



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN  
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA  
CURSO DE POSTGRADO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

**“TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL:  
27 AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN”**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN  
ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:  
DRA. GABRIELA ALVARADO LUNA**

**TUTOR:  
DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**

**COTUTOR:  
DR. ROBERTO DE LA PEÑA LÓPEZ.**



MEXICO, D.F.

AGOSTO 2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**TESIS**

**“ TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL:  
27 AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN ”**

**ALUMNO**

**DRA. GABRIELA ALVARADO LUNA**

**TUTOR DE TESIS**

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**

**COTUTOR DE TESIS**

**DR. ROBERTO DE LA PEÑA LÓPEZ**

**México, D.F.  
2007**

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores agradecen al Dr. Edgar Stiva Oviedo, del departamento de Patología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” por su colaboración para revisar retrospectivamente todos los casos diagnosticados como GIST y unificar las variables de histopatología requeridas para establecer los grupos de riesgo y las características de nuestra población. Un agradecimiento muy especial para el Dr. Carlos Mauricio Paredes Fernández, del departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral de este Instituto por su apoyo en el análisis estadístico de la presente tesis.

## ÍNDICE

Introducción	5
Marco Teórico y Antecedentes	6
Justificación	14
Planteamiento del Problema	14
Hipótesis de Trabajo	15
Objetivos	16
Metodología y Estadística	17
Resultados	19
Métodos diagnósticos y de laboratorio	21
Localización del tumor primario	22
Patología	23
Localización de las recurrencias	24
Tratamiento inicial y de las recurrencias	25
Condición de los pacientes al final del seguimiento	26
Sobrevida	28
Riesgo de recurrencia	32
Presentación de segundas neoplasias	36
Discusión	37
Conclusiones	41
Agradecimientos	43
Anexo 1	44
Bibliografía	45

**Tumores del Estroma Gastrointestinal:  
27 años de experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias  
Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”**

## **INTRODUCCIÓN**

Un número discreto de características describen a los tumores del estroma gastrointestinal, a saber: son tumores mesenquimales de localización extensa desde esófago hasta recto, cuyo sustrato histopatológico ultraestructural es derivado de las células intersticiales de Cajal, que tienen comportamiento biológico maligno, siendo capaces de desarrollar metástasis en su evolución (lo cual los separa del grupo de neoplasias mesenquimales en que eran agrupados antaño). Finalmente la presencia de mutación en el receptor con actividad tirosin cinasa denominado C-KIT. El descubrimiento del C-KIT en los Tumores del Estroma Gastrointestinal ha resultado en un cambio radical del entendimiento de la biología de estas neoplasias. El receptor C-KIT no solo constituye un importante marcador diagnóstico sino que su caracterización ha permitido por primera vez la adopción de una terapia específica dirigida a un blanco molecular en tumores sólidos.

## MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

Los Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) son neoplasias mesenquimales, comparten varias características fenotípicas con las células intersticiales de Cajal, encargadas de la motilidad del tracto digestivo y que funcionan como marcapasos del mismo. Existe la hipótesis que las células intersticiales de Cajal son las precursoras de estos tumores o que al menos comparten a la misma célula madre totipotencial <sup>(1, 2)</sup>. Históricamente los GIST eran agrupados con otros tumores derivados del músculo liso intestinal o con diferenciación neural, como son el leiomioma, leiomiosarcoma y schwannoma. En 1950 France y Brines hicieron el primer intento histórico para clasificar a los tumores estromales con base a sus características celulares e histogénesis <sup>(3)</sup>.

En 1983, Mazur y Clark evaluaron con microscopía electrónica 28 tumores gástricos no epiteliales, de los cuales nueve no mostraron diferenciación neural ni de músculo liso y fueron los primeros en denominar estas neoplasias como tumores estromales <sup>(4)</sup>. En 1984 Herrera reportó un tumor de intestino delgado con comportamiento maligno, al cual denominaron plexosarcoma, por su similitud a la microscopía electrónica con las células del plexo mientérico, a partir de este reporte numerosos autores publicaron su experiencia en este tipo de tumores. Hasta 1998, Hirota y colaboradores descubrieron la mutación de un proto-oncogen denominado KIT en los tumores estromales. Este hallazgo fue crucial para poder establecer la clasificación, diagnóstico y posteriormente dar base al desarrollo de la terapia blanco molecular <sup>(5)</sup>.

La mayoría de los GIST se acompañan de una mutación somática de la proteína C-KIT (CD117), que es un receptor con actividad tirosin cinasa de la membrana celular que liga al factor de crecimiento de células pluripotenciales. Este receptor normalmente es expresado por las células de Cajal, mastocitos, células germinales y células hematopoyéticas <sup>(6)</sup>. El receptor del C-KIT (KIT/SCF-R) codifica una tirosin cinasa la cual es dimerizada y activada luego de recibir el estímulo del ligando, permitiendo la autofosforilación y la fosforilación de numerosas moléculas que dan lugar a señales de transducción. En última instancia, este proceso da lugar a respuestas celulares tales como división celular, reorganización de la actina y quimiotaxis. Los receptores de la tirosin cinasa del *c-kit* mutante se activan en ausencia de su ligando. Las mutaciones que ocurren en el gen del receptor, así como en el de su ligando, causan defectos en la migración, la diferenciación y la proliferación de células progenitoras o tallo. Además, la transfección estable del DNA *c-kit* del mutante en las células linfoides murinas induce transformación maligna. La mutación de la proteína C-KIT presente en los GIST ocurre con mayor frecuencia en el exón 11 (71%) y rara vez en el 9 (13%) y 13 (14%) <sup>(7)</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN**

Los tumores del estroma gastrointestinal son raros, sin embargo dentro de las neoplasias malignas constituyen el segundo tipo en frecuencia después de aquellas de origen epitelial. Los tumores GIST difieren de las neoplasias de origen epitelial en el pronóstico (que suele ser mejor en enfermedad resecable para los tumores estromales) y en aspectos terapéuticos (los tumores del estroma gastrointestinal se consideran quimio y radiorresistentes). Es importante revisar esta patología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por que actualmente se trata de una entidad mejor caracterizada, incluso a nivel molecular, para la cual existe un tratamiento capaz de modificar su historia natural, por lo que el reconocimiento y detección oportuna de esta neoplasia orientará el manejo coordinado multidisciplinario que requieren los pacientes con esta afección.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las características clínicas, de patología y laboratorio, así como la sobrevida y posibilidad de recurrencia de los tumores estromales en la cohorte de pacientes seguidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de 1980 al 2007?



# **HIPÓTESIS**

## **Hipótesis de Trabajo**

Las características clínicas y de laboratorio, así como la sobrevida y el tiempo libre de recurrencia difieren entre los grupos de estratificación pronóstica (benigno, limítrofe y maligno).

## **Hipótesis Nula**

Las características clínicas y de laboratorio, así como la sobrevida y el tiempo libre de recurrencia no difieren entre los grupos de estratificación pronóstica (benigno, limítrofe y maligno).

# **OBJETIVOS**

## **Objetivo General**

Describir las características clínicas, de patología y laboratorio de la cohorte de pacientes con Tumores del Estroma Gastrointestinal seguidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre 1980 al 2007.

## **Objetivos Específicos**

1. Analizar la posibilidad de sobrevida entre los grupos de riesgo (benigno, limítrofe y maligno).
2. Analizar el tiempo libre de recurrencia entre los grupos de riesgo (benigno, limítrofe y maligno).

# METODOLOGÍA

## Material y Métodos

Se identificaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Tumor del Estroma Gastrointestinal dentro de un período comprendido entre enero de 1980 a junio del 2007 y se revisó de manera retrospectiva el género, edad al diagnóstico, sintomatología, comorbilidades, resultados de laboratorio (biometría hemática, albúmina y DHL), método diagnóstico de gabinete, tratamiento médico (quimioterapia, radioterapia, inhibidores de tirosin cinasa) y quirúrgico (cirugía radical, paliativa o biopsia incisional), así como el tiempo de seguimiento, condición al final de seguimiento, recurrencia locorregional, progresión o desarrollo de enfermedad metastásica a distancia y el tratamiento recibido. Se categorizó a los pacientes como vivo sin actividad tumoral (vivo SEAT), vivo con actividad tumoral (vivo con AT), vivo con actividad tumoral de segunda neoplasia (vivo con AT 2<sup>a</sup>. neoplasia). Adicionalmente consignamos: Defunción atribuible al tumor estromal y defunción por otras causas. Los tumores encontrados durante laparotomías por otra causa fueron clasificados como hallazgos incidentales. Se obtuvieron laminillas y bloques de parafina para ser reevaluados por un patólogo con experiencia en tumores estromales para unificar el reporte del índice mitótico y la realización y lectura de las pruebas de inmunohistoquímica para CD117 (C-KIT). El índice mitótico se obtuvo tras la revisión de 10 campos de alto poder (400x) en laminillas teñidas con hematoxilina-eosina y con microscopía de luz. A todos los tumores se les realizó tinción para inmunohistoquímica con el anticuerpo para CD117 (Dako) en concentración 1:100 y sin recuperación antigénica. Las características morfológicas, localización, tamaño (diámetro mayor) y bordes quirúrgicos fueron documentadas en el espécimen quirúrgico.

Se estratificaron los siguientes grupos de riesgo: 1. Benigno o Bajo Riesgo (diámetro < 5 cm y 0 –1 mitosis en 10 campos de alto poder) 2. Limitrofe, Border o de Riesgo Intermedio (diámetro >5 cm y 0 –1 mitosis en 10 campos de alto poder) 3. Maligno o Alto Riesgo (cualquier tamaño y > 1 mitosis en 10 campos de alto poder) <sup>(10, 28)</sup>.

## Estadística

Empleamos estadística descriptiva reportando promedios ± desviación estándar o medianas de acuerdo al tipo de variables. Para comparación entre dos grupos empleamos T de Student no pareada o prueba exacta de Fisher (variables paramétricas o no paramétricas respectivamente). Para comparaciones entre

más de dos grupos empleamos Análisis de Varianza de una vía con prueba de Student-Neuman-Keuls. Para análisis de sobrevida y tiempo libre de recurrencia empleamos curvas de Kaplan Meier y para establecer comparaciones entre subgrupos de riesgo utilizamos log rank. Finalmente consideramos significativa una  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Revisamos los expedientes y registros patológicos de 42 pacientes, durante el periodo comprendido de enero de 1980 a junio del 2007. Dos casos fueron excluidos del análisis (salvo que se indique lo contrario) por datos incompletos. La edad promedio al momento del diagnóstico fue  $53.07 \pm 14.42$  años, con igual distribución de géneros (21 hombres y 21 mujeres). Un total de once pacientes eran hipertensos (26 %) y cinco eran diabéticos (11.9 %). Otras comorbilidades relevantes incluyeron: Dislipidemia en 7 casos (16.6 %) y enfermedad acidopéptica en 8 casos (19 %), se detectaron dos casos de padecimientos hereditarios: uno de neurofibromatosis tipo I y otro de lipomatosis múltiple. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron sangrado gastrointestinal en 17 casos (40.4 %), manifestado clínicamente como síndrome anémico en 13 casos (30.9%) pérdida de peso en 12 casos (28.5 %), dolor en otros 17 (40.4 %) y dispepsia en 22 pacientes (52.3 %). Solo dos casos debutaron con un cuadro de oclusión intestinal, en un paciente atribuible a oclusión tumoral con localización en ileon y el otro caso por oclusión intestinal secundaria a la formación de bridas y el hallazgo transoperatorio de un pequeño tumor estromal adherido a cuerpo gástrico. En el cuadro 1 se exhiben las características basales de la población.

Al separar a los pacientes por grupos de riesgo se obtuvieron las siguientes características:

a) Grupo de bajo riesgo: De un total de 11 pacientes (el 27.4% de la cohorte de 40 pacientes) la edad promedio era de 61.8 años, la relación hombre:mujer fue de 5:6, con una mediana de seguimiento de 19.1 meses. Por localización se encontraban distribuidos de la siguiente manera: Gástricos 4 casos (36.3%), intestino delgado 6 casos (54.5%) y uno localizado como nódulo único de 0.8 cm en peritoneo sobre el cuerpo gástrico sin invadir su pared (9%).

b) Grupo de riesgo intermedio: Se contabilizaron 14 pacientes (35%) con edad promedio de 51.3 años, con predominio del género masculino (en 8 pacientes) y mediana de tiempo de seguimiento de 36.3 meses. En 7 casos se encontraron a nivel gástrico (50%), en 6 pacientes a lo largo de intestino delgado (42.8%) y un solo caso a nivel de recto (7.2%).

c) Grupo de alto riesgo: A este grupo pertenecieron 15 pacientes, la edad a la que se les documentó el diagnóstico de tumor estromal fue de 53.6 años, prácticamente con igual distribución de género (hombre:mujer de 7:8), el seguimiento como grupo fue de 42.7 meses (mediana). De acuerdo al sitio anatómico afectado se reportaron 6 tumores de origen gástrico(40%), 6

casos en intestino delgado (40%), uno a nivel de colon (6.6%), y otros dos casos peculiares, ya que uno desde el diagnóstico se reportó como tumor estromal metastásico a hígado y pulmones con primario de origen desconocido y en otro paciente la localización primaria aparente era a nivel hepático, requiriendo de hepatectomía izquierda, sin embargo en el registro clínico se reportaba el antecedente quirúrgico de resección segmentaria de intestino delgado por la detección aparente de un leiomioma de 12 cm en su diámetro mayor 30 años atrás.

<b>Cohorte de pacientes con GIST:</b>		
<b>Características iniciales</b>		
Edad (años)	53	Rango 24 - 87
Genero	n	%
Femenino	21	50%
Masculino	21	50%
Localización		
Estómago	18	43%
Duodeno	7	17%
Yeyuno	9	21%
Ileon	3	7%
Colon-Recto	2	5%
Otros	3	7%
Estatus al Diagnóstico		
Localizado	36	86%
Metastásico	6	14%
Laboratorio		Valor
Hemoglobina (g/dL)	42	11.3
Leucocitos (K/uL)	42	7.3
Plaquetas (K/uL)	42	304
Albúmina (g/dL)	42	3.3
DHL (U/L)	33	175
Sintomatología		%
Dispepsia	22	52.3%
Sangrado GI	17	40.4%
Dolor abdominal	17	40.4%
Perdida de Peso	12	28.5%
Fiebre y diaforesis	8	19.0%
Hallazgo en LAPE	7	16.6%
Oclusión intestinal	2	4.76%
Método Diagnóstico		
Endoscopia	15	35.7%
Tomografía	13	30.9%
Computada		
LAPE	7	16.6%
Otros	7	16.6%

Cuadro 1. Características basales de la población  
 Abreviaturas: GIST (Tumores del Estroma Gastrointestinal) DHL  
 (Deshidrogenasa láctica) GI (Gastrointestinal) LAPE (Laparotomía  
 exploradora)

## Métodos diagnósticos y de laboratorio

En siete casos el diagnóstico se obtuvo de manera incidental coincidiendo con laparotomía (16.6 %). La endoscopia fue el principal método diagnóstico (15 casos, 35.7 %). En 13 casos el diagnóstico fue por tomografía (30.9 %). Otros métodos de gabinete empleados incluyeron el ultrasonido y estudios baritados (7 casos, 16.6 %).

De los 42 pacientes analizados se obtuvo un promedio de Hemoglobina de 11.3 g/dL, albúmina de 3.3 g/dL y en solo 33 casos se contó con DHL al momento del diagnóstico, con promedio de 175 UI/L. En el cuadro 2 se exhiben algunas características demográficas y de laboratorio de acuerdo a grupos de riesgo, incluyéndose únicamente a 40 pacientes que reunían toda la información requerida para este análisis. Solo existió diferencia entre grupos en cuanto al nivel de hemoglobina que fue significativamente mayor al comparar el grupo limitrofe con los grupos benigno y maligno ( $13.05 \pm 2.55$  g/dL en el grupo limitrofe versus  $10.16 \pm 3.0$ g/dL y  $9.69 \pm 3.12$  g/dL en los grupos benigno y maligno, respectivamente. Ver cuadro 3). El tiempo de seguimiento fue mayor en el grupo de alto riesgo o maligno, con 42.7 meses, al compararlo con el grupo benigno, 19.10 meses, sin embargo esta diferencia de 23 meses no resultó estadísticamente significativa ( $p = 0.20$ ).

N = 40 pacientes		BENIGNO (n=11)		LIMITROFE (n=14)		MALIGNO (n=15)	
Variable	n	Promedio±DE	n	Promedio±DE	n	Promedio±DE	p
Edad (años)	11	61.81±13.18	14	51.35±13.26	15	53.6±15.49	0.17
Género (H/M)	11	5/6	14	8/6	15	7/8	ns
Albúmina g/dL	11	3.22±0.99	14	3.52±0.83	15	3.32±0.74	0.43
DHL UI/L	7	117.28±32.85	10	151.87±95.71	11	223.76±176.30	0.21
Hemoglobina g/dL	11	10.16±3.00	14	13.34±2.40	15	9.87±3.08	0.004 (*)
Leucocitos K/uL	11	6.13±2.41	14	7.30±3.10	15	7.82±2.46	0.29
Plaquetas K/uL	11	293.18±88.74	14	287.35±108.09	15	335.40±154.62	0.53
TS, meses mediana (rango)	11	19.10 (1-104.4)	14	36.30 (4.70-222)	15	42.70 (5.80-143)	0.20

Cuadro 2. Características demográficas y de laboratorio por grupos de riesgo.

Factor	n	Promedio	Diferente (P<0.05) del factor número
(1) BENIGNO	11	10.16	(2)
(2) LIMITROFE	14	13.34	(1)(3)
(3) MALIGNO	15	9.87	(2)

Cuadro 3. ANOVA: Prueba de Student-Newman-Keuls para comparaciones pareadas (Hemoglobina) entre grupos de riesgo

### Localización del tumor primario

En la cohorte de 42 pacientes la localización primaria más frecuente fue en intestino delgado considerado grupalmente (45%) seguido de estómago (43%). La minoría de los tumores se localizaron en intestino grueso (4%). Los tres casos restantes que presentaron localización extraintestinal se reportaron en: Peritoneo sobre cuerpo gástrico, primario de origen desconocido metastásico a nivel hepático y pulmonar y el de localización hepática. Sin embargo, es probable que este último en realidad se trate de enfermedad metastásica del tumor intestinal primario reseado en la década de los setentas. (Figura 1)

Al clasificarlos de acuerdo a comportamiento biológico y localización se reportaron como sigue:

1. Comportamiento Benigno: Cuatro tumores gástricos (36.3%), seis en intestino delgado (54.5%) y un implante peritoneal menor a un centímetro (9%).
2. Comportamiento Límitrofe: En estómago 7 tumores (50%), en intestino delgado seis (42.8%) y uno a nivel rectal (7.1%).
3. Comportamiento Maligno: Seis neoplasias gástricas (40%), seis intestinales (40%), una colónica, un primario de origen desconocido y uno hepático (metastásico) (20%).

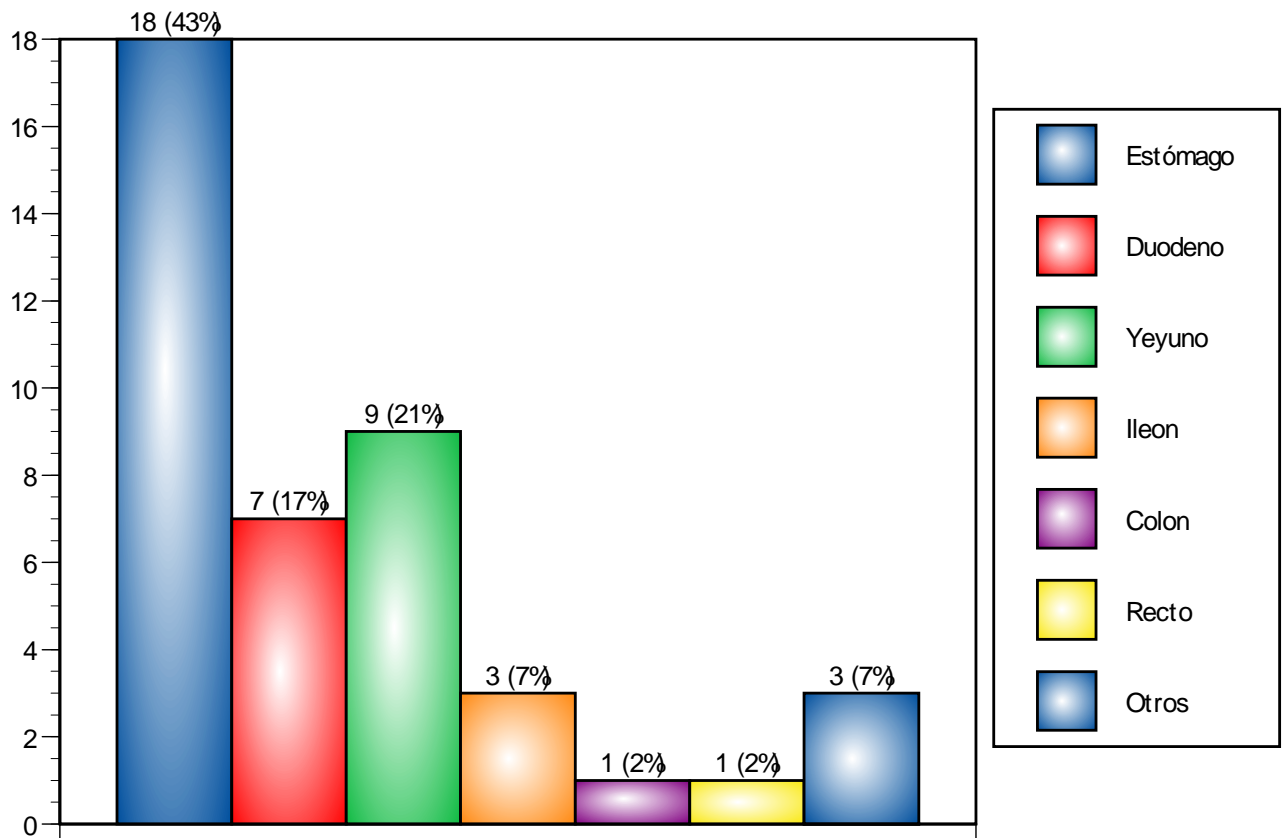


Figura 1. Localización del tumor primario.

## Patología

A continuación presentamos los hallazgos más relevantes:

a) Tamaño tumoral (N=41): Fue  $10.61 \pm 7.10$  cm (rango: 0.8 a 25 cm)

b) C-KIT (N=42): Treinta y ocho pacientes mostraron tinción positiva (90.4 %), uno fue negativo (2.6 %) y tres resultaron no evaluables (7.8 %).

c) Bordes quirúrgicos (N=41): Siete fueron positivos (17 %) y 34 fueron negativos (83 %).

d) Mitosis: (N=42)  $2.15 \pm 2.44$  (rango: 0-10)



## Localización de las recurrencias

Por otra parte, trece de un total de cuarenta pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad durante el seguimiento. Las recurrencias más frecuentes fueron a nivel hepático (38%), seguidas de recurrencias locales y peritoneales (ambas en un 21%). El resto se distribuyeron a nivel ganglionar y pulmonar (13 y 8%, respectivamente). Ver figura 2.

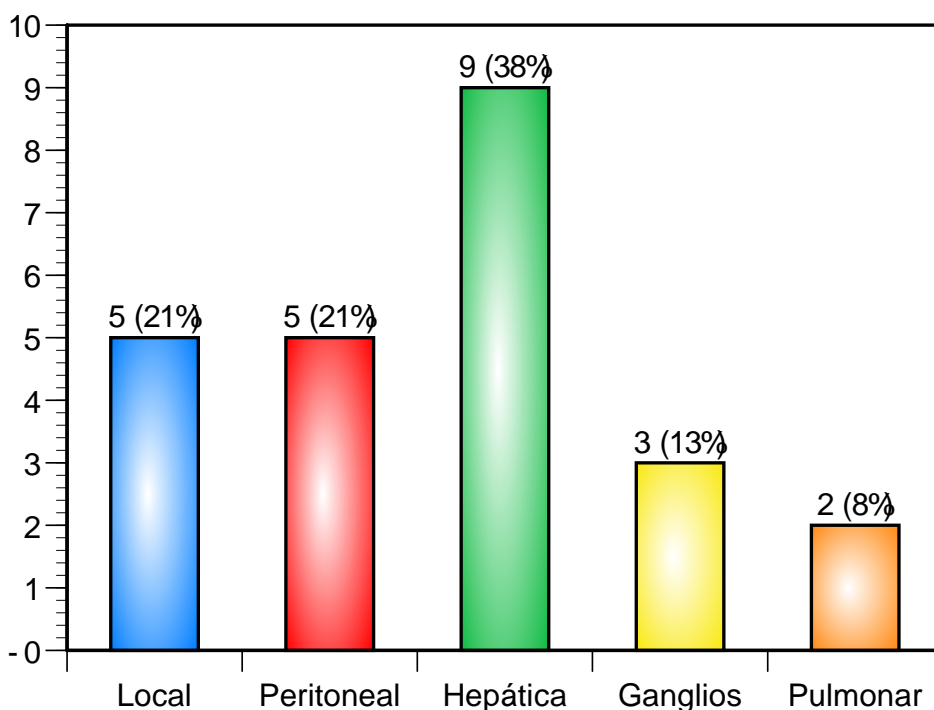


Figura 2. Localización de recurrencias en la cohorte

De los 13 pacientes que durante el seguimiento presentaron recurrencia, ocho de ellos correspondían al grupo de alto riesgo y cinco al grupo de riesgo limítrofe. Ningún paciente del grupo de bajo riesgo cursó con recurrencia de la enfermedad y no existió diferencia estadísticamente significativa entre grupos ( $p = 0.21$ ). De acuerdo al número de sitios anatómicos afectados se apreció que de los 13 casos con recurrencias, seis se encontraron confinados a un solo sitio (4 con metástasis hepáticas, uno pulmonar y uno con recurrencia locorregional) y los siete pacientes restantes presentaron recurrencia a dos o más sitios al momento del diagnóstico de la recaída. Seis pacientes presentaron segunda recurrencia

yen un caso se ha observado recurrencia locorregional en cuatro ocasiones (localización primaria a nivel rectal). El paciente con primario de origen desconocido ha cursado con progresión de la enfermedad hepática, pulmonar y en ganglios infraclaviculares.

La mediana del tiempo de presentación de la recurrencia para los pacientes de riesgo limitrofe fue de 19 meses (rango 6 – 24 meses) y en el grupo de alto riesgo se encontró una mediana de 16 meses (rango 2 – 33 meses), sin significancia estadística entre estos dos grupos.

De las 13 recurrencias, cuatro se encontraron relacionadas a bordes quirúrgicos positivos, tres de ellos correspondían al grupo de riesgo limitrofe y solo uno era de la categoría de alto riesgo. De los pacientes con borde quirúrgico positivo y recurrencia los cuatro casos se describieron a nivel locorregional (3 recurrencias locales y una en peritoneo adyacente a la lesión original).

### **Tratamiento inicial y de las recurrencias**

El tratamiento inicial incluyó cirugía en todos los pacientes (a excepción de uno diagnosticado con enfermedad metastásica extensa). Los tipos de cirugía se distribuyeron de la siguiente manera: Cirugía radical en 35 (83.3 %), tumorectomía en 5 (11.9 %) y cirugía paliativa en un paciente (2.3%). Ninguno de los cinco pacientes que fueron tratados con tumorectomía presentó recurrencia de la enfermedad.

En el rubro de tratamiento médico solamente un paciente recibió quimioterapia basada en antraciclinas como modalidad inicial(2.3 %). Dos pacientes recibieron radioterapia adyuvante (4.76 %) y cinco pacientes (11.9 %) recibieron imatinib. Este último grupo incluye al único paciente de la cohorte que no fue sometido a cirugía. La razón de recibir inicialmente el mesilato de imatinib fue enfermedad metastásica al momento del diagnóstico en tres de los cinco pacientes, en un caso se administraron tres meses de tratamiento neoadyuvante por un tumor localmente avanzado a nivel de la segunda porción del duodeno, que posterior al tratamiento logró researse con bordes quirúrgicos negativos mediante el procedimiento de Whipple; y en un caso el tratamiento no tenía indicación médica (autoprescripción).

Las recurrencias (n=13) fueron tratadas mayoritariamente con imatinib (11 casos, 84.6%). El tiempo de administración de mesilato de imatinib fue de 17 meses (mediana) con un rango de 1-39 meses. De los 13 pacientes con recurrencia, cuatro fallecieron. Dos decesos ocurrieron antes del 2000. Estos

pacientes habían sido tratados con resección quirúrgica y uno de ellos con quimioterapia. Los pacientes que fallecieron después del año 2000 habían recibido tratamiento con imatinib (por 40 y 13 meses). Ambos desarrollaron resistencia al fármaco y presentaron progresión de la enfermedad. En uno de estos casos también se empleó resección quirúrgica del tumor.

Otras modalidades empleadas fueron: resección quirúrgica en 2 casos (15.3 %), quimioterapia en un caso (7.6 %) y radioterapia en un paciente (7.6 %). Los dos pacientes tratados quirúrgicamente también recibieron imatinib. Sunitinib sustituyó a imatinib en cuatro casos (3 por progresión de la enfermedad y en un caso por toxicidad caracterizada por edema y falla renal). La mediana de tiempo del empleo de imatinib de estos cuatro casos fue de 25 meses. Tres pacientes toleraron adecuadamente el tratamiento y en caso de progresión la estrategia terapéutica consistía en incremento gradual de la dosis (rango de 400 a 800 mg al día) lo que permitió estabilizar nuevamente la enfermedad en una mediana de 8 meses. En el caso que presentó falla renal, el tratamiento con imatinib duró en total 5 meses. Este paciente presentó incremento de azoados y edema a partir de los dos meses de recibir el inhibidor de tirosin cinasa y tuvo mejoría de la función renal al reducir un 25% la dosis de imatinib por un mes. Al presentar nueva elevación de azoados fue preciso suspender el tratamiento. El sunitinib logró estabilizar la enfermedad hasta el final del seguimiento en dos casos (11 y 10 meses de tratamiento, respectivamente). Los otros dos cursaron con progresión de la enfermedad. El tiempo a la progresión con sunitinib fue de 11 y 8 meses.

### **Condición de los pacientes al final del seguimiento**

La mayor parte de los pacientes terminaron el seguimiento vivos (33 pacientes o el 82.5%, N= 40) y se distribuyeron de esta manera (figura 3):

- a) Vivos sin evidencia de actividad tumoral (SEAT): 52.5%
- b) Vivos con actividad tumoral (AT): 25%
- c) Vivos con AT de 2da neoplasia(AT 2da): 5%.

Observamos un total de siete defunciones en la cohorte (17.5%). Las defunciones atribuibles a GIST correspondieron a 4 casos (10%). En dos pacientes la causa de mortalidad fue segunda neoplasia (5%) y en un caso secundaria a complicaciones postquirúrgicas (2.5%).

La mediana de tiempo de seguimiento de los pacientes de acuerdo a su desenlace se observa en el cuadro 4. El grupo con menor tiempo de seguimiento fue el de los pacientes vivos con actividad de segunda neoplasia (13.6 meses) y el grupo de mayor tiempo de seguimiento fue el de pacientes vivos sin actividad tumoral (52.6 meses)

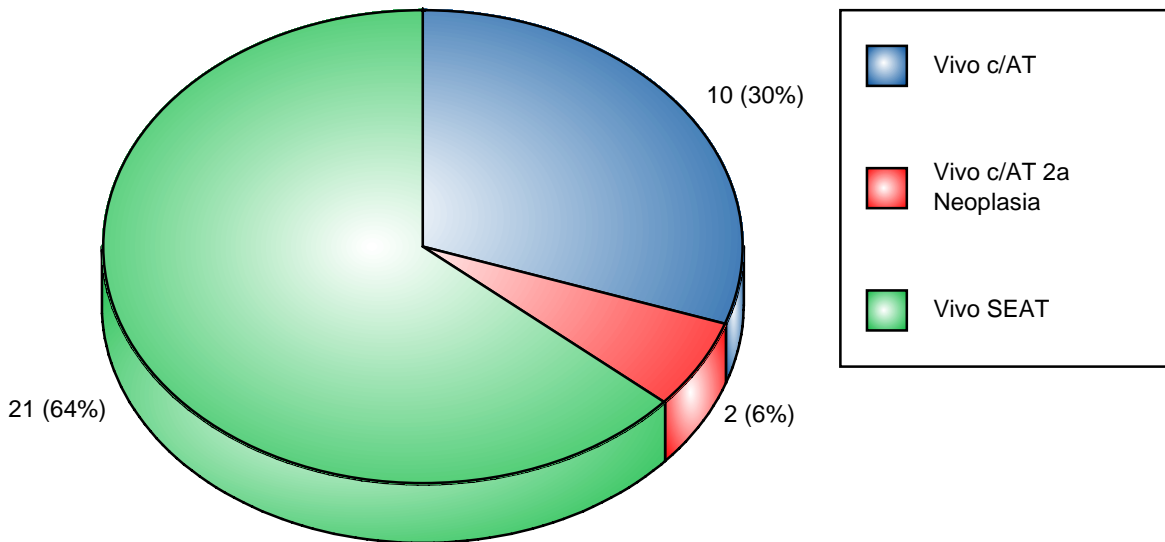


Figura 3. Condición del paciente al final del seguimiento.

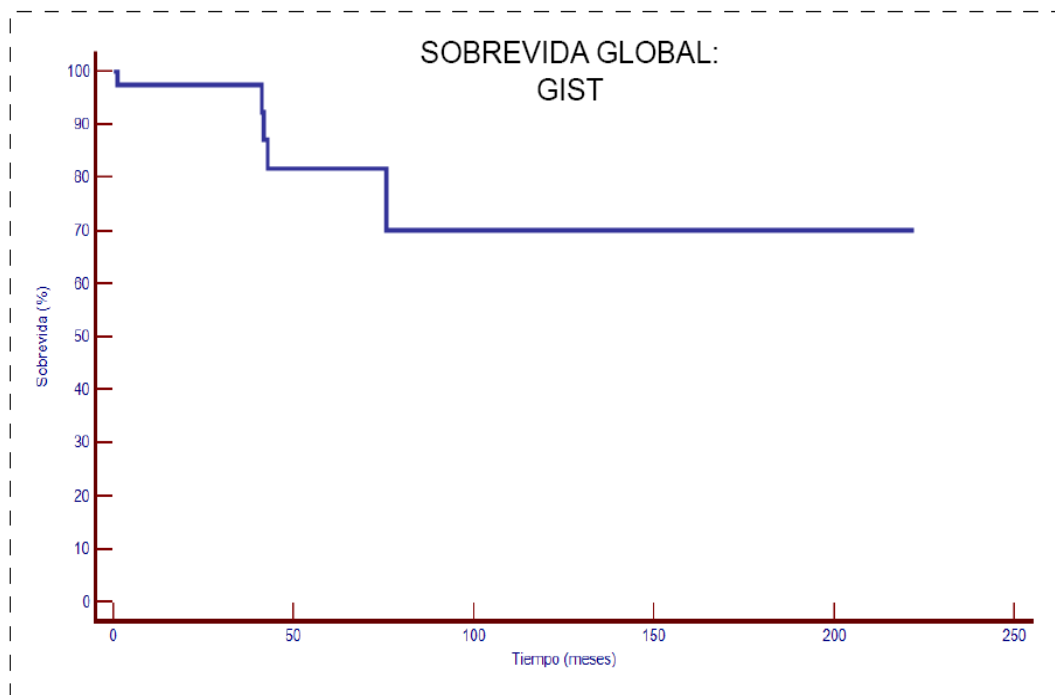
Abreviaturas: Vivo c/AT: Vivo con actividad tumoral; vivo c/AT 2ª. Neoplasia: Vivo con actividad tumoral de segunda neoplasia; vivo SEAT: Vivo sin actividad tumoral.

Desenlace	n	Tiempo de seguimiento (meses)
(1) Defunción	7	33.37
(2) Vivo con AT	10	48.58
(3) Vivo con AT 2da	2	13.60
(4) Vivo SEAT	21	52.69

Cuadro 4. ANOVA para tiempo de seguimiento de acuerdo a desenlace.

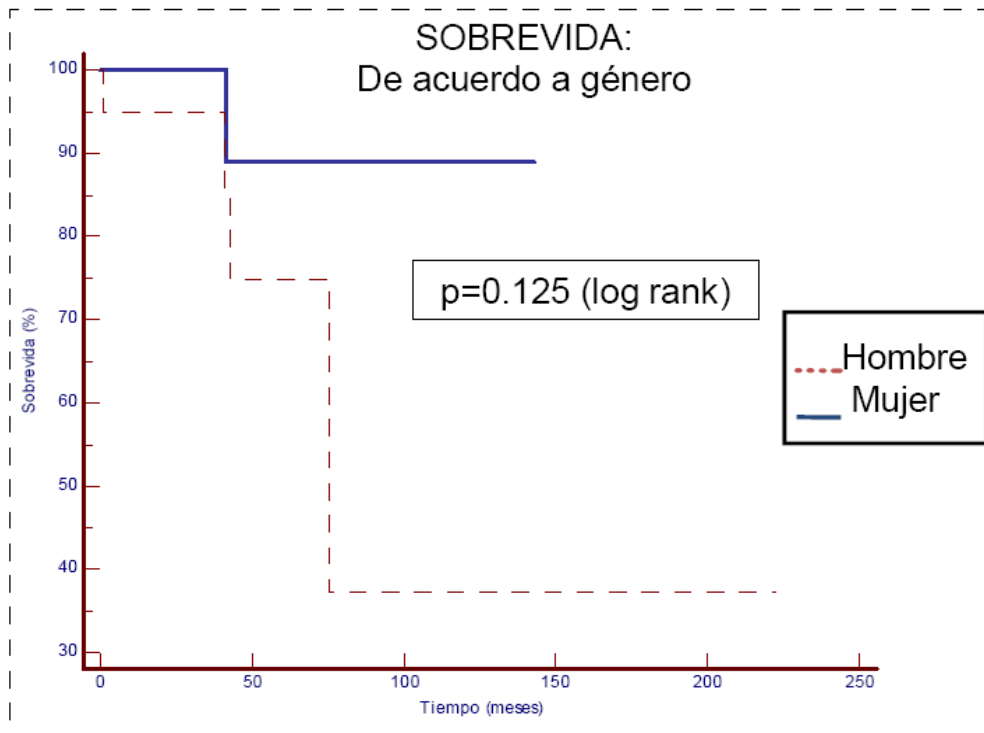
## Sobrevida

Cuarenta de los 42 pacientes fueron evaluados para sobrevida, ya que se contó con el seguimiento suficiente para determinar el desenlace. La mediana del tiempo de seguimiento de toda la cohorte fue de 36.5 meses (rango de 1 – 211 meses). De acuerdo a la gráfica 1 la sobrevida global a 15 años es del 70%.



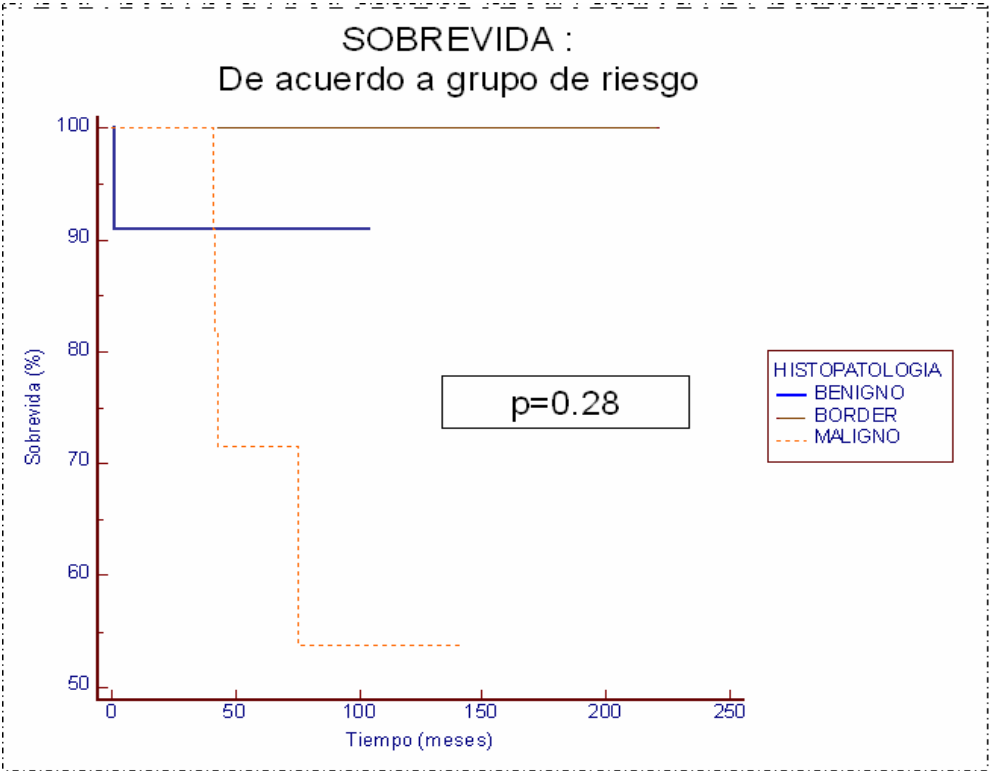
Gráfica 1. Posibilidad de sobrevida global en toda la cohorte.

Las defunciones atribuibles a GIST fueron cuatro. De acuerdo a género tres ocurrieron en hombres y una en el grupo de las mujeres. Una defunción adicional fue secundaria a sepsis abdominal dentro del primer mes posterior a la cirugía de resección del tumor estromal, con tumor de localización primaria en cuerpo gástrico. No existió diferencia estadística al analizar el riesgo de muerte de acuerdo a género ( $p=0.121$ ). Ver gráfica 2.



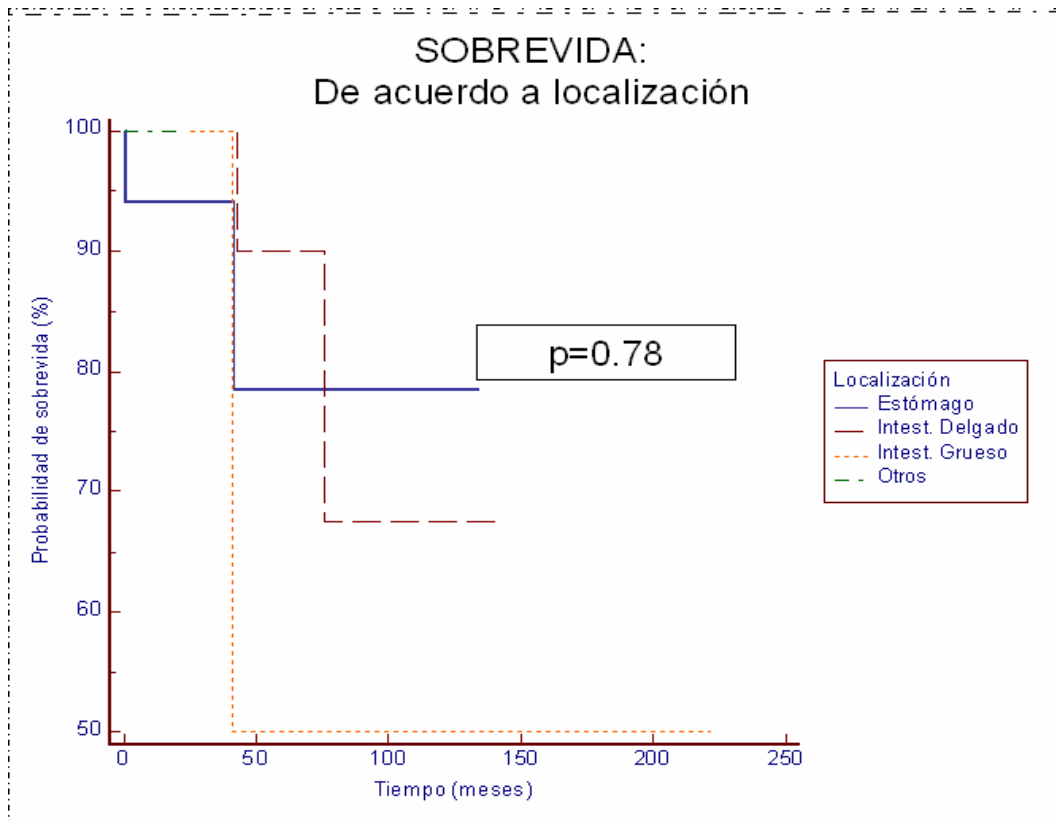
Gráfica 2. Sobrevida de acuerdo a género.

En el análisis de sobrevida de acuerdo al grupo de riesgo se observaron cuatro decesos atribuibles a GIST en el grupo de alto riesgo o comportamiento maligno, una defunción en el grupo de comportamiento benigno y en el grupo border o limítrofe no existió ninguna defunción. Ver gráfica 3.



Gráfica 3. Sobrevida por estratificación de grupos de riesgo e histopatología.

La sobrevida observada de acuerdo a la localización no presenta diferencia estadísticamente significativa. De las cinco defunciones, en dos el tumor primario se presentó a nivel gástrico, dos en intestino delgado y un caso correspondió a nivel de colon. Ver gráfica 4.



Gráfica 4. Sobrevida de acuerdo a localización del tumor primario.



## Riesgo de Recurrencia

Como se ha señalado, se presentaron 13 recurrencias en los 40 pacientes evaluables. La mediana de tiempo para la presentación de la recurrencia a partir del momento del diagnóstico del tumor primario fue de 18 meses (rango de 2 a 33 meses), no se presentó ninguna recaída tardía posterior a 5 años de seguimiento (figura 4).

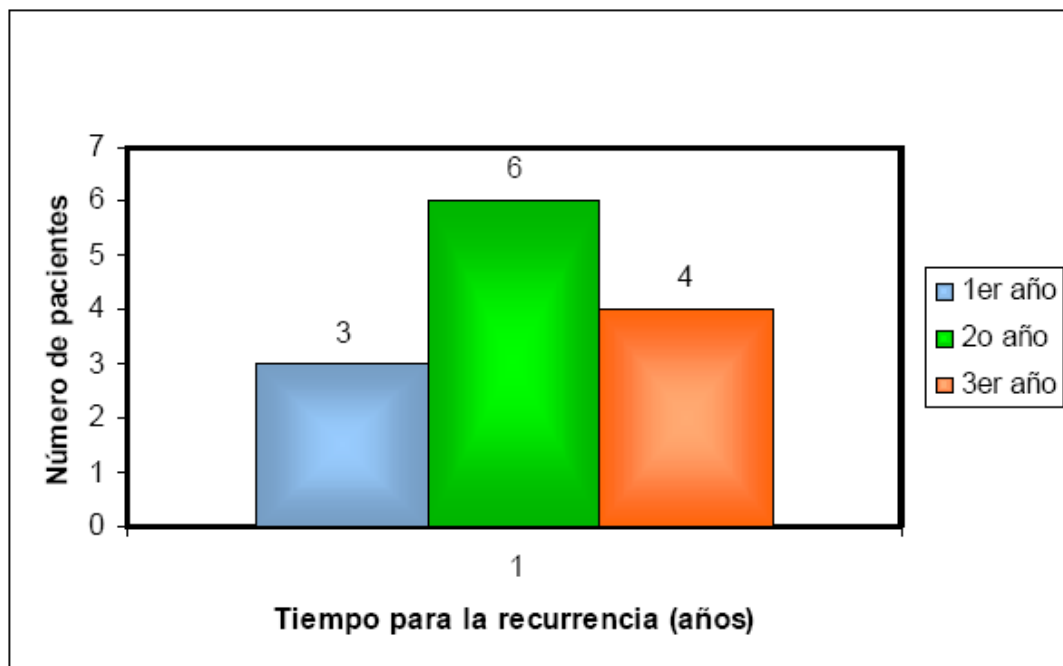
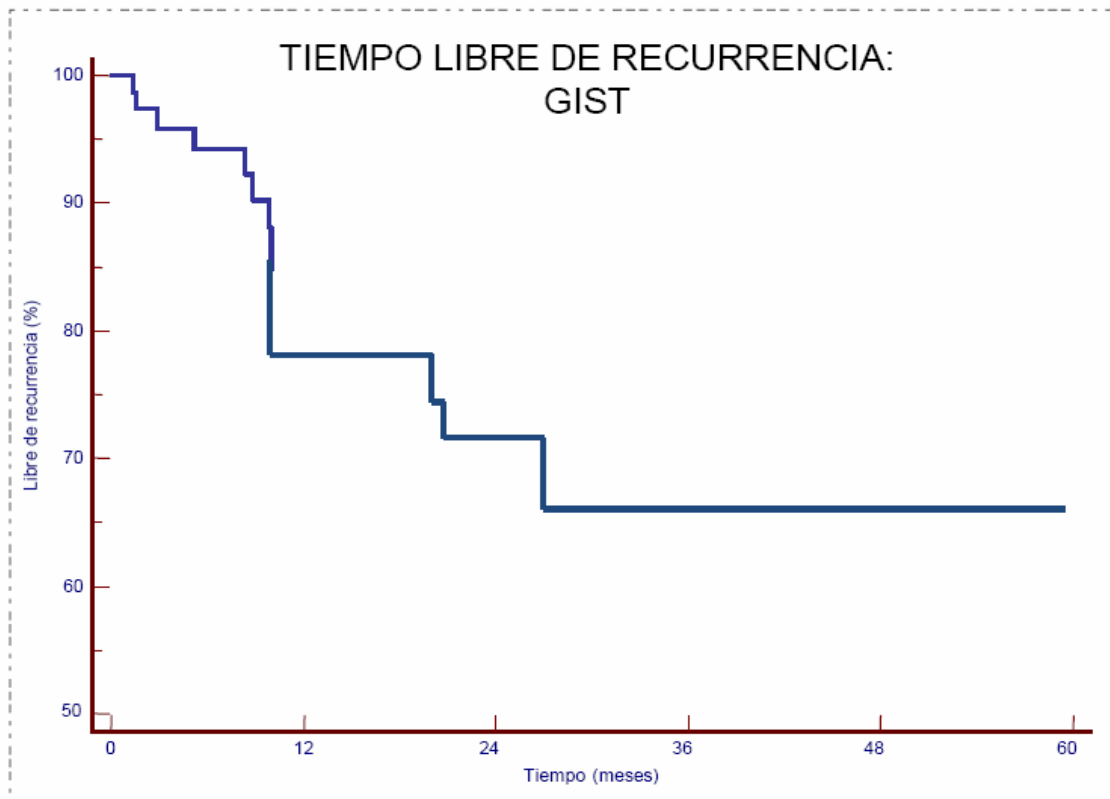


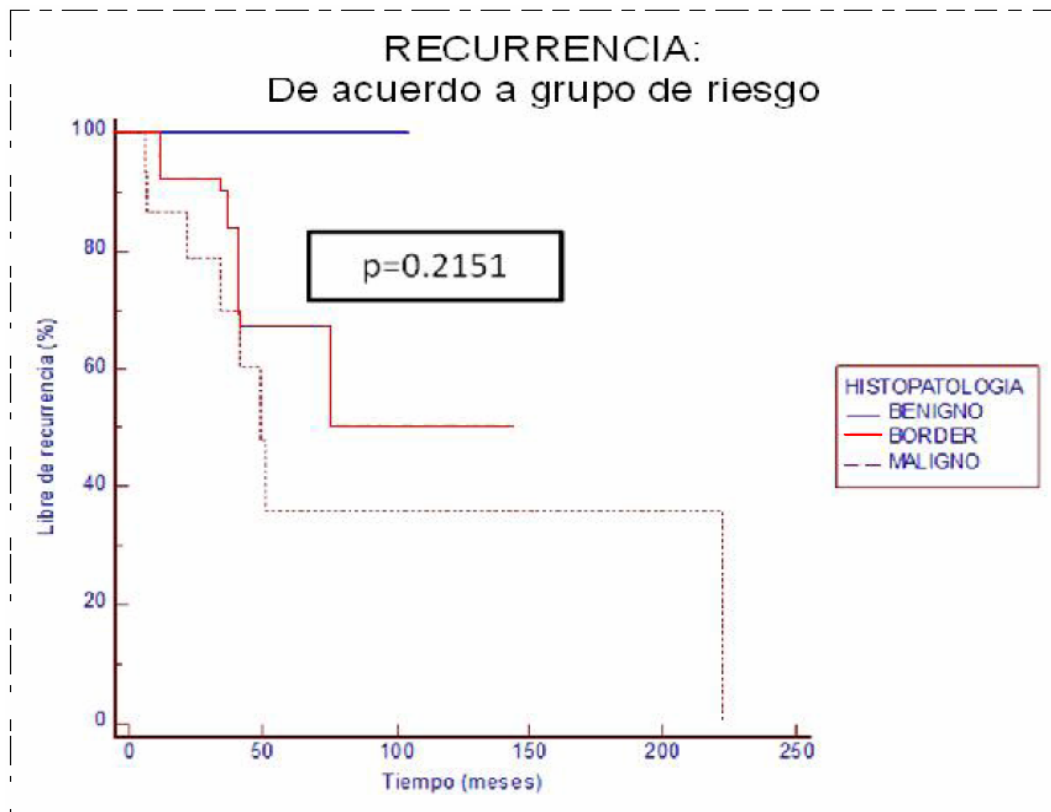
Figura 4. Distribución de recurrencias de acuerdo al tiempo de presentación

Al evaluar el comportamiento de toda la cohorte en el apartado de tiempo libre de recurrencia se observó que el 35% de los pacientes presentó recurrencia y enfermedad metastásica dentro de los primeros tres años del seguimiento, no hubo ningún episodio de recaída posterior a este tiempo. El 65% de la población estaba libre de recurrencia o progresión a 5 y 10 años. Ver gráfica 5.



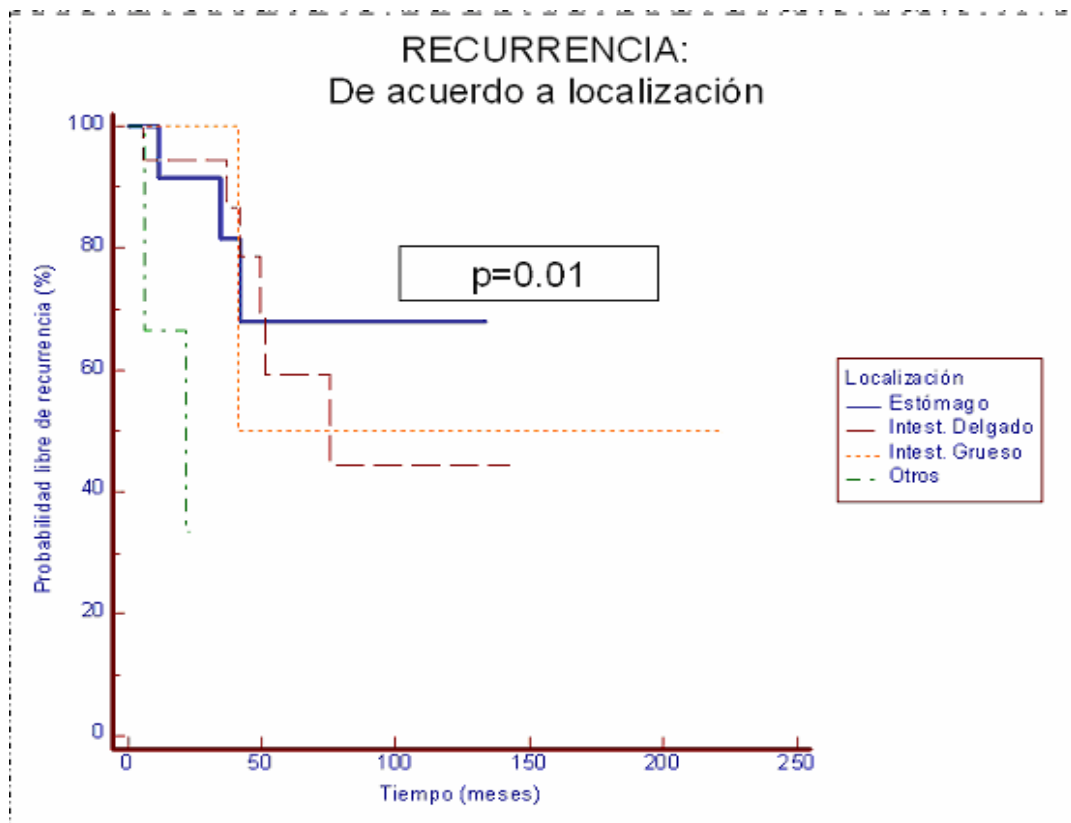
Gráfica 5. Tiempo libre de recurrencia de toda la cohorte a 5 años

Al estratificar a los pacientes de acuerdo a los grupos de riesgo se observaron ocho recurrencias en el grupo de comportamiento maligno, cinco recurrencias en el grupo de comportamiento limítrofe o border y ninguna recurrencia en el grupo benigno, sin alcanzarse diferencia estadística significativa ( $p = 0.21$ ). Gráfica 6.



Gráfica 6. Recurrencias de acuerdo a grupos de riesgo

El sitio anatómico de la tumoración primaria determinó un riesgo mayor de recurrencia en el grupo de otras localizaciones versus los de localización gastrointestinal clásica. Estos tres casos se encontraban en peritoneo perigástrico, un primario de origen desconocido y el tumor de aparente localización hepática (con antecedente de resección de tumor de intestino delgado 30 años antes), en el análisis estadístico por log rank se encontró diferencia significativa en la comparación de otros contra el resto de las localizaciones (gástrica, intestinal y colorrecto), con  $p=0.01$ , representado en la gráfica 7.



Gráfica 7. Recurrencia según la localización del tumor primario

## Presentación de Segundas Neoplasias

En la presente cohorte se observaron segundas neoplasias malignas en nueve de los 42 pacientes, y en uno más se contaba con el antecedente de meningioma, 20 años antes del diagnóstico de GIST. Los tumores fueron de estirpe histológica y localización variada, no exclusivos del aparato digestivo; se reportaron dos adenocarcinomas gástricos, dos carcinomas basocelulares, un adenocarcinoma de páncreas, un carcinoma de ampula de Vater, un adenocarcinoma de mama, un adenocarcinoma de ovario y un caso de carcinoma papilar de tiroides. Seis de los nueve casos (66.6%), tuvieron diagnóstico sincrónico de la segunda neoplasia con el GIST y en tres casos el diagnóstico de segunda neoplasia fue anterior al tumor estromal (1, 2 y 11 años antes). En cuatro de los seis pacientes con diagnóstico sincrónico, el hallazgo de GIST fue incidental durante la cirugía oncológica por la segunda neoplasia, todas localizadas en tracto digestivo (dos adenocarcinomas gástricos, un carcinoma de ampula de Vater y el adenocarcinoma de páncreas). En los cuatro casos los tumores del estroma tuvieron un tamaño inferior a los 2 cm (promedio 1.15 cm, rango 0.8 – 1.8 cm) y correspondieron en la clasificación de grupos de riesgo a los de comportamiento benigno. Los otros dos tumores de diagnóstico sincrónico fueron los casos de carcinoma basocelular, detectados en la exploración física inicial de los pacientes. El tamaño de los tumores estromales fue de 14 cm en ambos casos, uno de comportamiento biológico limítrofe y el otro caso de comportamiento maligno, de acuerdo a los grupos de riesgo.

Los tres tumores de diagnóstico metacrónico presentaron en promedio un tamaño de 9.7 cm (rango 3.9 – 17 cm), uno en cada grupo de riesgo (benigno, limítrofe y maligno). La histología de las segundas neoplasias fue de adenocarcinoma de ovario, mama y carcinoma papilar de tiroides.

Dos pacientes fallecieron por actividad tumoral de la segunda neoplasia (un caso de cáncer de ampula de Vater y un adenocarcinoma gástrico). Actualmente hay dos pacientes vivos con actividad de la segunda neoplasia, uno con diagnóstico de recurrencia de adenocarcinoma gástrico y otro paciente con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado.

## DISCUSIÓN

Aunque relativamente raros los sarcomas agrupados bajo el nombre de tumores del estroma gastrointestinal son el grupo de neoplasias mesenquimatosas que se diagnostican con mayor frecuencia en el tracto digestivo. La excepcional rapidez con que se ha adquirido el conocimiento de la patobiología molecular de los GIST y su aplicación en el desarrollo de terapia blanco molecular altamente efectiva representa un importante avance en el campo de la oncología de los tumores sólidos. Raramente en la historia de la oncología se tiene la oportunidad de ver en una misma generación la formación y rápido avance de un campo del conocimiento, como lo representan los tumores del estroma gastrointestinal y la terapia blanco molecular a partir de los cuales fue desarrollada.

A partir de la caracterización del receptor C-KIT en 1998 <sup>(5, 29)</sup> y la estandarización de la técnica de inmunohistoquímica en el 2000, la reproducibilidad y exactitud diagnóstica han permitido en esta última década un mayor reconocimiento de la enfermedad y a nivel mundial cada día es más frecuente la detección de estas neoplasias antes infradiagnosticadas. Antes del 2000 en Estados Unidos se esperaba una incidencia anual de 300 a 500 casos, para el 2004 la incidencia estimada reportada fue de cerca de 5000 casos nuevos al año <sup>(30, 31)</sup>. La primera descripción del empleo de imatinib en tumores estromales se reportó en una paciente de 50 años en marzo del 2000 en Finlandia que presentó respuesta parcial de la enfermedad metastásica con duración de la respuesta por tres años, tras lo cual desarrolló resistencial al imatinib y falleció <sup>(20)</sup>. A partir de este reporte se despertó un gran interés mundial en estas neoplasias y no han cesado las series de casos, así como el desarrollo de grandes estudios multicéntricos para validar el empleo de inhibidores de tirosin cinasa.

El propósito de este estudio fue identificar los casos verdaderos de tumores del estroma gastrointestinal y reportar las características clínicas, histológicas y de laboratorio, así como identificar el tratamiento, sobrevida y posibilidad de recurrencia de la cohorte de pacientes de nuestra institución, para con ello iniciar el registro de la experiencia local para identificar y tratar a los pacientes con esta afección.

Es notable resaltar que antes del 2000 la frecuencia del diagnóstico de GIST era muy baja debido a la variabilidad de los criterios diagnósticos y a la falta de un marcador molecular específico. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición se inició la determinación de CD 117 (C-KIT) por técnica de inmunohistoquímica en el Departamento de Patología en el año 2000. Los diagnósticos de GIST previos al año 2000 fueron solo ocho casos, y luego de adoptar la técnica inmunohistoquímica los casos reportados del 2000 al 2006 son

34 (total de 42 pacientes). Solo en el primer semestre del 2007 se han contabilizado cinco nuevos casos, no incluidos en este reporte por no contar con tiempo suficiente de seguimiento.

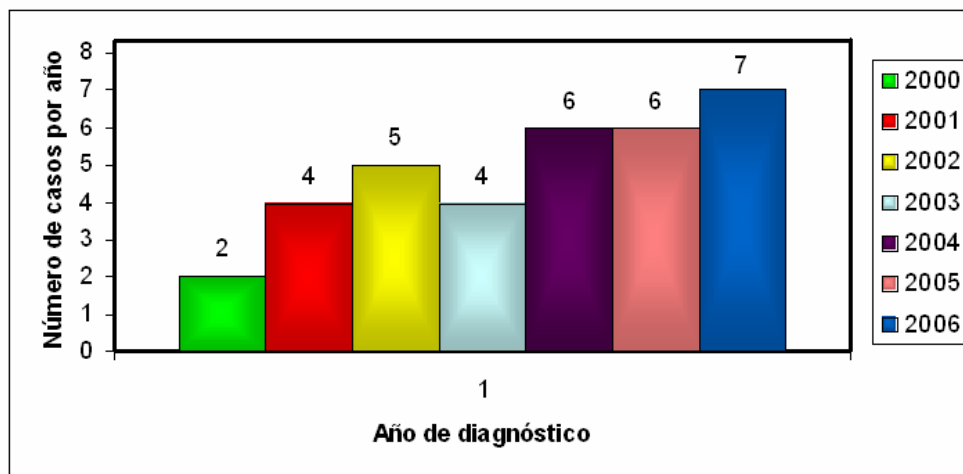


Figura 5. Número de casos por año de diagnóstico

En los pacientes con diagnóstico de GIST de nuestra institución no existió predominio de género, ya que se encontraban distribuidos exactamente 1:1, la edad promedio de presentación fue cinco años menor de la reportada en la estadística mundial (53.0 años) con amplio rango de edad (24 a 87 años), mientras en la literatura se reporta que el 75% de la población son mayores de 50 años <sup>(32)</sup>, en nuestra cohorte solo el 61.91% pertenece a este grupo etario. Llamó la atención que los 11 casos del grupo de comportamiento benigno tenían una edad promedio mayor (61.8 años) al compararlo con los grupos limítrofe y maligno (51.3 y 53.6 años), sin embargo esta diferencia de casi diez años no fue estadísticamente significativa ( $p=0.17$ ). El único rubro donde se marco una  $p$  significativa ( $p=0.004$ ) fue en el valor de la hemoglobina al diagnóstico, donde el grupo limítrofe presentó mayor concentración de hemoglobina (13.34 g/dL) al compararlo con el grupo benigno y maligno (10.16 y 9.87 g/dL respectivamente). La localización principal del tumor primario fue en intestino delgado (45%) seguido de la localización gástrica (43%), este hallazgo discrepa con lo aceptado en las publicaciones internacionales, donde la localización primaria es a nivel gástrico en el 70% de la población <sup>(33)</sup>. Además es relevante mencionar que contamos con tres casos de localización extraintestinal atípica(7%), el primero a nivel de peritoneo, uno hepático y finalmente un paciente con enfermedad metastásica

con primario desconocido, como ya se ha mencionado el de localización hepática se trata en realidad de una lesión metastásica tardía (posterior a 30 años de la resección de una tumoración de intestino delgado), sin embargo no se encontraron lesiones en todo el tracto gastrointestinal al momento del diagnóstico de la lesión hepática; generalmente los GIST extraintestinales ocupan menos del 4% al clasificarlos por localización y estos se encuentran en omento, mesenterio y retroperitoneo <sup>(34)</sup>. Los síntomas más comunes fueron dispepsia, dolor abdominal y sangrado gastrointestinal. Esta manifestación es frecuente en tumores mayores a 5 cm: Hasta el 50% de los pacientes con tumores de más de 5 cm en su diámetro mayor debutan con hemorragia de tracto gastrointestinal <sup>(35)</sup>. En nuestra serie, 17 pacientes presentaron sangrado (40.4%), de los cuales 11 casos tenían un diámetro tumoral mayor a 5 cm (64.7%) y 6 pacientes tenían neoplasias más pequeñas (35.3%). Sin embargo solo el 37.9% de todos los tumores mayores a 5 cm cursaron al diagnóstico con sangrado (11 de 29 pacientes); en cambio en los pacientes con tumores de menos de 5 cm el 46.5% presentó sangrado como síntoma inicial (6 de 13 casos). Cabe mencionar que los 13 pacientes con recurrencia y el paciente con progresión tumoral tenían neoplasias mayores a 5 cm desde el diagnóstico primario.

El sitio de localización primaria marcó un riesgo mayor de recurrencia para aquel grupo de localización extraintestinal ( $p=0.01$ ), aunque no hay un consenso internacional sobre cual es la localización tumoral de comportamiento biológico más agresivo. Para algunos autores los tumores de duodeno y recto son los de mayor riesgo para progresión de la enfermedad <sup>(11)</sup>. Existen series donde se reporta hasta el 47% de enfermedad irresecable al momento del diagnóstico <sup>(36)</sup>, a diferencia de este reporte donde la gran mayoría de nuestros pacientes se presentaron como enfermedad localizada (86%), y se logró realizar cirugía radical en el 83.3% de los casos y tumorectomía en el 11.9%, con resecciones R1 (bordes quirúrgicos microscópicos positivos) solo en el 17% (7 casos). En cuanto a la localización de la enfermedad metastásica desarrollada durante el seguimiento de los pacientes, se observó principalmente a nivel hepático (38%) coincidiendo con lo reportado en la literatura <sup>(37, 38)</sup>, sin embargo nosotros detectamos diseminación de la enfermedad ganglionar en 13% de las recurrencias y pulmonar en el 8%. Se menciona que la enfermedad nodal, que tiene una incidencia menor al 5%, simplemente representa depósitos metastásicos de nódulos tumorales del omento o peritoneo más que verdadera diseminación linfática de la enfermedad. Finalmente, la diseminación extraabdominal (pulmonar y ósea) constituye una rareza reportada como casos individuales <sup>(9, 39)</sup>.

A partir del año 2002 se contó en esta institución con el mesilato de imatinib para tratar a los pacientes con enfermedad metastásica. En Estados Unidos se aprobó al imatinib en el tratamiento de pacientes con GIST metastásico o irresecable el 1



de febrero del 2002 por la Food and Drug Administration (FDA), en Europa y el resto del mundo se aprobó poco tiempo después <sup>(40)</sup>. De las 13 recurrencias, solo dos casos con diseminación de la enfermedad previa al año 2000 recibieron otras modalidades de tratamiento diferente al inhibidor de tirosin cinasa. En el año 2006 se inició manejo con sunitinib en los pacientes que desarrollaron resistencia al imatinib (tres casos) o en un caso particular como alternativa a imatinib por aparición de falla renal. Si bien no se han reportado casos de daño renal asociado a imatinib este fenómeno se corroboró en nuestro paciente pues la reducción de la dosis del fármaco resultó en mejoría de la tasa de filtración glomerular estimada seguida de nuevo episodio de hiperazoemia al intentar incrementar gradualmente la dosis, lo cual motivó la suspensión definitiva del fármaco. Sin embargo solo podemos especular sobre la patogenia del deterioro de la función renal asociada con imatinib (asociada o no con daño histológico).

La sobrevida global (80%) de nuestra cohorte a 5 años es similar a la reportada internacionalmente (77.1%) <sup>(39, 41)</sup>, mientras que a 15 años se encontró que el 70% de los pacientes se encontraban vivos. Observamos que el 65% de nuestra población se mantuvo libre de recurrencia y de enfermedad metastásica a largo plazo. Existe gran variabilidad en los reportes de sobrevida y periodo libre de enfermedad. De esta última se menciona que entre el 54 a solo el 10% de la población está sin evidencia de actividad tumoral a 5 años <sup>(9, 42)</sup>.

Otro hallazgo importante fue la detección de una alta incidencia de segundas neoplasias (21.42%, 9 pacientes), en 4 de 9 pacientes el diagnóstico del tumor estromal ocurrió durante la cirugía para tratar la neoplasia distinta al GIST, reportándose este como hallazgo transoperatorio, en todos los casos se clasificaron a los tumores estromales dentro del grupo de bajo riesgo, con tamaño inferior a los 2 cm. La presentación de segundas neoplasias en cohortes de pacientes con GIST ha sido raramente publicada <sup>(43, 44)</sup>, la mayoría de las comunicaciones se dan como reporte de un caso <sup>(45)</sup>.

## **En conclusión:**

En los últimos siete años la detección de tumores GIST en nuestra institución ha ido en aumento señalando la adopción y creciente experiencia con técnicas inmuistoquímicas de diagnóstico y probablemente también relacionada a que tanto el clínico como el patólogo sospechan con mayor frecuencia de este tipo de neoplasias y se busca de manera intencionada como diagnóstico diferencial en pacientes con masas intraabdominales.

De manera similar a lo reportado en la literatura el pronóstico es bueno (probabilidad de sobrevida a 15 años de 70%), esto en parte a que actualmente se dispone en el grupo de pacientes con enfermedad metastásica de un tratamiento dirigido a un blanco molecular (imatinib), sin embargo cabe mencionar que el pilar del tratamiento para enfermedad localizada continua siendo la resección quirúrgica.

Nuestra experiencia con sunitinib como alternativa a imatinib (por resistencia o intolerancia) es limitada.

No apreciamos diferencia estadística en sobrevida ni incidencia acumulativa de recurrencia entre grupos de riesgo, sin embargo cabe señalar que existió una notoria tendencia en la presentación de recaídas en los grupos de comportamiento limítrofe y maligno al compararlo con el grupo benigno o de bajo riesgo, en el cual ningún paciente desarrollo enfermedad metastásica o recurrente ni se presento ninguna muerte atribuible a GIST.

La posibilidad de recurrencia fue significativamente mayor en localización del tumor primario a nivel extraintestinal.

La recurrencia de la enfermedad se dio especialmente durante los primeros tres años posteriores al diagnóstico de GIST, ningún caso presento recaída tumoral luego de 5 años de seguimiento, lo que permitiría establecer una estrategia de vigilancia más estrecha con estudios de imagen frecuentes en los primeros tres

años del seguimiento, ampliar el lapso de tiempo de estos estudios los siguientes dos años hasta completar 5 años y posteriormente solo continuar con vigilancia clínica anual.

La asociación de segundas neoplasias fue elevada en nuestra cohorte de pacientes (21.4%), con el 66.6% de presentación sincrónica del tumor estromal y la neoplasia de otra estirpe histológica.

## ANEXO 1. Hoja de Recolección de datos de pacientes con GIST

Fecha de Recolección:

1. Nombre		Tamaño tumoral	
2. Registro		BxQx	
3. Edad al dx		Inv vasc	
4. Sexo		#mitosis en 10 cap	
5. Síntomas		Necrosis	
Duración			
		Categoría	
		Bajo-intermedio-alto	
		Recurrencia /progresión	
Fecha del Diagnóstico		-Fecha	
6. Sitio tumor		-Tratamiento	
		Hb	
		Plaquetas	
		Leucocitos	
7. Método dx		DHL	
SEGD / CxE		Albúmina	
Endosco / colonos			
TAC			
PET		Estado actual	
		VSE	
8. Sitio de mets		VCE	
		MSE	
		MCE	
9. Tratamiento		PSE	
Ninguno		PCE	
Local			
Qx radical (tipo)		Ultima consulta	
Qx paliativa (tipo)		Fecha de muerte	
		Causa de muerte	
11. Tx imatinib			
(tiempo y dosis)		Teléfono	
Toxicidad		Domicilio	
12. Histología		Comorbilidades:	
IHQ:			
C-kit (cd117)			
Vimentina			
Desmina			
Actina			
S-100			
CD34			
No. de quirúrgico			

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kindblom L-G, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cells (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259.
2. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(4): 377.
3. Markku Miettinen, M.D., Leslie H. Sobin, Immunohistochemical Spectrum of GISTs at Different Sites and Their Differential Diagnosis with a Reference to CD117 (KIT) *Mod Pathol* 2000;13(10):1134.
4. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507.
5. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, *et al.* Gain-of-function mutations of *c-KIT* in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577.
6. Susana Aldana; Isabel Alvarado-Cabrero; Características morfológicas y conducta biológica. *GAMO Vol. 4 Suplemento 1*, 2005: 18.
7. Strickland L, Letson GD. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer Control* May/June 2001; 8 (3): 252.
8. Brian P Rubin, Michael C Heinrich. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2007; 369: 1731.
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.
10. Kontogianni K, Demonakou M, *et al.* Prognostic predictors of gastrointestinal stromal tumors: a multi-institutional analysis of 102 patients with definition of a prognostic index. *EJSO* 2003; 29: 548.
11. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70.
12. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2007; 18 (Supplement 2): ii27.

13. Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, *et al.* Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705.
14. Burton A. RECIST: right time to renovate? *Lancet* 2007; Vol. 8: 464.
15. Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM, *et al.* Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3211.
16. Rajan DK, Soulen MC, Clark TW, *et al.* Sarcomas metastatic to the liver: response and survival after cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, Ethiodol, and polyvinyl alcohol chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 187.
17. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, *et al.* Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561.
18. Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, *et al.* Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 139.
19. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, *et al.* Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052.
20. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, *et al.* European Organization for Research and Treatment of Cancer soft tissue and bone sarcoma group. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421.
21. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, *et al.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472.
22. Verweij J, van Oosterom A, Blay JY, *et al.* Imatinib mesylate is an active agent for gastrointestinal stromal tumors but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2006.
23. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, *et al.* Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-STBSG, ISG and AGITG. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 814 (abst 3272).

24. Benjamin R, Rankin C, Fletcher C, *et al.* Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (IM) for GIST: Intergroup S0033 early results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 814 (abst 3271).
25. Trent JC, Benjamin RS. New development in the gastrointestinal stromal tumours. *Curr Op Oncol* 2006; 18 (4): 386.
26. Maki RG, Fletcher JA, Heinrich MC, *et al.* Results from a continuation trial of SU11248 in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24:469 (abstr 9011).
27. Demetri GD, Oosterom ATv, *et al.* Phase III, multicenter, randomised, double-blind, placebo controlled trial of SU11248 in patients following failure of imatinib for metastatic GIST. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24: 138 (abstr 4000).
28. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8<sup>th</sup> ed. St. Louis, Mosby; 1996.
29. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, *et al.* Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet* 1998; 19: 323.
30. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, *et al.* Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459.
31. Kindblom LG, Meis-Kindblom J, Bümming P, *et al.* Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST)—a population-based study of 600 cases. *Ann Oncol* 2002; 13[Suppl 5]: 157(abst).
32. Sabah M, Leader M, Kay E. Gastrointestinal stromal tumours: An update (Mini-Symposium: Bone and soft tissue pathology). *Curr Diag Pathol* 2005; 11: 400 – 410.
33. Joensuu H, Fletcher C, *et al.* Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncology* 2002; 3: 655.
34. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, *et al.* Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 82.
35. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1.
36. Pithorecky J, Cheney RT, Kraybill W, Gibbs JF. Gastrointestinal Stromal Tumors. Current Diagnosis, Biologic behavior and Management. *Annals of Surgical Oncol* 2000; 7: 705.

37. von Mehren M, Watson JC. Gastrointestinal stromal tumours. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19: 547.
38. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002; 38 (Suppl 5): S37.
39. An JY, Choi MG, Noh JH, *et al*, GIST; A single institutional retrospective experience with surgical treatment for primary disease. *EJSO* 2007, article in press.
40. Eisenberg BL. Combined-modality strategy for gastrointestinal stromal tumors. *Sem Oncol* 2006; 33 (suppl 11): S75.
41. Tryggvason G, Gislason H, *et al*. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990 – 2003: The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117 (2): 289.
42. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, *et al*. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992; 215: 68.
43. Wronski M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, *et al*. Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumor and other primary gastrointestinal neoplasm. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (33): 5360.
44. Maiorana A, Fante R, *et al*. Synchronous occurrence of epithelial and stromal tumors in the stomach: a report of 6 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 682.
45. Lin YL, Tzeng JE, *et al*. Small gastrointestinal stromal tumor concomitant with early gastric cancer: a case report. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 815.