sexo, sitio anatómico, tipo de cirugía, complicaciones quirúrgicas, resección multivisceral o en bloque.

Características patológicas.- Tamaño, numero de mitosis y riesgo

Variables Dependientes:

Periodo libre de enfermedad

Supervivencia global

Tamaño de Muestra.

Debido a la baja frecuencia de presentación en este tipo de tumores, serán considerados todos los casos reportados en el periodo de tiempo.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Los casos fueron captados del archivo clínico, del archivo de patología y de los registros de pacientes del Servicio de Sarcomas del hospital de acuerdo a los criterios de inclusión, de los años correspondientes del primero de enero del 1997 a Octubre del 2006. Una vez registrados los casos se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes para obtener la información

correspondiente a las variables de estudio. Es pertinente comentar que además del expediente clínico en papel, ésta unidad hospitalaria cuenta con el expediente clínico electrónico, ambos expedientes serán consultados para complementar la información y en caso necesario los registros específicos de estudios.

Toda la información fue captada en una cédula de información que contenía las variables de interés y fueron precodificadas con el fin de captura en una base de datos para el análisis (Anexo 1).

Recursos

Recursos humanos: Médicos de base y residentes del servicio de sarcomas
Médicos y personal del departamento de investigación

Recursos materiales: Expediente clínico.

Formato de recolección de datos.

Recursos económicos: No disponibles.

Ética: Esta investigación se ajusta a las Normas Éticas Institucionales y la Ley general de Salud en materia de Investigación en Seres Humanos y a la Declaración de Helsinki de 1975, con modificación en el Congreso de Tokio, Japón en 1983.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se iniciará con el análisis estadístico descriptivo, de acuerdo al tipo de variables, si son cuantitativas se obtendrán la media, mediana y desviación estándar. Si las variables son cualitativas se obtendrán los porcentajes. El análisis de supervivencia univariado se realizará con el método de Kaplan-Meier y se compararán los grupos con la prueba de log-rank, a un nivel de confianza del 95% finalmente se hará el análisis multivariado con el modelo de regresión proporcional de Cox. Se utilizará para el análisis el paquete estadístico SPSS.

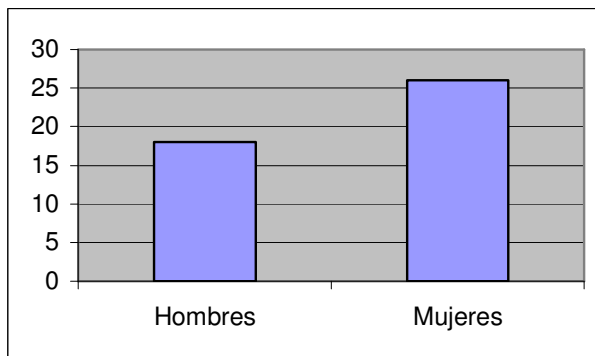
RESULTADOS

Desde enero de 1997 hasta Octubre del 2006 fueron tratados 52 pacientes con el diagnóstico de TEGI, De estos pacientes todos fueron tratados quirúrgicamente realizándoles resección completa R0 en 44 pacientes y R2 en 8 pacientes.

Nuestro análisis se realizó en los 44 pacientes con resección quirúrgica completa es decir R0.

Todos fueron diagnosticados por medio de Inmunohistoquímica. (CD-117 y CD-34)

En cuanto al sexo fueron 18 hombres (40.9%) y 26 mujeres (59.1%), con una media de edad de 58 años, +- 11.7 (rango de 29 a 76 años).



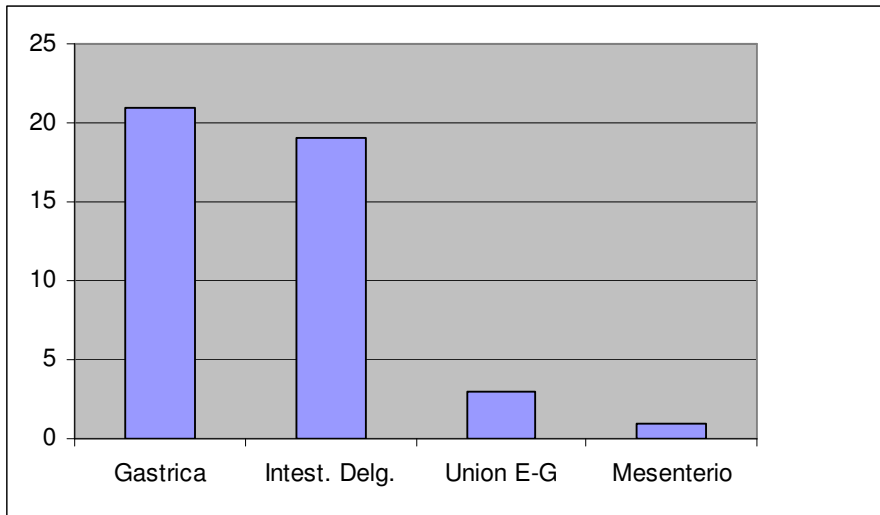
El síntoma predominante fue el dolor en 25 pacientes (56.8%), sangrado del tubo digestivo en 16 pacientes (36.4), distensión abdominal 3 pacientes (6.8%).

El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la realización de la cirugía se presentó con una mediana de 6 meses (rango entre 1 y 24 meses).

La localización más frecuente del tumor fue gástrico en 21 pacientes el (47.7%), Intestino delgado 19 pacientes (43.2%), localizaciones menos frecuentes a nivel de la unión esófago-gástrica 3 pacientes (6.8%) y mesenterio 1 paciente (1.3%).

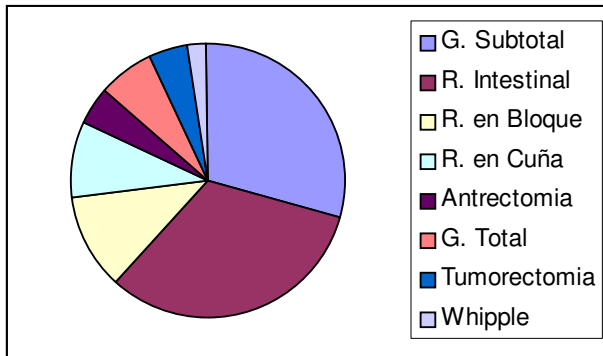
En cuanto a la localización específica tenemos en Yeyuno 10 pacientes (22.7%), antro gástrico 8 pacientes (18.2%), curvatura mayor 8 pacientes (18.2%), Ileon 7 pacientes (15.9%), Unión Esófago-gástrica 3 pacientes (6.8%),

Píloro 3 pacientes (6.8%), curvatura menor 2 pacientes (4.5%), duodeno 2 pacientes (4.5%), y mesenterio 1 paciente (2.3%).



En relación al tamaño del tumor se obtuvo una mediana de 8.5 cm (rango entre 2 y 30 cm).

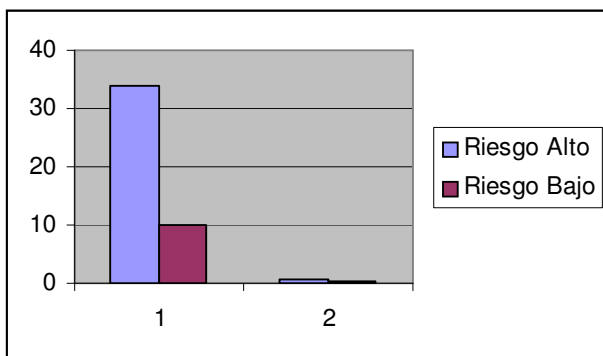
El procedimiento quirúrgico efectuado esta en relación con la localización del tumor. La gastrectomía subtotal se realizo en 13 pacientes (29.5%), resección intestinal en 14 pacientes (31.8%), resección en bloque que incluye órganos o estructuras adyacentes al tumor se realizo en 5 pacientes (11.4%), resección gástrica en cuña en 4 pacientes (9.1%), antrectomía en 2 pacientes (4.5%), gastrectomía total en 3 pacientes (6.8%), Tumorectomía 2 pacientes (4.5%), procedimiento de Whipple 1 paciente (2.3%).



La complicación mas frecuente del tratamiento quirúrgico fue el seroma en 4 pacientes (9.1%), seguido por la dehiscencia de la anastomosis intestinal en 3 pacientes (6.8%), infección de la herida quirúrgica 1 paciente (2.3%), dehiscencia de la aponeurosis 1 paciente (2.3%).

El numero de mitosis x 50 campos de alto poder de acuerdo a lo reportado en el departamento de patología del HOCMNSXXI se agruparon en menos de 5 mitosis y mas de 5 mitosis por 50HPF, se reportaron 10 pacientes (22.7%) con menos de 5 mitosis x 50HPF y 34 pacientes (86%) con mas de 5 mitosis x 50HPF.

De acuerdo al riesgo determinado por el numero de mitosis y el tamaño del tumor se clasifico de riesgo bajo si tiene menos de 5 cm y menos de 5 mitosis y de riesgo alto si tiene mas de 5 cm y mas de 5 mitosis por 50 campos de alto poder. Se reportaron 34 pacientes (77.3%) de alto riesgo y 10 pacientes (22.7%) de bajo riesgo.



De los 44 pacientes que fueron tratados quirúrgicamente y fueron R0, la recurrencia de la enfermedad se presento en 8 pacientes que representan 18.2%.

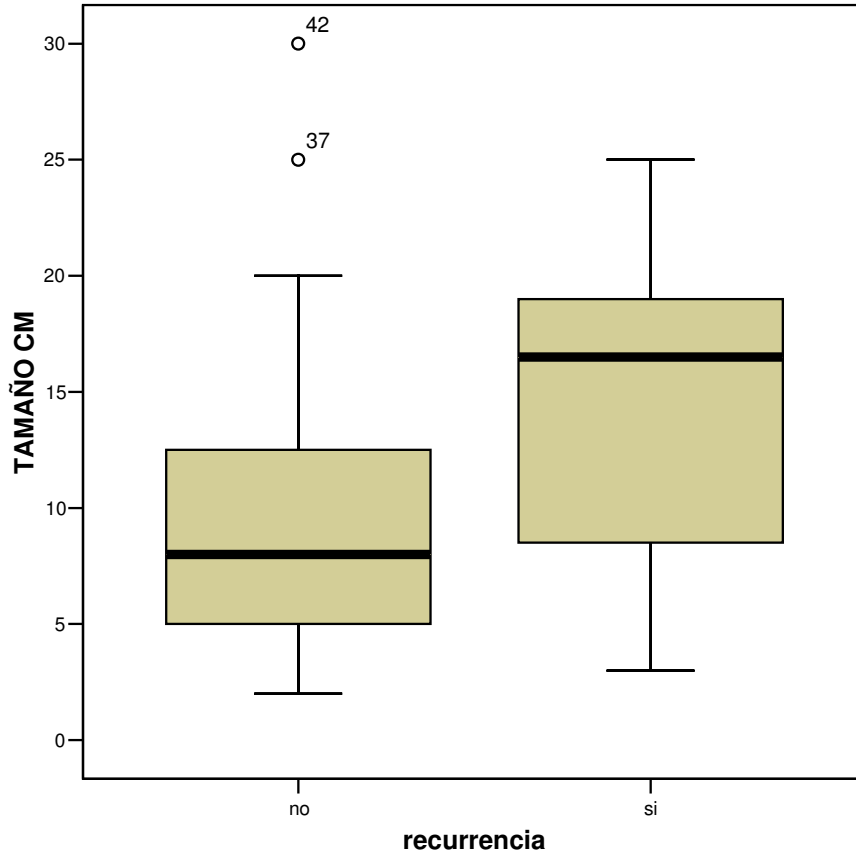
La recurrencia se presentó con una mediana de 20 meses (rango entre 8 y 26 meses).

El mayor sitio de recurrencia fue en el hígado en 5 pacientes (11.4%), Recurrencia local en 2 pacientes (4.5%), Peritoneal en 1 paciente (2.3%).

La mediana de seguimiento fue de 31 meses (rango entre 6 y 92). El periodo libre de enfermedad tuvo una mediana de 23.5 meses con un rango de 6 a 92.

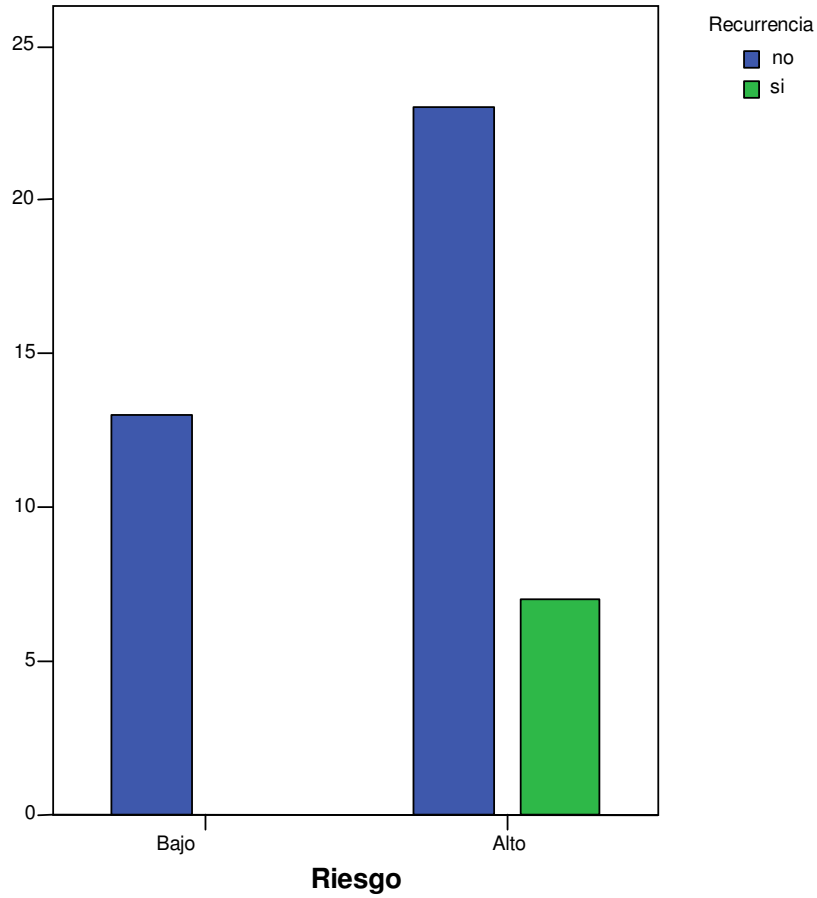
En el análisis univariado se compararon los pacientes de acuerdo a recurrencia, con prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y t-Student o U-Mann-Whitney para las cuantitativas, en cuanto a género se encontró una frecuencia similar ($p=0.42$), edad ($p=0.16$), tiempo de evolución ($p=0.56$),

En relación a las características del tumor se observó que a mayor tamaño, mayores posibilidades de recurrencia, presentándose todas las recurrencias en pacientes con tumores mayores de 5 cm. siendo estadísticamente significativo ($p=0.01$).

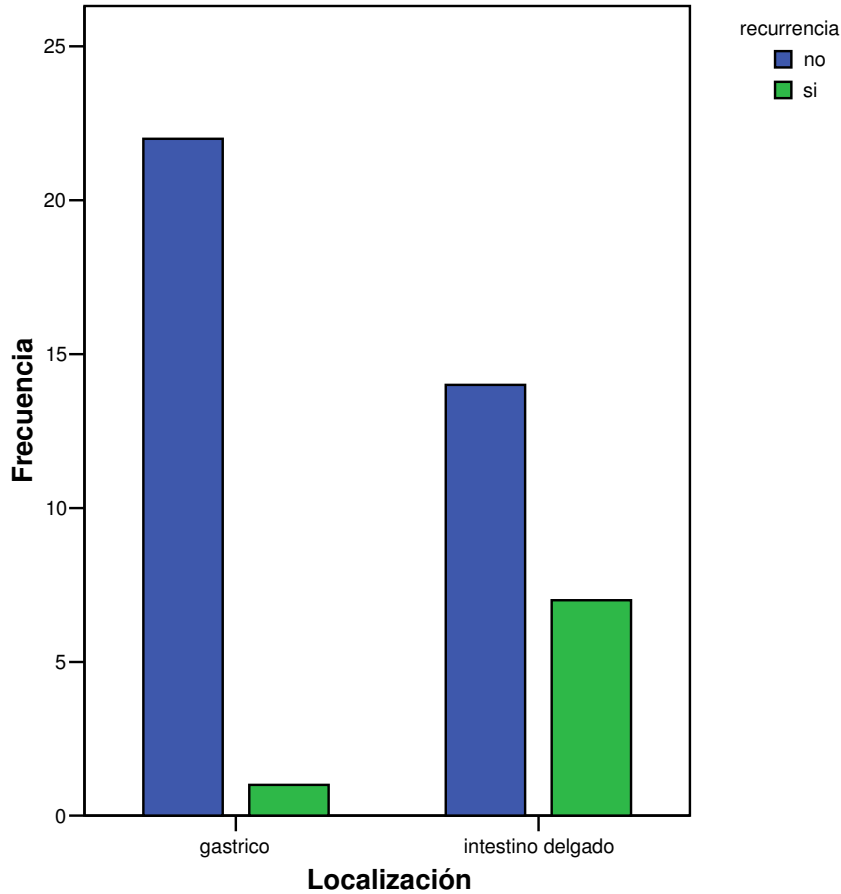


En cuanto al numero de mitosis, todos los pacientes que recurrieron presentaron mas de 5 mitosis x 50HPF con una p de 0.74

La recurrencia tambien esta relacionada con el riesgo que esta determinado por el tamaño del tumor y el número de mitosis x 50HPF, en nuestra revisión observamos que todas las recurrencias se dan en el grupo de alto riesgo y ninguna en el grupo de bajo riesgo con una p de 0.10



De acuerdo a la localización, los tumores localizados en intestino delgado recurrieron 7 pacientes que representa el 33.3% y de estomago recurrió 1 paciente el 4.3% obteniéndose una diferencia significativa con la prueba exacta de Fisher de 0.01



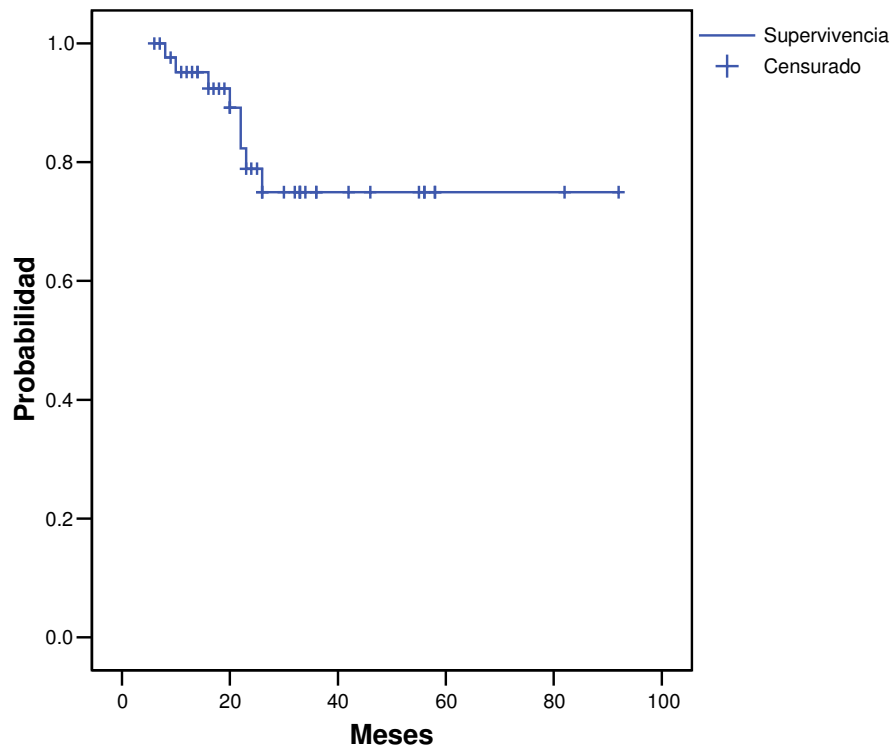
Los pacientes que tuvieron un abordaje quirúrgico con resección en bloque, presentaron la tasa de recurrencias más alta, tres de 5 pacientes (60%), mientras que cuatro de los 14 pacientes (28.6%) con resección intestinal tuvo recurrencia y un paciente de 3 (33.3%) que se realizó gastrectomía total. (p=0.60)

En la revisión realizada se reporta un solo paciente fallecido, representando una tasa de supervivencia del 97.9%. El fallecimiento se produjo 2 meses después de la cirugía debido a complicaciones post-quirúrgicas.

Se calculó la supervivencia libre de enfermedad con el método de Kaplan-Meier, el análisis univariado se comparó con la prueba de log-rank.

La supervivencia libre de enfermedad global a 36 meses es de 75%

Supervivencia libre de enfermedad global

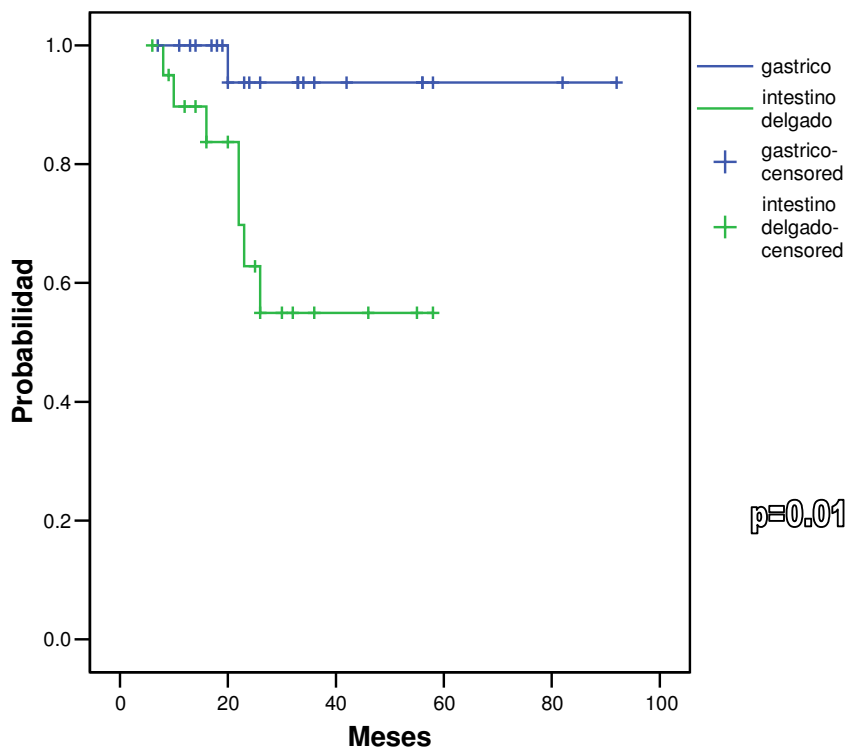


Supervivencia libre de enfermedad

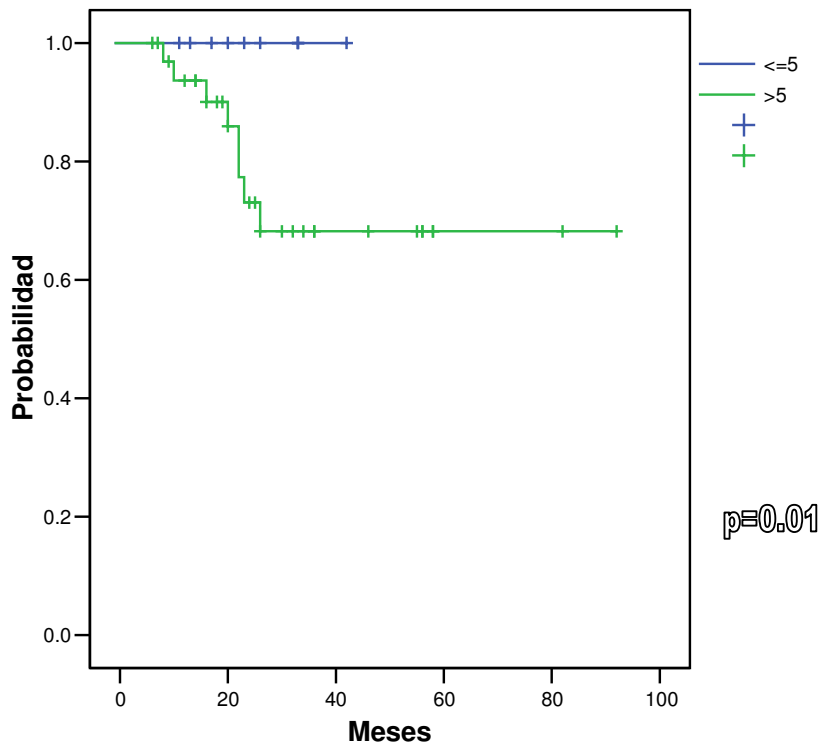
Factor	n	%supervivencia	P
Sexo			
Masculino.	18	67.1	0.6
Femenino	26	79.5	
Localización			
Gástrico	23	93.8	0.01

Intestino delgado	21	55	
Riesgo			
Bajo	10	100	0.1
Alto	39	76.47	
Tamaño			
<5 cm	10	100	0.01
>5cm	34	776.47	
No de mitosis			
<5x50HPF	10	60	0.1
>5x50HPF	34	77	

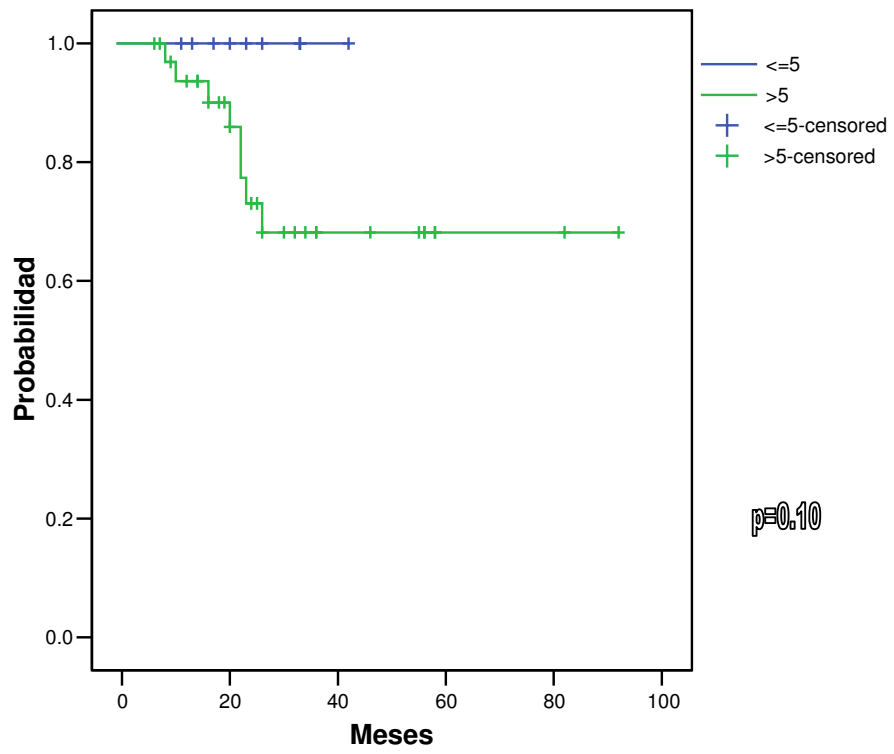
Supervivencia libre de enfermedad por localización



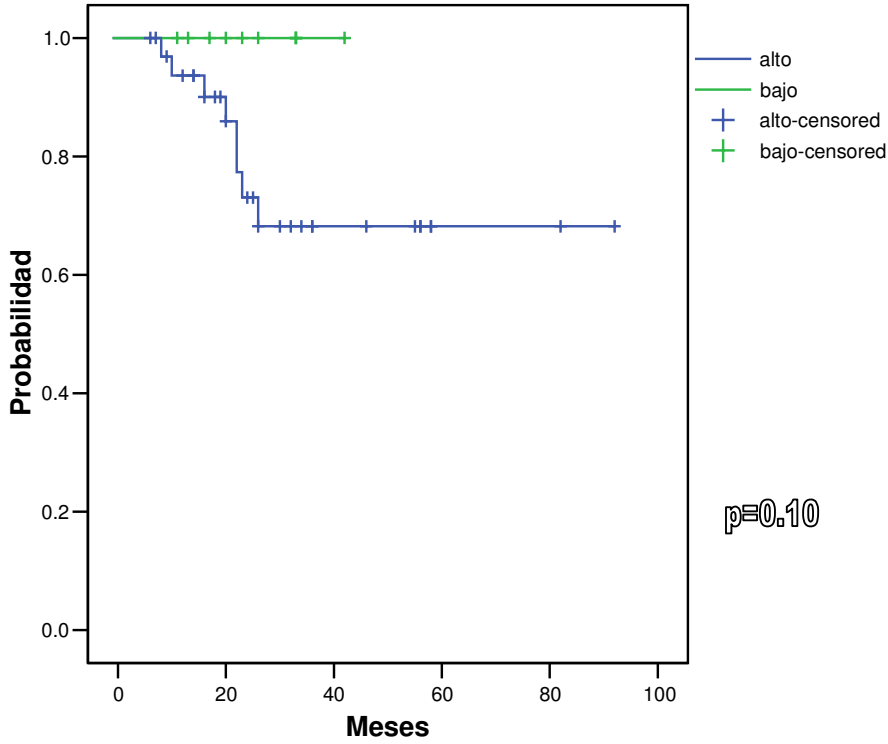
Supervivencia libre de enfermedad por tamaño



Supervivencia libre de enfermedad por mitosis



Supervivencia libre de enfermedad por riesgo



Se realizó el análisis multivariado de Cox para conocer los factores de riesgo, con el método forward stepwise, se incluyeron los factores riesgo, localización, mitosis y tamaño del tumor, el único factor significativo fue la localización con una $p=0.04$ y un riesgo relativo de 8.78, los pacientes con tumor en intestino delgado tienen mayor probabilidad de vivir con enfermedad.

Factor	β	ES	p	RR
Localización	2.173	1.07	0.042	8.76

Discusión

Los factores clínico-patológicos en los TEGl influyen directamente en la recurrencia y sobrevida de los pacientes afectados. En nuestra serie de 44 pacientes estudiados observamos que se presentó recurrencia en 8 pacientes representando el 17%. La tasa de recurrencia aumentó con relación a la edad, sin embargo no mostró significancia con una $p=0.42$. No se mostraron diferencias en cuanto a género en el período libre de enfermedad y recurrencias ($p=0.42$).

El tamaño del tumor se considera uno de los factores predictores de recurrencia más importantes (15), en nuestra revisión observamos que a mayor tamaño tumoral mayor posibilidad de recurrencia. ($p=0.01$)

La localización anatómica es muy importante ya que los tumores localizados en el intestino delgado, pueden tener un peor pronóstico comparado con tumores gástricos (14), esto se corrobora en nuestro estudio en el que observamos que los tumores que recurrieron, 7 pacientes el 33.3% se localizaron en intestino delgado y un paciente el 4.3% fue de localización gástrica.

La recurrencia también está relacionada con el riesgo que está determinado por el tamaño del tumor y el número de mitosis x 50HPF, en nuestra revisión este criterio se cumple ya que todas las recurrencias son de alto riesgo siendo igual a lo reportado en otras series, sin embargo a pesar de que en nuestro estudio solo fue significativo el tamaño del tumor y no así el riesgo y número de mitosis, se observa una diferencia en las curvas entre los pacientes con menos de 5 y más de 5 mitosis x 50HPF y entre los de bajo y alto riesgo. Lo cual consideramos que se debe al poco tiempo de seguimiento y número de pacientes.

Con respecto al tratamiento, la cirugía es la modalidad más efectiva, siempre y cuando se obtenga una resección R0, en nuestra revisión observamos que cuando se realizó la resección completa del tumor que se localizó en un solo sitio, fue de mejor pronóstico en comparación con los que se encontraron infiltrando estructuras adyacentes.

En la revisión realizada se reporta un solo paciente muerto, representando una tasa de sobrevida del 97.9%. En base a la mediana de seguimiento (31

meses). Y a la baja frecuencia de muertes, no es posible sustentar el análisis de factores pronósticos en relación a la supervivencia.

Conclusiones:

De acuerdo a nuestros resultados podemos concluir que los factores pronósticos con significancia estadística relacionados con el periodo libre de enfermedad y supervivencia son el tamaño y la localización de la lesión.

El riesgo y el numero de mitosis en nuestra serie no se reportan significativos, aunque en la grafica existe una marcada diferencia. De acuerdo a lo reportado en la literatura estos resultados correlacionan exclusivamente con tamaño y localización.

Este estudio requiere de mayor tiempo de seguimiento para poder correlacionar las otras variables que se reportan significativas en la literatura mundial como son mitosis y riesgo.

BIBLIOGRAFIA.

1. 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; 152:1259-1269
2. Torihashi S, Horisawa M, Watanabe Y. c-Kit immunoreactive interstitial cells in the human gastrointestinal tract. *J Auton Nerv Syst.* 1999;75:38-50
3. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG. Gastrointestinal Stromal Tumors Current diagnosis, Biologic Behavior and management. *Annals of surgical Oncology* 2000;(9):705-712 .
4. Yan H, Marchettini P, Acherman YU, Gething SA, Brun E, Sugarbaker PH, Prognostic assessment of gastrointestinal stromal tumor. *American Journal of Clinical Oncology* 2003;26(3):221-8.
5. Nishida T, Hirota S, Taniguchi A et al. Gastrointestinal stromal tumors with germline mutation of the Kit gene. *Nat Genet.* 1998;19:323-324
6. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of C-Kit in Human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279:577-580.
7. Isozaki K, Terris B, Belghiti J, Schiffmann S, Hirota S, Vanderwinden JM. Germline-activating mutation in the kinase domain of Kit gene in familial gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol.* 2000;157:1581-1585
8. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G, management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol.* 2002;3:655-664.
9. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF, Two Hundred Gastrointestinal Stromal Tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8.
10. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology.* 2003;125:660-667.

11. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001;438:1-12.
12. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV, Gastrointestinal stromal tumors. *BR J Surg.* 2003;90:1178-1186.
13. Nilson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer .* 2005;103:821-829.
14. DeMatteo,RP, Lewis, JJ, Leung, D, et al. Two hundred gastrointestinal Stromal Tumors: Recurrence Patterns and prognostic factors for survival. *Ann surg* 2000;231:51-58.
15. Demetri G, Benjamin R, Blanke CD, et al NCCN Task Force Report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST)-expantion and update of NCCN clinical practice Guidelines. *JNCCN.* 2004;2(suppl 1):S1-S26.
16. Belics Z, Csapo Z, Szabo J, PappZ. Large gastrointestinal stromal tumor presenting as an ovarian tumor. A case report. *J Reprod Med.* 2003;48:655-658.
17. Nasu K, Ueda T, Kai S, et al. Gastrointestinal stromal tumor arising in the rectovaginal septum. *Int J Ginecol Cancer.* 2004;14:373-377.
18. Burkill GJ, Badran M, Al Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology.* 2003;226:527-532
19. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frecuency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;349:1423-1432.
20. D Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer control.* 2005;12:44-56.
21. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33:459-465.
22. Wardelmann E, Hyrychyc A, Merkelbach-Bruse S, et al. Association of platelet- derived growth factor receptor alpha mutations with gastric primari site and ephitelioid or mixed cell morphology in gastrointestinal estromal tumors. *J Mol Diagn.* 2004;6:197-204

23. Wasag B, Debiec-Rychter M, Pauwels P, et al. Differential expression of KIT/PDGFR α mutant isoforms in epithelioid and mixed variants of gastrointestinal stromal tumors depends predominantly on the tumor site. *Mod Pathol*. 2004;17:889-894.
24. Sakurai S, Hasegawa T, Sakuma Y, et al. Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations: a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene. *Hum Pathol*. 2004;35:1223-1230.
25. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*. 1999;30:1213-1220.
26. Orosz A, Tornoczky T, Sapi Z. Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 136 cases. *Pathol Oncol Res*. 2005;11:11-21.
27. Debiec-Rychter M, Wasag B, Stul M, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. *J Pathol* 2004b;202:430-438.
28. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:889-894.
29. West RB, Corless CL, Chen X, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFR α mutation status. *Am J Pathol*. 2004;165:107-113.
30. Blay P, Astudillo A, Buesa JM, et al. Protein Kinase C Theta is highly expressed in gastrointestinal stromal tumors but not in other mesenchymal neoplasias. *Clin Cancer Res*. 2004b;10:4089-4085.
31. Motegi A, Sakurai S, Nakayama H, Sano T, Oyama T, Nakajima T. PCK Theta, a novel immunohistochemical marker for gastrointestinal stromal tumors (GIST), especially useful for identifying KIT-negative Tumors. *Pathol Int*. 2005;55:106-112.
32. Keith WN, Evans TRJ, Glasspool RM: Telomerase in cancer: Time to move from a promising target to a clinical reality. *J Pathol* 195:404-414, 2001
33. Gentle T, Schneider-Stock R, Hackel C, et al: Telomerase activity and expression of hTERT and hTR in gastrointestinal stromal tumors in comparison with extragastrointestinal sarcomas. *Clinical Cancer Res* 6:1881-1818, 2000.

34. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal tumors a review. *Eu J Cancer* 2002;38(Suppl 5): S39-S51.
35. Okamoto A, Demetrick DJ, Spillare EA, et al. Mutations and altered expression of p16 in human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:11045-9.
36. Nakanishi H, Ohsawa M, Naka N et al. Immunohistochemical detection of Bcl-2 and p53 proteins and apoptosis in soft tissue sarcoma: their correlations with prognosis. *Oncology* 1997; 54:238-244.
37. Emory TS, Derringer GA, Sobin LH, et al: Ki-67 (MIB-1) immunohistochemistry as a prognostic factor in gastrointestinal smooth-muscle tumors. *J surg Pathol* 2:239.242, 1997
38. Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA, Rydberg J, Akisik FM, Henley JD, Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *EUR radiol.* 2005;15:1407-1414.
39. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, et al. 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer* 2003;39:2012. 45- DeMatteo RP, Heinrich MC, El Rifai WM, Demetri G, Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol.* 2002;33:466-477.

ANEXOS

Anexo 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**TUMORES ESTROMALES GASTRO-INTESTINALES: CORRELACION
CLINICO-PATOLÓGICA COMO FACTORES PREDICTORES DE
RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA**

NOMBRE.....CEDULA.....

EDAD..... SEXO 1.- Masculino.....2.-Femenino.....

OCUPACIÓN.....

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD _____meses

.....

LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN POST-QUIRÚRGICA

.....

TAMAÑO DEL TUMOR _____cms.

.....

DX. CLINICO.....

DX. MORFOLOGICO.....

TRATAMIENTO RECIBIDO:

1.-MEDICO..... 2.-QX..... 3.-MIXTO.....

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO REALIZADO

.....

TRATAMIENTO MEDICO RECIBIDO

1.- SI..... 2.-NO..... DOSIS.....mg

TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN.....meses.....

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO QX.....

.....

RECURRIO LA ENFERMEDAD:

1.-SI..... 2.-NO.....

1.- Local.....2.- A distancia.....

TIEMPO EN EL QUE RECURRIO.....meses.....

ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE:

1.-Vivo Sin Actividad Tumoral.....2.- Vivo Con Actividad Tumoral.....

3.-Muerto Sin Actividad Tumoral.....4.- Muerto sin Actividad Tumoral.....

5.- Perdido Sin Actividad Tumoral..... 5.-Perdido Con Actividad Tumoral.....

TIEMPO DE SEGUIMIENTO.....meses.....

Anexo 2

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2006-2007

Actividad	JULIO AGOSTO	SEPTIEMB. OCTUBRE	NOVIEMB. DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO
Diseño de protocolo	X				
Recolección de los datos		X	X		
Revisión de los datos				X	
Análisis de resultados				X	X
Presentación del trabajo de tesis					X