



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) EXPERIENCIA
EN EL SERVICIO DE TUMORES MIXTOS DE LA UNIDAD DE
ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA CIRUGIA ONCOLOGICA (ADULTOS)

PRESENTA:

JARAMILLO ARREOLA ISMAEL

ASESOR: DIAZ RODRIGUEZ LUIS RAMON

MÉXICO, D. F.

2011



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.

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) EXPERIENCIA EN LA UNIDAD DE TUMORES MIXTOS DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

TUTOR

Dr. Luis Ramón Díaz Rodríguez
Jefe de la Unidad de Tumores Mixtos
Servicio de Oncología
Hospital General de México O.D.

AUTOR

Dr. Ismael Jaramillo Arreola
Médico Residente Cirugía Oncológica
Hospital General de México O.D.

ASESOR DE TESIS

Dra. Rosalva Barra Martínez
Médico Adjunto de la Unidad de Tumores Mixtos/Jefe de Enseñanza Servicio Oncología y Profesor Titular del Curso Universitario de Especialidad de Cirugía Oncológica.

INDICE	PÁGINAS
AGRADECIMIENTOS	3
INTRODUCCION	4
GENERALIDADES	5
JUSTIFICACION	17
OBJETIVOS	17
DISEÑO DEL ESTUDIO	18
MATERIALES Y MÉTODOS	18
RESULTADOS	68
DISCUSION	68
CONCLUSIONES	69
BIBLIOGRAFIA	70

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios, por darme la vida y permitirme concluir la especialidad, así como haberme hecho crecer en el aspecto Humano, Personal, Académico y Profesional. Por darme la fortaleza para vencer cada una de las adversidades desde un inicio hasta el final.

Gracias a mi Esposa, Padres, Tíos, Primos y Hermano por ser para mí siempre e incondicional el apoyo y cariño que he necesitado, por su Tiempo, y respeto a mis convicciones para llegar a ser lo que siempre he querido.

A mis Maestros y Profesores por su Paciencia, Dedicación, Ejemplo y Compromiso por ser y buscar siempre la Excelencia, por su Afán de hacernos mejores Profesionales de la Salud, y sobre todo por el tiempo que nos dedicaron para ser lo que ahora somos.

A mis Compañeros y Amigos todos, por su actitud, sus intervenciones y sobre todo por demostrarme el carácter para ser los mejores cada día. Sin Omitir a Jungfermann y su Familia sin los cuales hubiera sido aún más difícil llegar a cumplir este objetivo.

A todo el personal del Servicio de Oncología por su ayuda, amistad y apoyo en todo momento, de todos me llevo una enseñanza también.

Al Dr. Martínez que nos enseñó a dar el Extra para marcar la diferencia, a la Dra. Barra por ser ejemplo de Amistad y compromiso de Actitud, Enseñanza y Disciplina, al Dr. Cuellar por todo su tiempo y actitud de mejorar a diario, por su valiosa enseñanza de todas las mañanas; Gracias por guiarnos por el camino del saber y del Éxito.

Y sobre Todo Gracias a cada uno de los pacientes, nuestros pacientes por permitirnos aprender y darnos su amistad y el conocimiento para concluir los objetivos de la especialidad, y dar a otros el beneficio y esperanza que necesitan.

MARCO TEORICO

Introducción

La Historia de los Tumores Del Estroma Gastrointestinal inicia en 1983 con su primera descripción en la literatura, y es presentada por Mazur y Clark, quienes definieron a esta neoplasia como un tumor intra-abdominal no carcinoma. Posteriormente se da otro gran avance en 1998 donde se logran identificar los receptores KIT (Expresión de Tirosin Kinasa), y su papel en las células precursoras intersticiales denominadas células de Cajal. 1,46,48

Ya para el año 2000, con el advenimiento de nuevas técnicas de biología molecular se logra crear una terapia sistémica efectiva dirigida para este tipo de neoplasia, resultando en la introducción del Mesilato de Imatinib.

Siendo los Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST), los tumores mesenquimatosos más comunes del tracto digestivo, ocupando menos del 1% del total de estas Neoplasias y cerca del 5% de todos los Sarcomas han hecho que por sus características moleculares las investigaciones vayan encaminadas a un tratamiento multidisciplinario, ahora inmersos en una nueva era de la oncología, la era Genómica. 11,13,16

La epidemiología de los GIST, no es clara a la fecha, puesto que como se comentó su historia no va mas allá de 1983; durante el paso de estos años se le ha conocido por varios nombres: Neurofibrosarcoma Gastrointestinal, Plexosarcoma, Tumor Gastrointestinal del Sistema nervioso autónomo, Leiomioblastoma y su última descripción Tumor del Estroma Gastrointestinal.9,11

En Nuestro País es difícil determinar su Epidemiología puesto que el Registro Histopatológico de Neoplasias no tiene una división específica para este tipo de neoplasias, por lo cual se encuentra como sumatoria dentro de las neoplasias gástricas, intestinales o descrita como sarcoma. 2,5

En su contraparte, en los Países Desarrollados como en los Estados Unidos de América los registros solo logran determinar una parcialidad de la incidencia puesto que antes del 1983 no era clara su interpretación Diagnóstica pero se considera en la actualidad como Incidencia Estimada de 1.5/100 000 hab./año. Con una Prevalencia Cruda de 92.1 por Millón (Estudios Actuales de Biología Molecular), Ocupando el 1-3% del total de las Neoplasias del Tracto Gastrointestinal. 1,3,6

La Determinación Diagnóstica del GIST por lo general es asintomática, cercano a 73% lo que con lleva estadios localmente avanzados, y aproximadamente un 50% de estos están localizados en intestino delgado. Un porcentaje menor es aquel que se evidencia por métodos invasivos como la endoscopia del tubo digestivo alto como búsqueda por otras causas (Incidental) y en una similar proporción aquellos representados como menor porcentaje (menos del 15%) que se muestra sintomáticos. (Alteraciones tubo Digestivo Superior).1,7,10

La sobrevida de los pacientes con diagnóstico de GIST es en un porcentaje muy alto aceptable, ya que el principal factor que confiere esto es la resección quirúrgica completa con márgenes

negativos, en una etapa temprana y sin contar con factores de mal pronóstico, aún así aquellos pacientes con lesiones irreseccables en su totalidad o diseminadas muestra una sobrevida libre de recurrencia prolongada (Pacientes de Alto Riesgo) dada la aplicación de terapias Adyuvantes como el Imatinib pero hasta el momento sin impactar significativamente en la sobrevida Global.^{1,7,27}

GENERALIDADES

ANATOMÍA

El Estómago es un reservorio en forma de “J” que forma parte del tubo digestivo y en el que los alimentos ingeridos se mezclan con el jugo gástrico compuesto de enzimas y Ac. Clorhídrico; posteriormente vacía al duodeno mediante contracciones peristálticas gástricas.

La forma y tamaño del estómago varían considerablemente según la posición del cuerpo y el grado de repleción. El Estómago tiene una cara anterior y otra posterior que pueden estar más o menos abultadas o en contacto cuando el órgano se encuentra vacío. Tiene dos bordes uno cóncavo y forma la curvatura menor y otro convexo que forma la curvatura mayor, estos bordes se reúnen en el cardias, es decir el orificio esofágico del estómago. La porción Principal del estómago es el cuerpo, que se continúa con el fondo gástrico, posteriormente imperceptible con el píloro a lo largo de la curvatura menor; esta última porción se divide en antro pilórico, conducto pilórico y termina en la válvula pilórica (esfínter).

El Estómago esta totalmente cubierto por peritoneo, una doble hoja, continúa con conformación del epiplón menor y mayor en cada una de sus curvaturas. La cara anterior del estómago está en relación con la pared abdominal, la inferior con lóbulo hepático izquierdo, lóbulo cuadrado y vesícula biliar, la cara posterior con estructuras retroperitoneales como páncreas, vasos esplénicos, riñón izquierdo. El fondo del estómago se halla inmediatamente debajo del diafragma.

La Mucosa del Estómago está compuesta por células epiteliales, la túnica propia y la submucosa que le continúan todas se inician desde el cardias formando repliegues más o menos acentuados que se aplanan al estar distendido. La Mucosa esta fuertemente adherida a la capa muscular donde hacia el antro y píloro estas se vuelven más fuertes; se conforman en longitudinales, horizontales y circular.

Las glándulas del estómago son tubulares y pueden diferenciarse en cardiales, fúndicas, parietales, pilóricas y argentiformes. El estómago representa aproximadamente el 66% de afección por los GIST, estando estos compuestos en su mayoría por células fusiforme y epiteliodes, formando nidos de células submucosas; estos nidos celulares a su vez conformados por células con núcleos redondos, nucléolo poco aparente, citoplasma eosinófilo o simular células grandes multinucleadas. Mientras que aproximadamente solo un 33% casos se presenta en la continuación de la porción gástrica, intestino delgado, predominio en el duodeno.

ETIOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Los Tumores de GIST surgen a partir de una desregulación de las células mesenquimales (precursoras) de Cajal; la mayoría de estos tipos celulares han documentado expresión de Receptor de Tirosin Kinasa (KIT RTK). Este receptor es capaz de otorgar a las células un desarrollo y progresión de la nueva estirpe celular. Esta Expresión se encuentra relacionada en más del 95% de los GIST; así mismo la presentación de las Stem Cell CD34 provee características especiales y propias para el desarrollo del fenotipo celular. 6,10,16,29

Por otra parte a partir de 1998 se logró relacionar la presencia de antígenos transmembrana capaces de perpetuar los eventos necesarios para la transducción y proliferación celular, es decir CD117.

En conclusión podemos decir que los GITS, son el resultado de mutaciones en gen KIT en más del 70% (exón 11, 9,13 y 17), aunque en una baja proporción (5%) no muestran alteraciones pero en estos casos existen mutaciones estructurales relacionadas al factor de crecimiento de plaquetas (alfa). 29,31,47,48

FACTORES DE RIESGO.

Los reportes actuales consideran que los factores relacionados con el desarrollo de esta neoplasia es la historia familiar de GIST, la Triada de Carney () y el Síndrome de Von Recklinghausen. 30,34,40

Por otra parte el aumento de la realización de las endoscopias de tubo digestivo ha logrado la determinación de etapas más tempranas a pesar de que en una alta proporción los pacientes cursan en promedio de edad por arriba de los 60 años y raramente en niños.5,7,11,16

DETERMINACIÓN HISTOLÓGICA

Todo paciente con un diagnóstico de un tumor mesenquimatoso del tubo digestivo alto requiere por obligación una evaluación de Inmunohistoquímica para determinar las alteraciones que conforman el diagnóstico certero de GIST, estos son: Determinación de CD117 y CD 34, Vimentina, Desmina, S100, Citoqueratinas, actinas para músculo liso y las alteraciones genéticas del proto-oncogén KIT. 29,30,32,46,47

Clasificación Molecular de los Tumores Estromales del Tracto Gastrointestinal. 1,29,30

KIT	
Exón 9	2do. Sitio (común) Mutación 10%
Exón 11	Sitio más Común de Mutación 66%
Exón 13 y 17	Menor 2%
PDGFRA	
Exón 12 Y 14	Raro 1.6%
Exón 18	Poco Común 6.4%
Nativo ((Wild-Type)	Etiología No Clara 14%
GIST Familiar	Mutaciones KIT/PDGFR
Pediátrico	Raras en KIT y PDGFRA
Triada de Carney	No Mutaciones en KIT/PDGFR
Relación NF-1	No Mutaciones en KIT/PDGFR

CUADRO CLÍNICO.

La mayoría de los pacientes con Diagnóstico de GIST presentan síntomas no representativos o característicos de esta neoplasia, y más bien suelen ser sus síntomas semejantes a cualquier otra neoplasia del tubo digestivo, no diferencia en etapas con un carcinoma; pero en un porcentaje alto, más del 50% su presentación es incidental y otra proporción es representada por el auge de las valoraciones endoscópicas que reportan como sospecha diagnóstica tumores submucosos (Protrusión) que no es posible biopsiar, dando como resultado en laparotomías el diagnóstico probable (macroscópico) o por la determinación de estudios de patología transoperatorios. Lo anterior varía en cuanto a la incidencia de tumores GIST en intestino delgado o de cualquier otro sitio anatómico del tubo digestivo donde la sintomatología es en formas iniciales característica de sangrado de tubo digestivo bajo ó datos de oclusión intestinal. 9,10,13,35,36

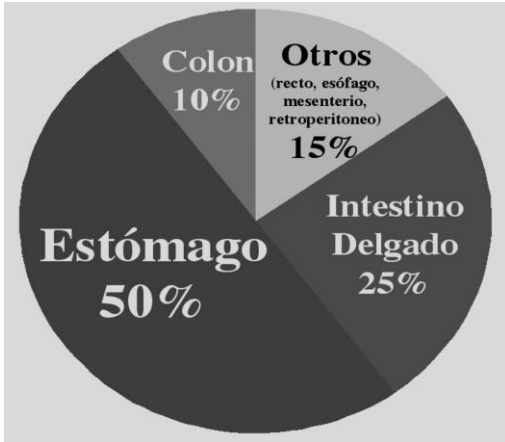
Clínica Mayo, Rochester, MN

Serie: 89 Casos (Gástricos)
73% Sintomáticos al Diagnóstico
Sangrado de Tubo Digestivo Alto
Diagnóstico Endoscópico 60%
Enfermedad Metastásica Ganglionar 4.5%
Tamaño Promedio 10cm
<i>You YQ et al. Gastroenterology.2004;A813</i>

Realmente no existen indicios representativos o característicos de sospecha de GIST, y estos deberán como se menciona con anterioridad determinar por medio de estudios de InmunoHistoquímica.

Dado que no se existen datos clínicos específicos para la sospecha o la determinación Diagnóstica se han implementado estrategias diagnósticas por medio de Imagenología con la utilización de la Tomografía, la Resonancia Magnética y sobre todo la Utilización no solo para la Localización del Primario y afección Metastásica, sino también para su Estadificación por medio del PET-CT.^{37,39}

Presentación Clínica dentro del Tracto Gastrointestinal



Emory et al. Am J Surg Patrol 1999; 23:82

ESTADIFICIACIÓN

De acuerdo a la UICC, es dada la Clasificación TNM en su 7ª. Ed.

Esta clasificación esta basada en las categorías de T(Tumor), N(Ganglionar) y M(Metástasis). Considerando como sitios y subsitios anatómicos: Esófago, Estómago, Intestino Delgado (Duodeno, Yeyuno, Íleon), Cólón, Recto, Epiplón y Mesenterio.

Clasificación TNM

TX	No se puede Determinar Tumor (Primario)
T0	No Evidencia de Tumor Primario
T1	Tumor de 2 cm o menor
T2	Tumor de más de 2 cm pero no mayor de 5cm
T3	Tumor de más de 5 cm pero no mayor de 10cm
T4	Tumor +10 cm (En su Mayor dimensión)

Ganglios Regionales

Nx	No se puede Determinar
N0	No Ganglios Regionales Metastásicos
N1	Ganglios Regionales Metastásicos Positivos

La Afección Ganglionar raramente es positiva o características de los GIST, y cuando es positiva es en base a el subsitio afectado.

Metástasis

M0	No Metástasis a Distancia
M1	Metástasis a Distancia

Grado Histológico

Depende del Número (Rango) de Mitosis

Bajo Grado de Mitosis	5 ó menos de por Campo
Alto Grado de Mitosis	Mayor de 5 por Campo
Campo esta dado por Observación microscópica en un objetivo de 40X.	

GIST Gástrico

EC	T	N	M	Edo. Mitótico
IA	T1,T2	N0	M0	BAJO
IB	T3	N0	M0	BAJO
II	T1,T2	N0	M0	ALTO
	T4	N0	M0	BAJO
IIIA	T3	N0	M0	ALTO
IIIB	T4	N0	M0	ALTO
IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier Edo.
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier Edo.

GIST DEL INTESTINO DELGADO (Otros subsitios con exclusión de Tumores solitarios del Omento).

EC	T	N	M	Edo. Mitótico
I	T1,T2	N0	M0	BAJO
II	T3	N0	M0	BAJO
IIIA	T1	N0	M0	ALTO
	T4	N0	M0	BAJO
IIIB	T2,T3,T4	N0	M0	ALTO
IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier Edo.
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier Edo.

SOBREVIDA.

Factores Pronóstico

Se Dividen en Quirúrgicos, Patológicos (Histología) e Inmunohistoquímicos.

Los Factores Quirúrgicos son determinados principalmente por los márgenes libres de tumor, y ello se puede lograr en los GIST gástrico y del Intestino Delgado, y difícilmente en los otros subsitios, pero la presentación de estos es reportada como muy baja. 14,19

Los Factores Patológicos e Inmunohistoquímicos son determinados por el Tamaño Tumoral, el Sitio (Primario) y el Índice Mitótico. En cuanto a la determinación Inmunohistoquímica es fundamental para el Diagnóstico Definitivo y la posterior administración de terapia Adyuvante (Imatinib).1,10,31,33,43

TRATAMIENTO

CIRUGÍA

A través de diferentes estudios se ha logrado determinar que el tratamiento que mejor ofrece significancia curativa es el Quirúrgico, basado en resección completa de la neoplasia.

En base a ello, cobra gran importancia determinar la posibilidad de una resección completa, la cual se basa en forma general en los resultados de estudios de extensión; considerando que estas neoplasias presentan un potencial bajo de enfermedad a distancia, (Afección ganglionar menos del 5%); es vital establecer el abordaje para obtener márgenes libres de Tumor. Así mismo el hecho de considerar una Lesión reseccable (Primario), una biopsia obtenida por método endoscópico o abierto no cambiará la conducta la el tratamiento definitivo. 20,21,22

Cabe señalar que en procedimientos invasivos como la realización de biopsias percutáneas están contraindicadas por la gran posibilidad de causar sangrado, ruptura capsular y diseminación de la enfermedad (local) por el trayecto realizado del primario al exterior.24,25,26

Por otra parte es importante señalar que dado el bajo potencial metastásico (vía Linfática) dentro del procedimiento quirúrgico no se requiere (No Indicación) de la disección ganglionar; o podrá considerarse como solo muestreo en caso de enfermedad ganglionar sugestiva (macroscópica); o por el hecho definitivo de un reporte de patología trans operatorio que confirme para justificar la disección (local).27,28

Por lo anterior se pueden establecer como Bases del Tratamiento Quirúrgico de los GIST:

- Resección Completa (Incluya la pseudocápsula que los contiene)
- Abordaje en Centros de Experiencia ó por Médicos Especialista en el área (Cirujano Oncólogo)
- Exploración Sistematizada del resto de órganos para determinar la extensión ó enfermedad Metastásica del primario.
- No Disección Ganglionar (No existe Justificación)
- Manejo adecuado para evitar complicaciones como ruptura, sangrado; y considerar las resecciones multiorgánicas en caso de haber indicación con la finalidad de una Resección Completa.
- Siempre Considerar que los Márgenes sean Negativos.
- Cuando existen Márgenes Positivos No se justifica la Re- Escisión dado que la recurrencia se espera a distancia; misma indicación para considerar a un paciente bajo esta categoría como de alto riesgo, y que deberá recibir tratamiento médico adyuvante (Imatinib).^{10,19,42,43,45}

Abordajes

Como ya se comentó bajo la premisa de Obtener márgenes negativos (R 0), se debe de considerar el abordaje como la Evaluación inicial donde la relación del tamaño Tumoral y la localización del primario darán las bases para normar esta conducta.

Se considera de acuerdo a los estudios el establecimiento de una clasificación nombrada Algoritmo para el Tratamiento de los MicroGIST; en la cual se sugiere que los Tumores menores de 2cm se pueden dejar en observación ó realizar resección en cuña (Tumores de menos de 2cm porcentaje muy bajo de Núm. De Mitosis); de 2 hasta 4 cm abordaje (por lo general) en los posible deberá se vía laparoscópica y en lo mayores de 5cm Resección Abierta.^{15,18,20}

En cuanto a los referente del Abordaje Laparoscópico al igual que otras Neoplasias los principales beneficios serán Menor estancia Intrahospitalaria, menor tiempo Quirúrgico, Menor tiempo en la incorporación actividades de los pacientes tratados y se considera menor reacción inflamatoria desencadenada por este abordaje lo que representa una rápida normalización de función Gastrointestinal y bajo compromiso de complicaciones de las herida quirúrgica.^{10,27,28,44}

Tratamiento de la Enfermedad Recurrente ó Metastásica.

En el caso de establecerse como enfermedad metastásica (Múltiple) esta indicado la utilización del Imatinib, y solo se deberá de proceder en forma quirúrgica ante la premisa de establecer una resección completa de la metástasis, tomando en cuenta que la diseminación que pudiera ocasionarse al intento quirúrgico no afectará el pronóstico en cuanto ala supervivencia Global.^{33,49,50}

Así mismo en el caso de establecer enfermedad metastásica hepática se puede considerar la opción intervencionista de embolización arterial (Al no ser resecable) ó siendo que el paciente demuestre sintomatología. ^{50,51}

Tratamiento Médico

Es Indiscutible que la utilización del Imatinib significó un cambio radical en el tratamiento de estos Tumores, ya que se ha considerado poca o nula respuesta a tratamientos con Quimioterapia y Radioterapia. Actualmente el tratamiento con Imatinib ha venido a ser una alternativa con significancia en la tasa de supervivencia en comparación con los reportes de años previos. ^{10,12,46,48,49}

Mecanismo de Acción del Imatinib

Existen alrededor de 400 clases diferentes de Tirosincinasas y de estas solo una cuarta parte de ellas con función primordial para el funcionamiento del organismo; lo que establece una división para las que poseen un solo dominio intracelular y una parte extracelular (Corresponden a la Mayoría), y las que poseen un solo dominio intracelular pero que carecen de un receptor extracelular.³⁸

El Tratamiento con el Mesilato de Imatinib, actúa sobre los primeros receptores, específicamente sobre el c-KIT (Parte extracelular); pero su efecto es intracelular sobre el proceso de fosforilación.

Este Receptor c-KIT cumple funciones específicas para la célula como son proliferación, diferenciación, adhesión y apoptosis; por lo que cuando se producen mutaciones en el c-KIT se conforman cambios celulares que dan como resultado neoplasias como en este caso un GIST.^{38,48,49}

Sin embargo, no solo dentro de los GIST existe un solo receptor mutado, sino que también se han descrito y determinado alteraciones sobre el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGRF), el factor de crecimiento epidérmico (VEGRF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (EGFR).^{6,29,31}

Por lo tanto la utilidad del mesilato de Imatinib a dosis de 400mgs/día (Vía Oral) se basa en que las altas tasas de recurrencia en pacientes con GIST de alto riesgo toleran de forma adecuada esta terapia con baja toxicidad, y con la finalidad de reducir el tamaño tumoral, eliminación de enfermedad microscópica y sobre todo una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia con la indicación por tres años (Sobrevida Global 85%) a diferencia si se indica solo por 12 meses (Sobrevida global 27%). Así mismo se encuentra aun en debate si existe mayor beneficio a dosis de 800mg/día (GIST Avanzados), escalamiento de dosis ó el cambio de terapia, como la utilización de otros agentes: Sorafenib, Sunitinib y Temozolomida, que actúan como inhibidores multikinásicos pero con mayores efectos secundarios (Toxicidad).^{38,51,52}

En el Caso de su uso como terapia Neoadyuvante existen reportes que describen su utilidad para disminución del tamaño tumoral y sobre todo la progresión con la finalidad de otorgar un tratamiento quirúrgico (R0) ó lograr control Local de la enfermedad cuando esta no es metastásica. ^{51,52}

Resistencia al Tratamiento Médico

Se Clasifica como Primaria, secundaria o progresión (Local/Difusa) y el pronóstico de cada una de ellas está dada por las mutaciones cromosómicas existentes, es decir si existen mutaciones en el cromosoma 9, estos pacientes tienen mayor riesgo de progresar a los meses de iniciar el tratamiento con 400mgs/día, pero si se administran 800mgs/día dicha progresión se presenta hasta los 11 meses.^{47,51,52}

En cuanto a la existencia de mutaciones en los cromosomas 17 y 18, los pacientes no responderán a ninguna dosis de Imatinib pero si es posible que respondan a Sunitinib.^{31,46,47,52}

También se han descrito otras alteraciones genómicas (menos del 5%) en las cuales los GIST pueden tener variaciones en el curso de la enfermedad.³⁰

Cuando se presenta resistencia al tratamiento con Imatinib es recomendable subir la dosis (escalamiento) a diferencia de un cambio de terapia. ⁵⁰

En General para poder establecer el beneficio de las terapias con Imatinib y su Resistencia se somete a los criterios de Choi, como se describen a continuación:

RESPUESTA	DEFINICIÓN
Completa	Remisión de Todas las Lesiones/No Aparición en el curso de administración de la Terapia.
Parcial	Disminución 10% ó mayor. Disminución densidad del Tumor (TAC) del 15% o más. No Lesiones nuevas/No Progresión de Lesiones medibles.
Enfermedad Estable	No Reúne Criterios para Respuesta Completa/Parcial/Progresión. Sin Deterioro (Sintomático)
Progresión	Incremento Tamaño Tumoral 10% ó mayor. No cumple con Criterio de Respuesta Parcial por Densidad de Tumor. Nuevas Lesiones/Nódulos Intratumorales/Aumento tamaño de las existentes.

Toxicidad

Se asocia el uso de Mesilato de Imatinib con la presentación de Náuseas, Vómito, Diarrea, Toxicidad hematológica grado I y II (Citopenias y Trombocitopenias); raramente Grado III.

Dado lo anterior esta indicado administrar tratamiento para corrección de las mismas cuando estas con de intensidad leve o moderada, incluso en toxicidad hematológica I y II no se recomienda disminuir las dosis, y solo en la Grado III una disminución a 100mgs/día pero sin suspender a menos que estas persistan. Así mismo se asocian otras complicaciones como edema, contracturas musculares, hipofosfatemia, fatiga, deficiencia de hierro y Transaminasemia grado II.^{49,50} Por que lo que hace del Imatinib una terapia segura comparada con otros agentes como en el caso de Sunitinib que registra mayores efectos tóxicos.⁵²

JUSTIFICACIÓN

Los Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST) son neoplasias que presentan una baja incidencia y su abordaje terapéutico ha presentado modificaciones que implican ya no sólo el control local por medio Quirúrgico, sino la aplicación de los avances en la Genética e Inmunohistoquímica, que han brindado una perspectiva diferente; así como la determinación de Factores Pronósticos y la aplicación de Terapias Blanco mostrando eficacia sobre algunos receptores para el control de la progresión de esta enfermedad.

Se realizó una revisión de los pacientes con diagnóstico de GIST tratados en la Unidad de Tumores Mixtos del Servicio de Oncología del Hospital General de México O.D, para determinar el porcentaje de control de la enfermedad con el tratamiento Quirúrgico, el porcentaje de respuesta en pacientes con adyuvancia (Terapia Blanco), la Progresión, la Sobrevida Global y el impacto en la calidad de Vida.

Así mismo es importante comparar el control local e intervalo libre de enfermedad con el manejo Neoadyuvante, Adyuvante y los Diferentes Agentes utilizados dentro de la clasificación de Bajo, mediano y Alto Riesgo si se da el caso en el que el paciente sea candidato a tratamiento médico.

OBJETIVOS

- 1.-Determinar el impacto del tratamiento Quirúrgico para el Control de la Enfermedad.
- 2.-Describir el porcentaje de Respuestas con Terapia Blanco
- 3.-Definir los Factores de Riesgo en los pacientes con GIST y la Implicación de la Inmunohistoquímica para su Diagnóstico
- 4.-Determinar el Intervalo Libre de Enfermedad y la Sobrevida Global
- 5.-Evaluar los diferentes tipos de Tratamiento Quirúrgico así como de los procedimientos inicialmente de pacientes irresecables y de los pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante
- 6.-Evaluar los Grados de Morbilidad con Tratamiento Quirúrgico y Médico
- 7.-Evaluar la Toxicidad de los Tratamientos Médicos

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio Retrospectivo, Descriptivo y Transversal.

POBLACIÓN

Pacientes con Diagnóstico de Tumores del Estroma Gastrointestinal, tratados en la Unidad de Tumores Mixtos, Servicio de Oncología del Hospital General de México, O.D.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se Incluyeron pacientes con Diagnóstico de GIST y comprobación por Inmunohistoquímica tratados en el Servicio de Oncología del Hospital General de México O.D.

La Base de Datos se obtuvo del Expediente Clínico que se encuentra en el Archivo del Servicio de Oncología del Hospital General de México O.D

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con Diagnóstico de GIST

Tratamiento Neoadyuvante

Tratados con Cirugía y posteriormente Adyuvancia

Seguimiento Mínimo de 6 meses

Confirmación por Medio de Inmunohistoquímica y Establecimiento de Riesgo

Sin división etaria ni de género

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con un Segundo Primario o Neoplasia Sincrónica

Pacientes Pediátricos

Pacientes que Abandonaron Tratamiento o que Fueron intervenidos inicialmente fuera del Servicio

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística Descriptiva con Programa SPSS Versión 17

Resultados representados en Gráficos y Tablas

Análisis estadístico:

Debido al tamaño de la muestra, no fue posible establecer significancia estadística en los análisis bivariados del tamaño del tumor, en relación a márgenes, recurrencia y toxicidad.

Se demostró significancia en el análisis bivariado para el tipo y extensión de la cirugía y los márgenes quirúrgicos obtenidos ($p= 0.046$). Por otro lado, como ya mencionamos, debido a la baja incidencia presentada en este estudio, no fue posible demostrar asociación entre el tipo de procedimiento quirúrgico y la recurrencia, lo que sería de esperarse en la clínica.

Sexo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00 masculino	4	50.0	50.0	50.0
	2.00 femenino	4	50.0	50.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Edad

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00 20-40	1	12.5	12.5	12.5
	2.00 41-60	6	75.0	75.0	87.5
	3.00 61-80	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Escolaridad

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00 Primaria Terminada	6	75.0	75.0	75.0
	2.00 Secundaria Completa	1	12.5	12.5	87.5
	3.00 Bachillerato/Profesionista	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Comorbilidades

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00 Ninguna	4	50.0	50.0	50.0
	2.00 Diabetes Mellitus Tipo 2	3	37.5	37.5	87.5
	3.00 Hipertensión Arterial	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Sintomatología

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00 Asintomático	1	12.5	12.5	12.5
	2.00 Sangrado Tubo Digestivo Alto	4	50.0	50.0	62.5
	3.00 Plenitud Postprandial	2	25.0	25.0	87.5
	4.00 Pérdida de Peso	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Evolución

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00 4 Meses	5	62.5	62.5	62.5
	2.00 6 Meses	1	12.5	12.5	75.0
	3.00 1 Año	1	12.5	12.5	87.5
	4.00 2 Años	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Histología

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00 Ninguna	2	25.0	25.0	25.0
	2.00 Adenocarcinoma	1	12.5	12.5	37.5
	3.00 No Concluyente/Lesión Submucosa	5	62.5	62.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Neoadyuvancia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00 Ninguna	6	75.0	75.0	75.0
	2.00 Menos de 12 Meses	1	12.5	12.5	87.5
	3.00 Más de 12 Meses	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Cirugía

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 2.00 Gastrectomía Subtotal y Reconstrucción en Omega de Brown	1	12.5	12.5	12.5
3.00 Gastrectomía Subtotal y Reconstrucción en Y de Roux	4	50.0	50.0	62.5
4.00 Antrectomía y Reconstrucción en Y de roux	2	25.0	25.0	87.5
5.00 Resección Multiorgánica	1	12.5	12.5	100.0
Total	8	100.0	100.0	

Márgenes

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 1.00 Negativo	6	75.0	75.0	75.0
2.00 Positivo	2	25.0	25.0	100.0
Total	8	100.0	100.0	

Inmunohistoquímica

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00 CD 117 Positivo/CD 34 Positivo/PS 100 Positivo	5	62.5	62.5	62.5
	2.00 CD 117 Positivo/CD 34 Negativo	1	12.5	12.5	75.0
	3.00 CD 117 Positivo/PS 100 Negativo	2	25.0	25.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Mitosis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00 Menor 5/50 HPF	5	62.5	62.5	62.5
	2.00 6 a 10/50 HPF	2	25.0	25.0	87.5
	3.00 11 a 20/50 HPF	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Tamaño

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00 Microscópico	1	12.5	12.5	12.5
	3.00 2.1 a 4cm	2	25.0	25.0	37.5
	4.00 4.1 a 6cm	1	12.5	12.5	50.0
	6.00 8.1 a 10cm	3	37.5	37.5	87.5
	7.00 Mayor de 10.1cm	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Adyuvancia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00 Sí/Imatinib	2	25.0	25.0	25.0
	2.00 Ninguna	6	75.0	75.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Recurrencia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	2.00 No	8	100.0	100.0	100.0

Toxicidad

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	2.00 No	8	100.0	100.0	100.0

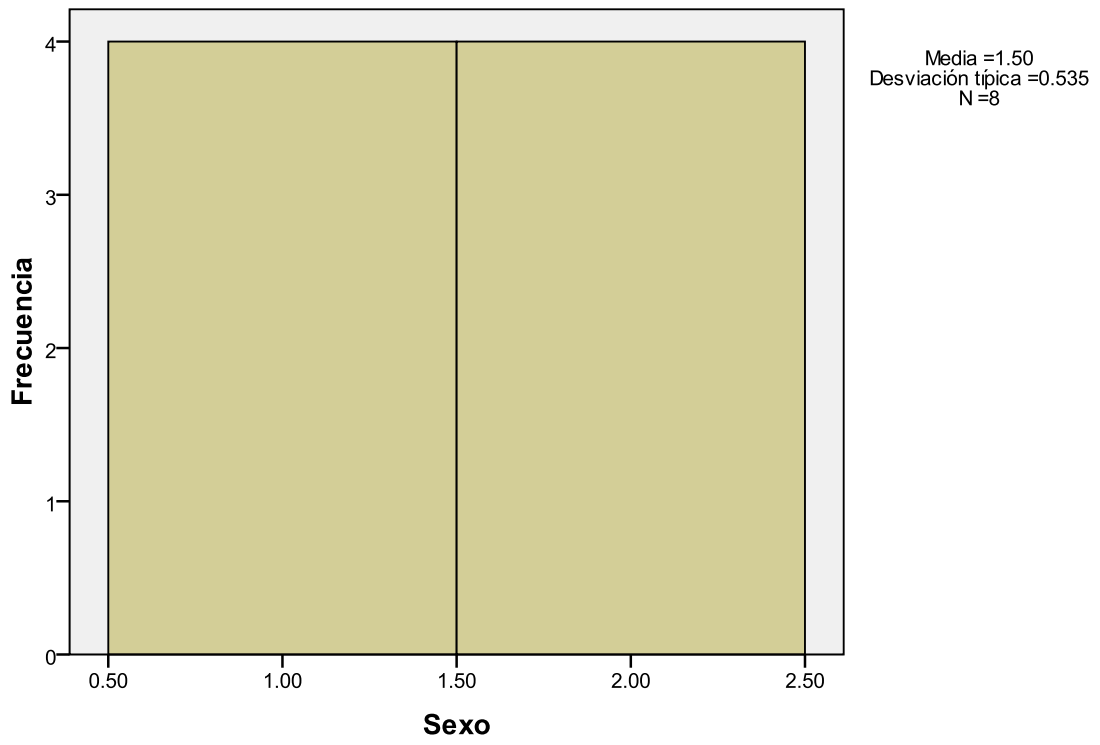
Periodo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00 Menor 6 meses	2	25.0	25.0	25.0
	3.00 Más de 1 año	3	37.5	37.5	62.5
	4.00 Mayor de 3 años	1	12.5	12.5	75.0
	5.00 Mayor de 5 años	2	25.0	25.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

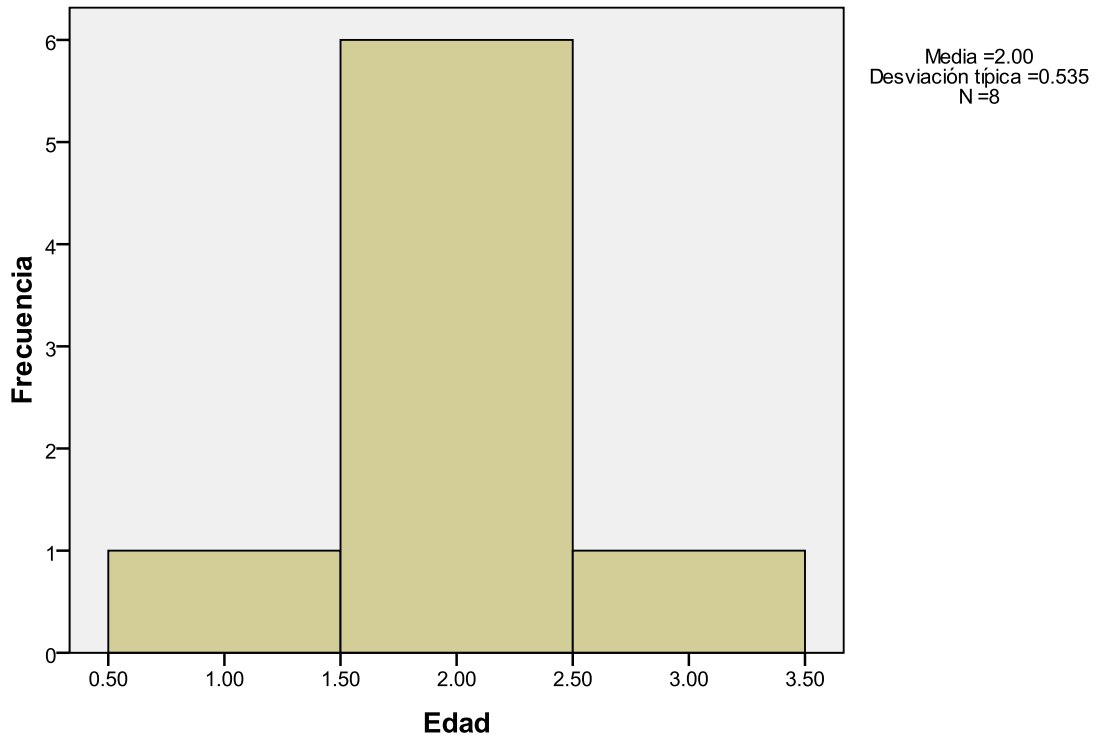
Seguimiento

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00 Sin estudios	2	25.0	25.0	25.0
	2.00 Endoscopia T. Digestivo/TAC/Tele Tórax	6	75.0	75.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

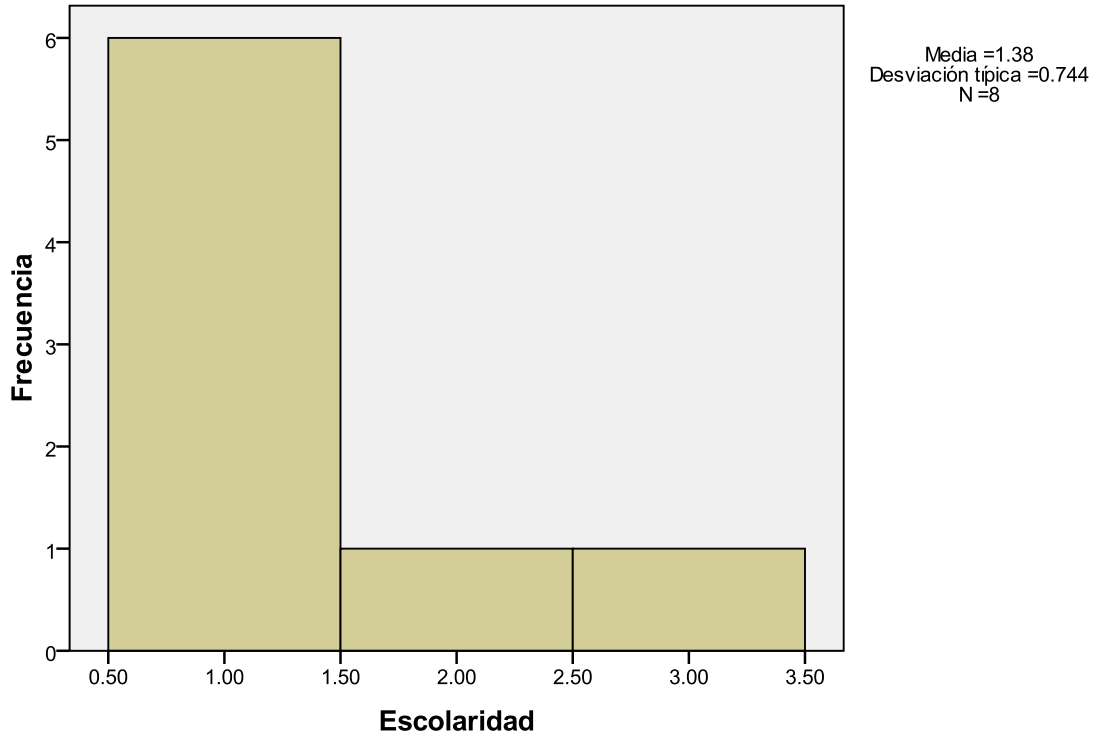
Sexo



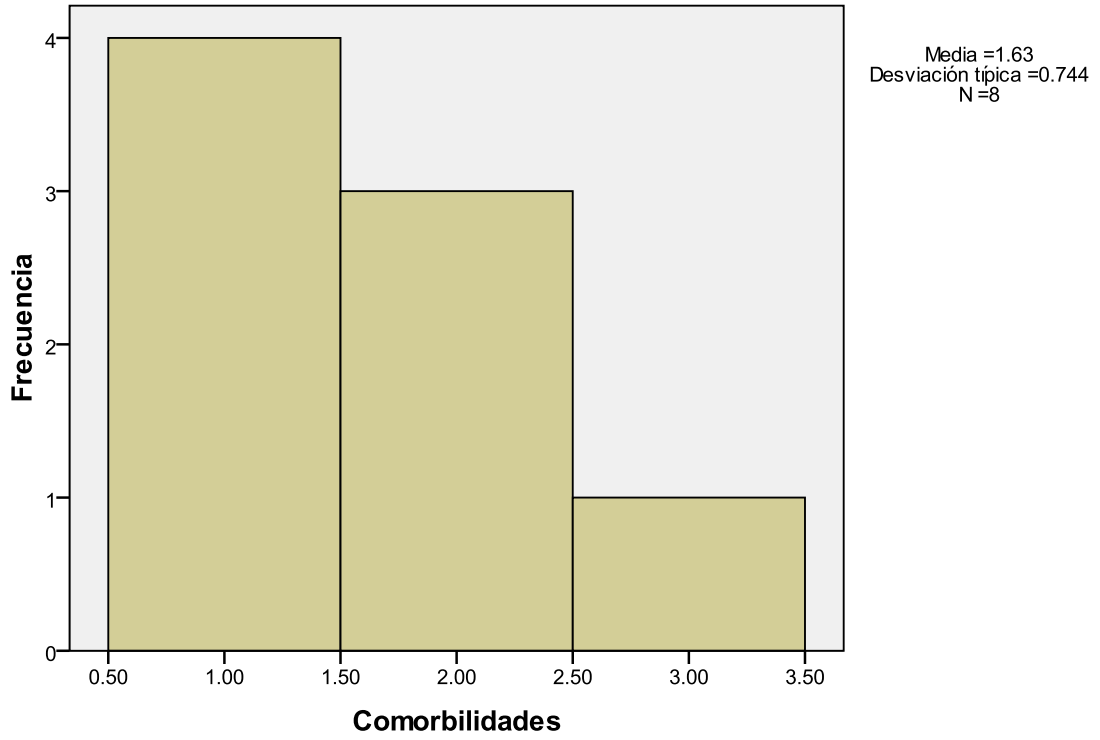
Edad



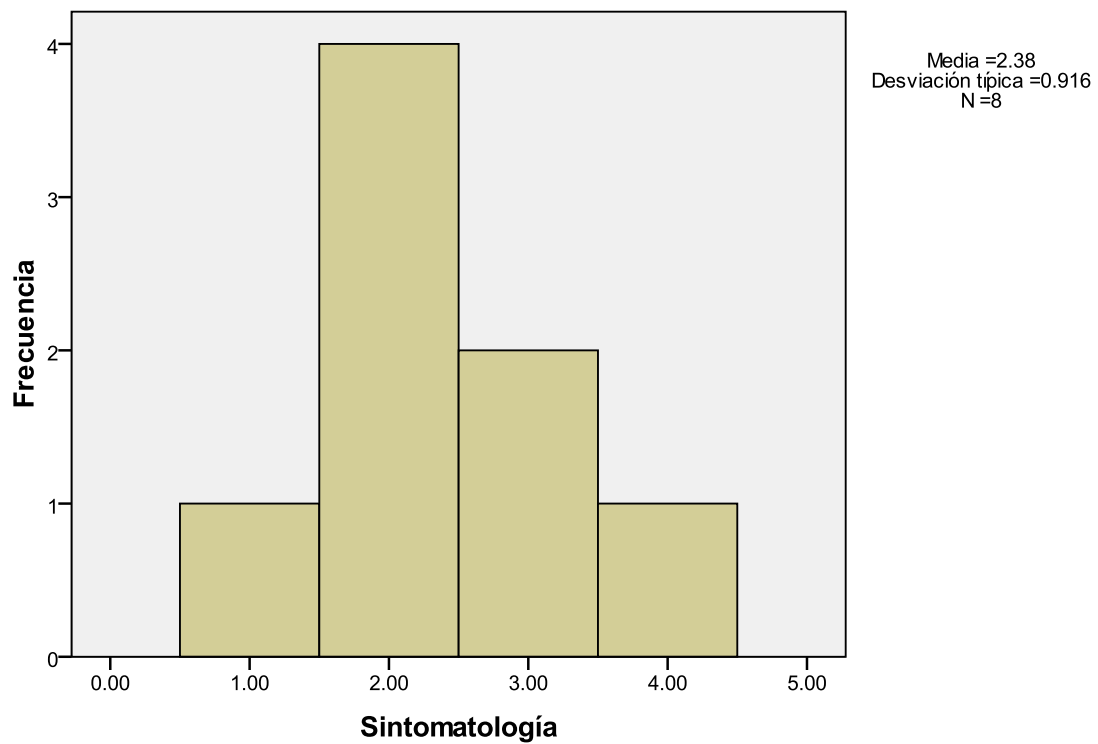
Escolaridad



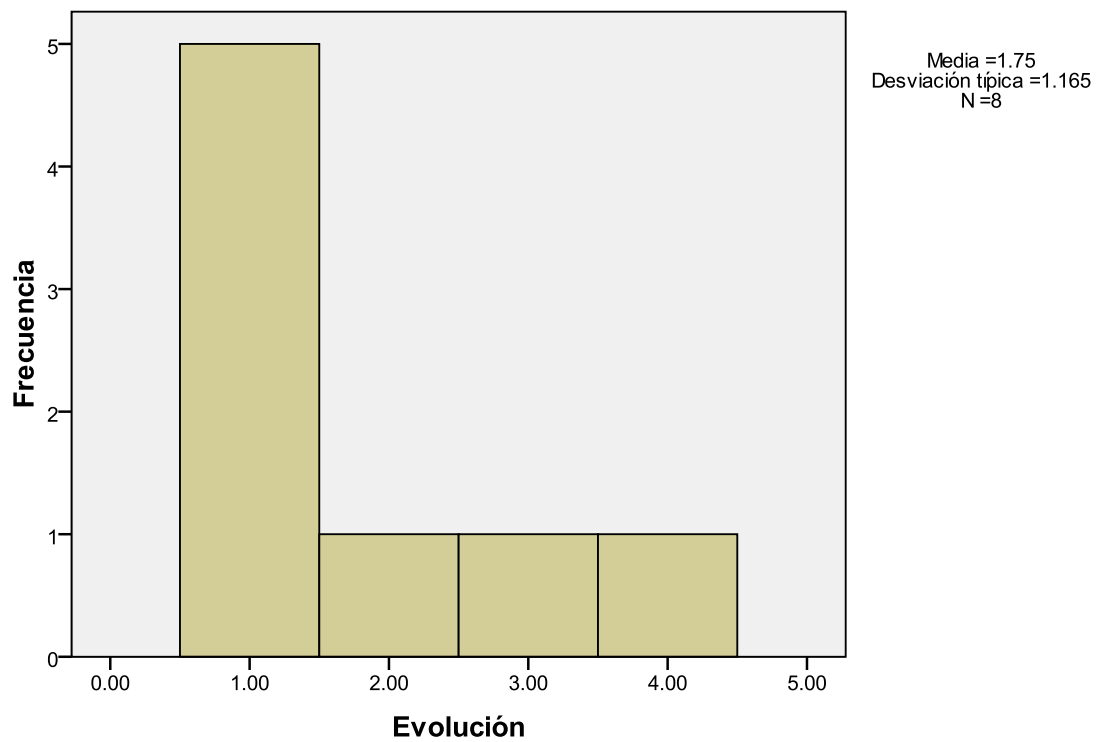
Comorbilidades



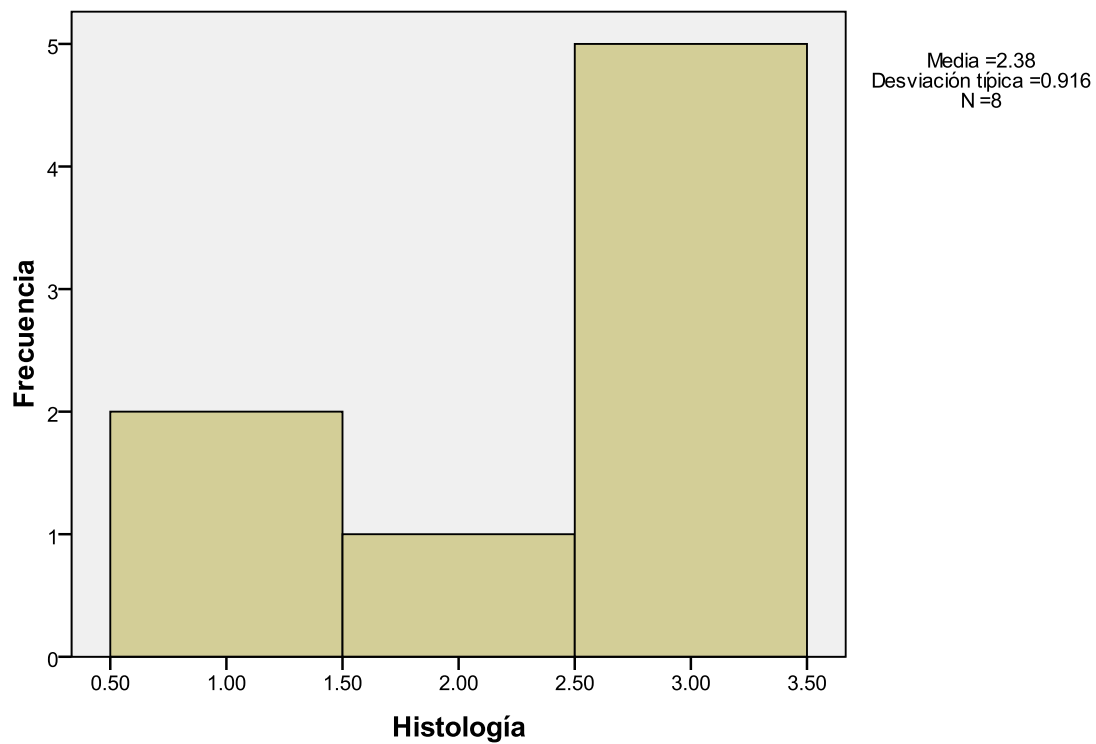
Sintomatología



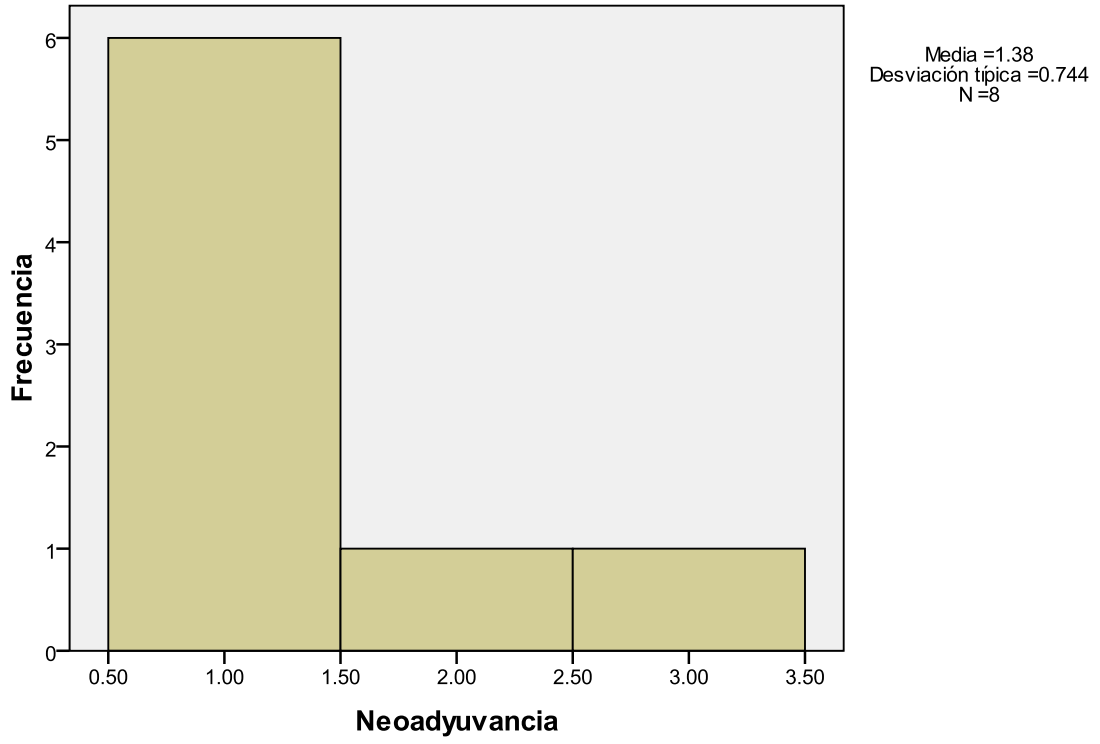
Evolución



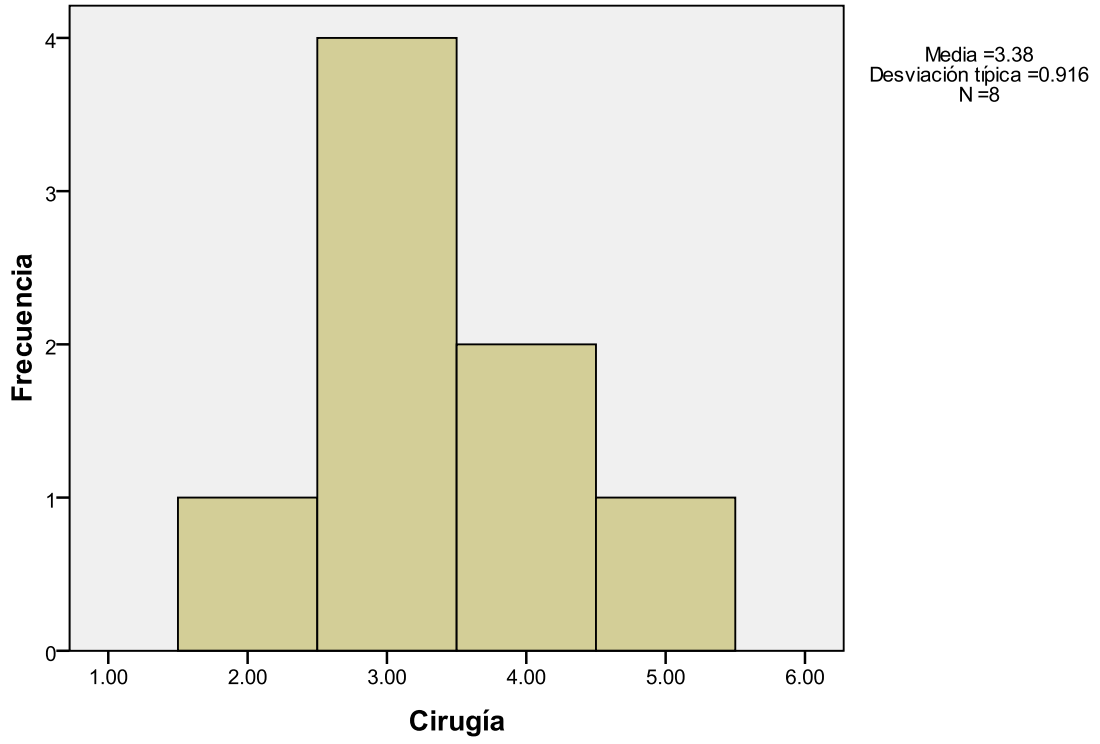
Histología



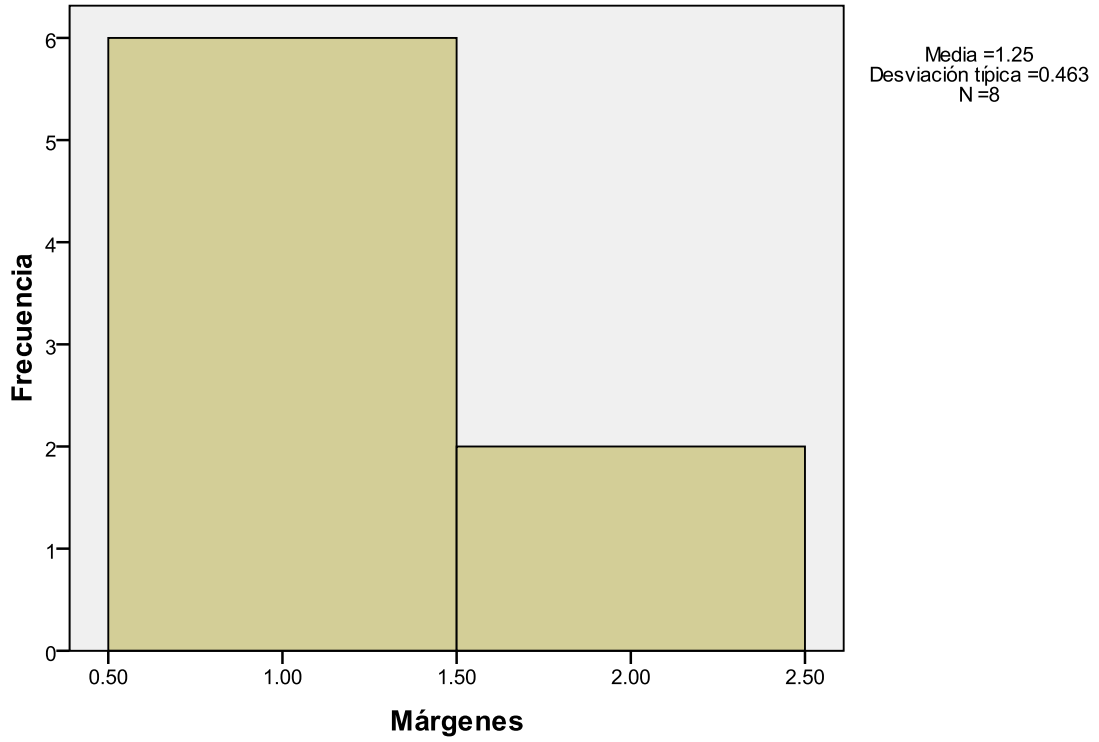
Neoadyuvancia



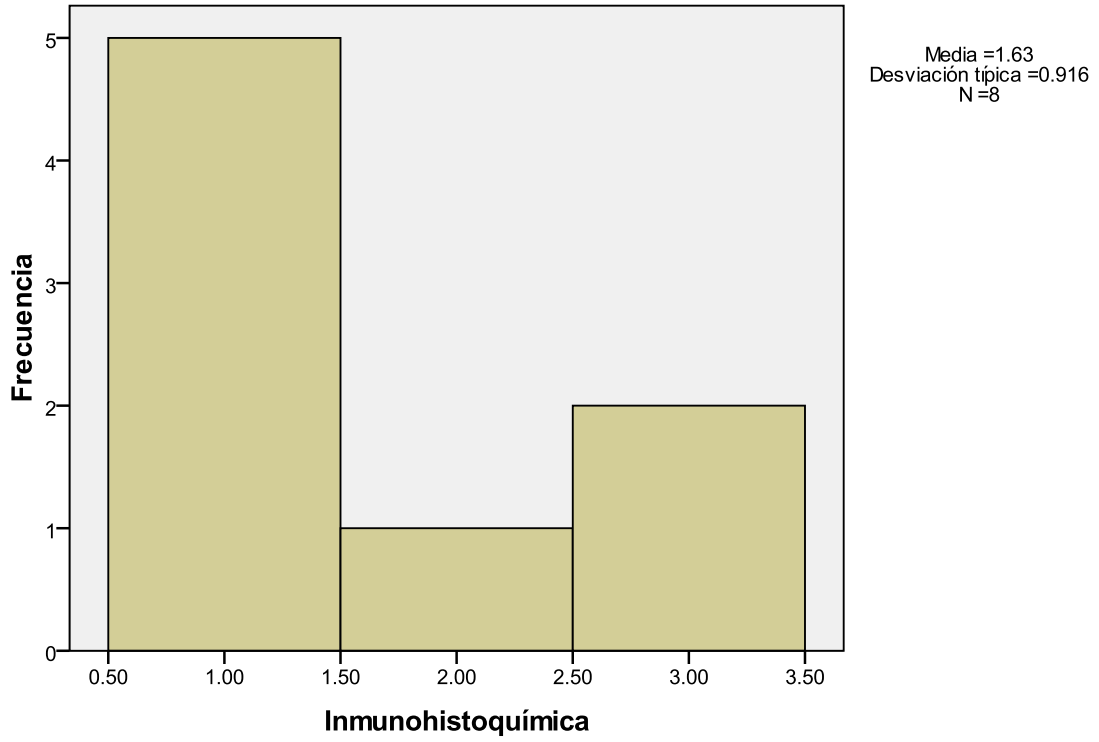
Cirugía



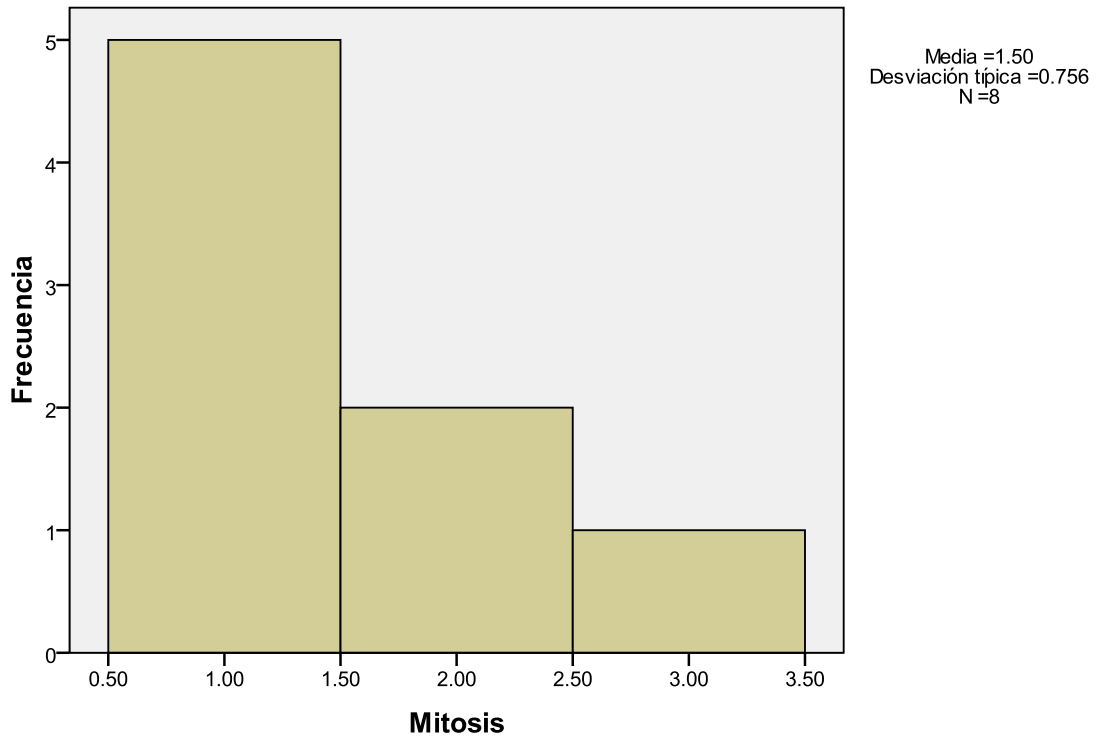
Márgenes



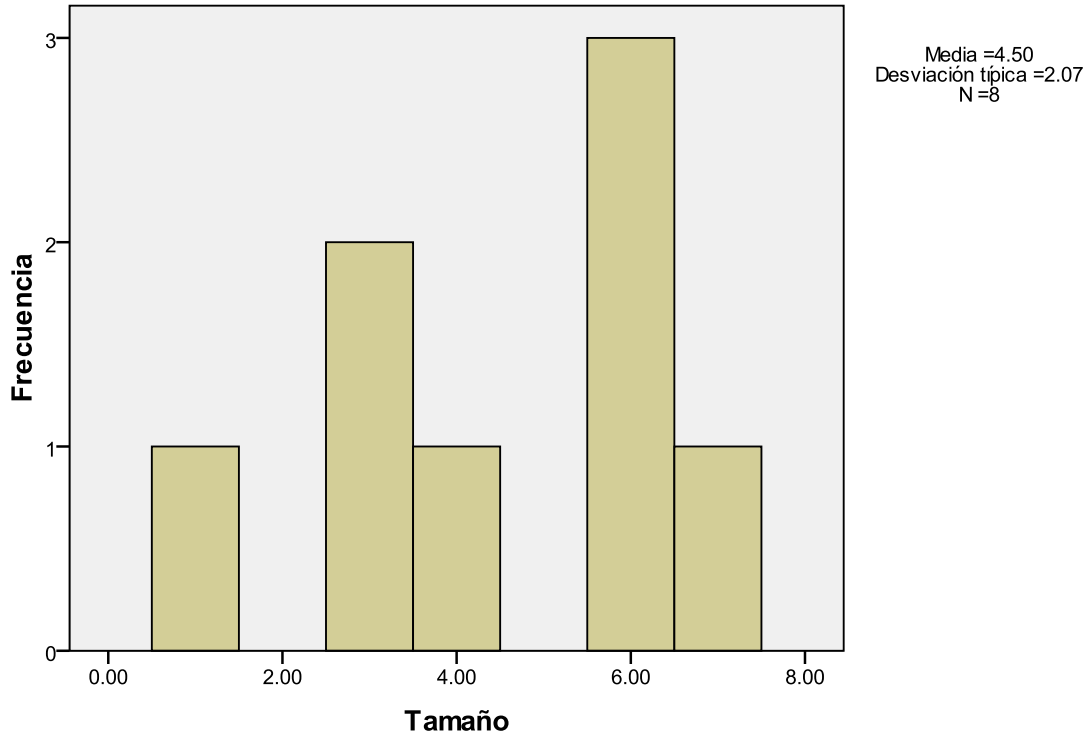
Inmunohistoquímica



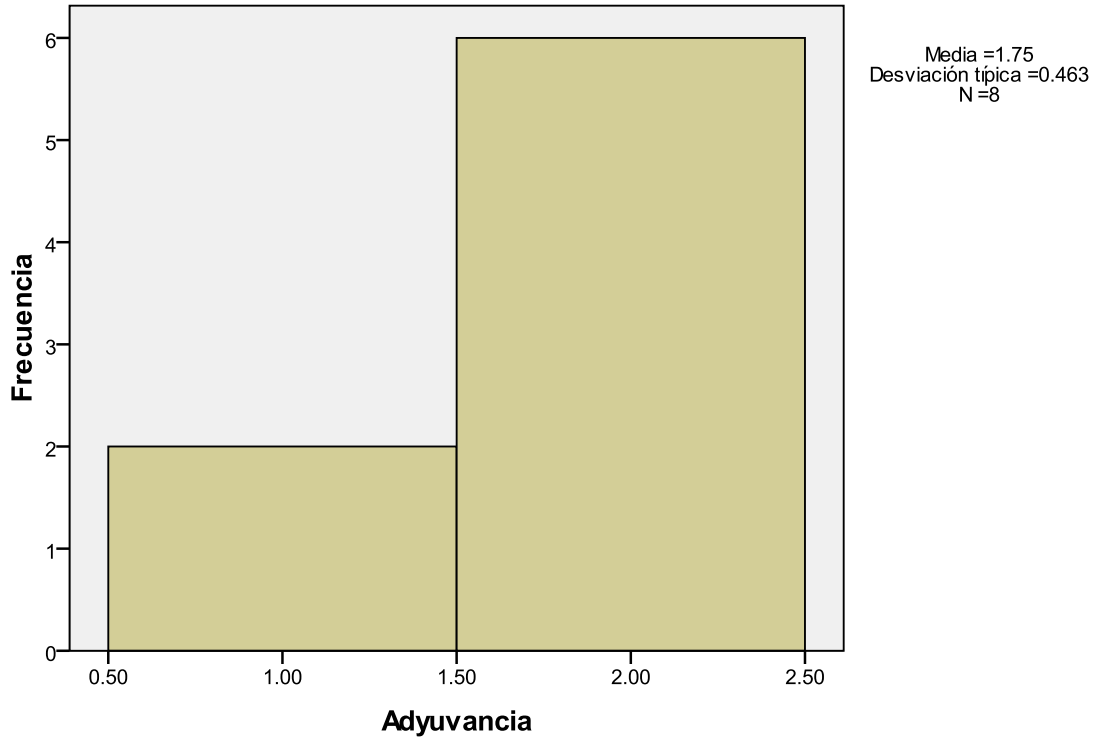
Mitosis



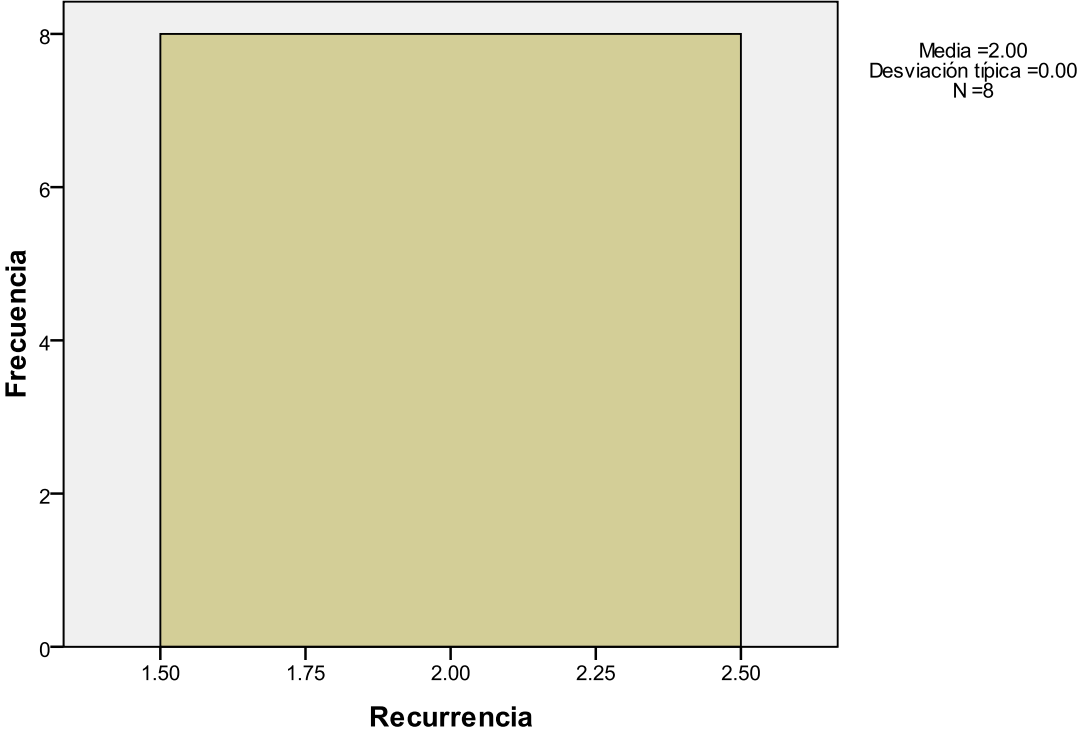
Tamaño



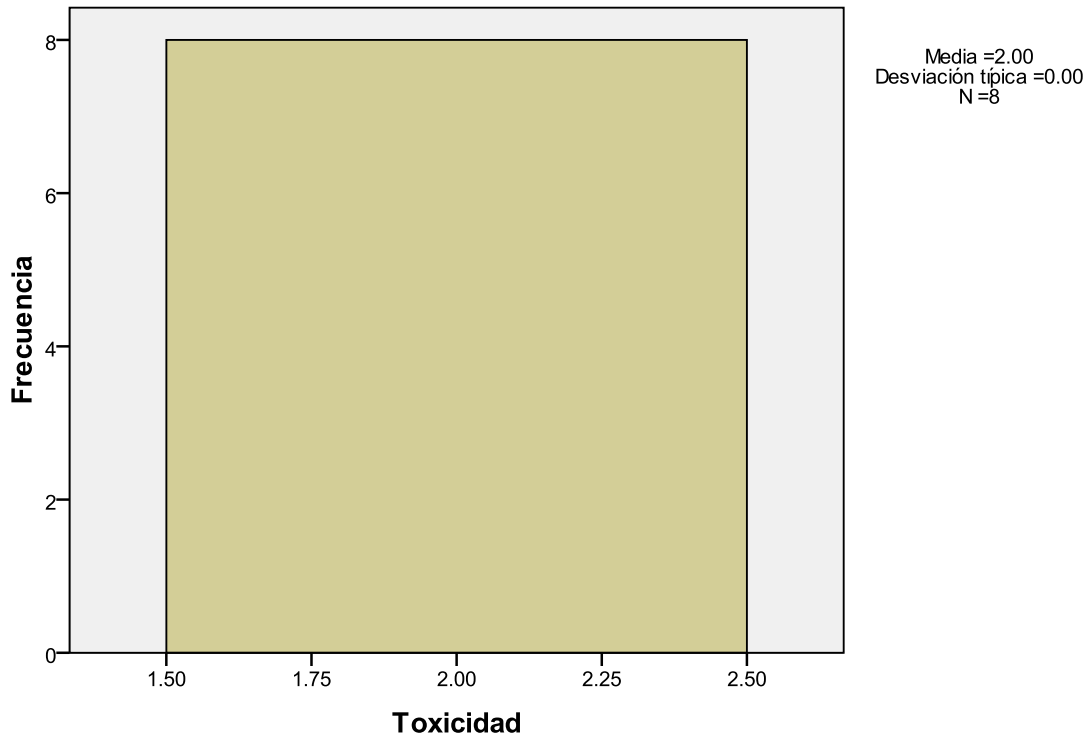
Adyuvancia



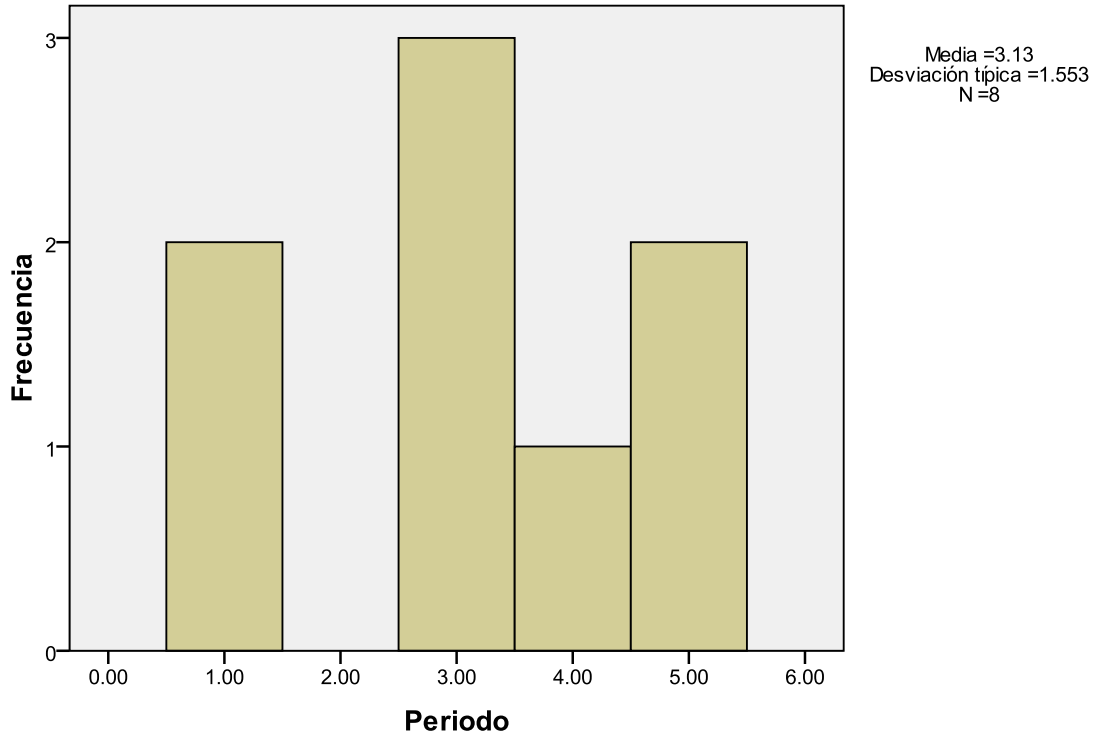
Recurrencia



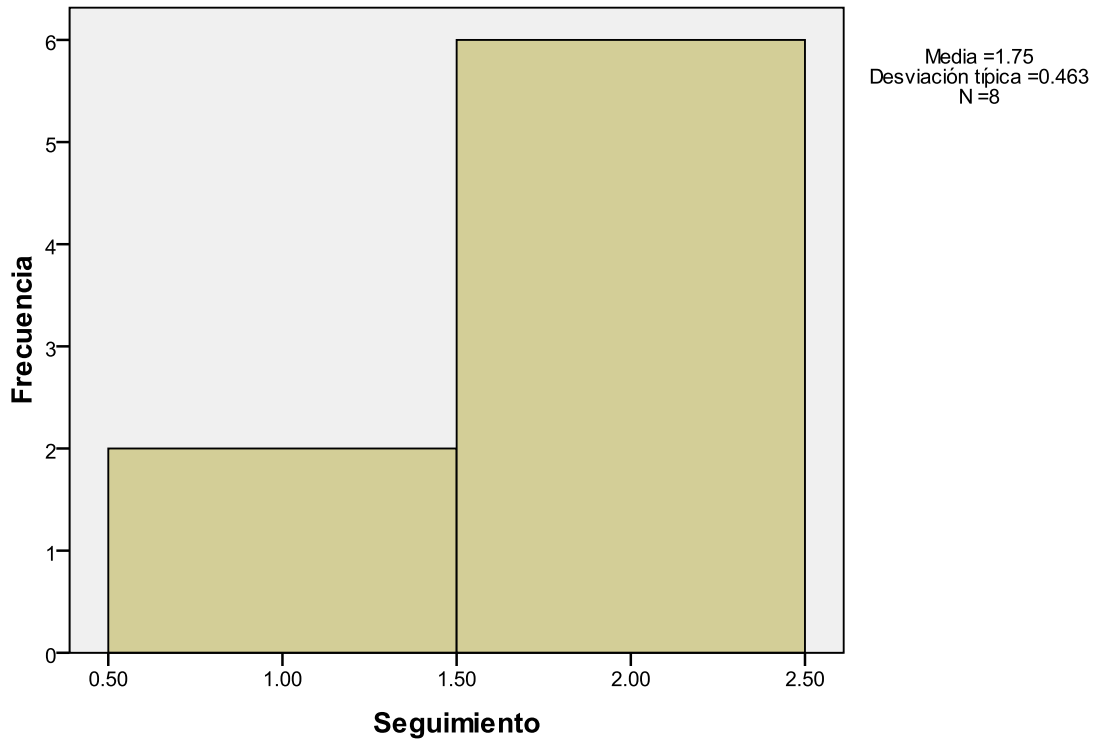
Toxicidad



Periodo



Seguimiento



Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Tamaño * Márgenes	8	100.0%	0	.0%	8	100.0%
Tamaño * Recurrencia	8	100.0%	0	.0%	8	100.0%
Tamaño * Toxicidad	8	100.0%	0	.0%	8	100.0%
Cirugía * Márgenes	8	100.0%	0	.0%	8	100.0%
Cirugía * Recurrencia	8	100.0%	0	.0%	8	100.0%
Cirugía * Toxicidad	8	100.0%	0	.0%	8	100.0%
Evolución * Márgenes	8	100.0%	0	.0%	8	100.0%
Evolución * Recurrencia	8	100.0%	0	.0%	8	100.0%
Evolución * Toxicidad	8	100.0%	0	.0%	8	100.0%

Tabla de contingencia (Tamaño)

			Márgenes		Total
			1.00 Negativo	2.00 Positivo	
Tamaño	1.00 Microscópico	Recuento	0	1	1
		% dentro de Tamaño	.0%	100.0%	100.0%
		% dentro de Márgenes	.0%	50.0%	12.5%
	3.00 2.1 a 4cm	Recuento	2	0	2
		% dentro de Tamaño	100.0%	.0%	100.0%
		% dentro de Márgenes	33.3%	.0%	25.0%
	4.00 4.1 a 6cm	Recuento	1	0	1
		% dentro de Tamaño	100.0%	.0%	100.0%
		% dentro de Márgenes	16.7%	.0%	12.5%
6.00 8.1 a 10cm	Recuento	3	0	3	
	% dentro de Tamaño	100.0%	.0%	100.0%	
	% dentro de Márgenes	50.0%	.0%	37.5%	
7.00 Mayor de 10.1cm	Recuento	0	1	1	
	% dentro de Tamaño	.0%	100.0%	100.0%	
	% dentro de Márgenes	.0%	50.0%	12.5%	
Total	Recuento	6	2	8	
	% dentro de Tamaño	75.0%	25.0%	100.0%	
	% dentro de Márgenes	100.0%	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

				Sig. de Monte Carlo (bilateral)		
				Intervalo de confianza al 99%		
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig.	Límite inferior	Límite superior
Chi-cuadrado de Pearson	8.000 ^a	4	.092	.141 ^b	.132	.150
Razón de verosimilitudes	8.997	4	.061	.141 ^b	.132	.150
Estadístico exacto de Fisher	6.296			.141 ^b	.132	.150
Asociación lineal por lineal	.156 ^c	1	.693	.784 ^b	.774	.795
N de casos válidos	8					

a. 10 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .25.

b. Basada en 10000 tablas muestreadas con la semilla de inicio 2000000.

c. El estadístico tipificado es -.394.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	-.149	.480	-.369	.725 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.000	.551	.000	1.000 ^c
N de casos válidos		8			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

c. Basada en la aproximación normal.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	-.149	.480	-.369	.725 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.000	.551	.000	1.000 ^c
N de casos válidos		8			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

c. Basada en la aproximación normal.

d. Basada en 10000 tablas muestreadas con la semilla de inicio 2000000.

Gráfico de barras

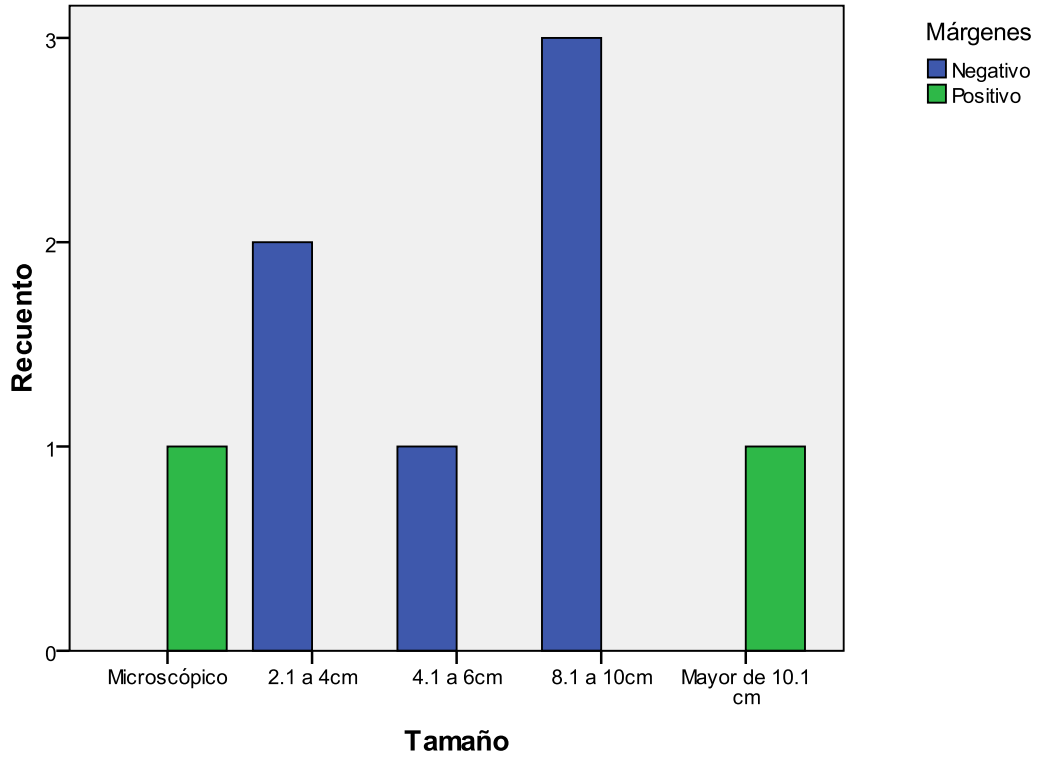


Tabla de contingencia Tamaño y Recurrencia

			Recurrencia	Total
			2.00 No	
Tamaño	1.00 Microscópico	Recuento	1	1
		% dentro de Tamaño	100.0%	100.0%
		% dentro de Recurrencia	12.5%	12.5%
	3.00 2.1 a 4cm	Recuento	2	2
		% dentro de Tamaño	100.0%	100.0%
		% dentro de Recurrencia	25.0%	25.0%
	4.00 4.1 a 6cm	Recuento	1	1
		% dentro de Tamaño	100.0%	100.0%
		% dentro de Recurrencia	12.5%	12.5%
6.00 8.1 a 10cm	Recuento	3	3	
	% dentro de Tamaño	100.0%	100.0%	
	% dentro de Recurrencia	37.5%	37.5%	
7.00 Mayor de 10.1cm	Recuento	1	1	
	% dentro de Tamaño	100.0%	100.0%	
	% dentro de Recurrencia	12.5%	12.5%	
Total	Recuento	8	8	
	% dentro de Tamaño	100.0%	100.0%	
	% dentro de Recurrencia	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor
Chi-cuadrado de Pearson	. ^a
N de casos válidos	8

a. No se calculará ningún estadístico porque Recurrencia es una constante.

Medidas simétricas

		Valor
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.a
N de casos válidos		8

a. No se calculará ningún estadístico porque Recurrencia es una constante.

Gráfico de barras

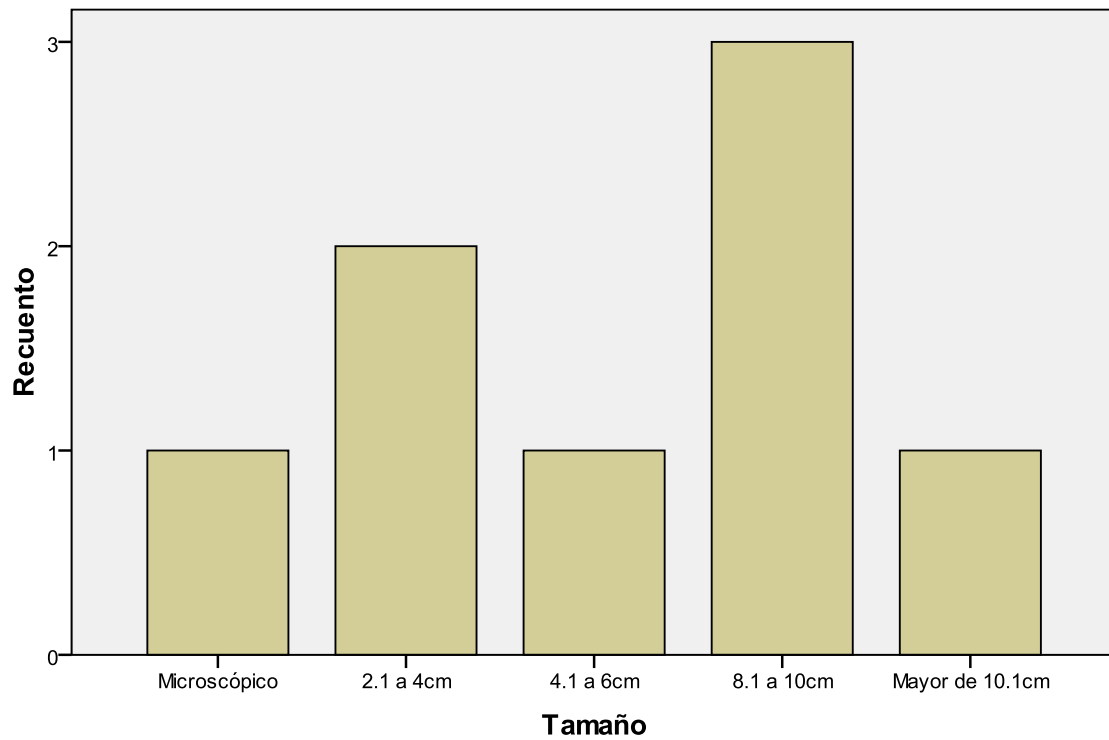


Tabla de contingencia Tamaño/ Toxicidad

			Toxicidad	
			2.00 No	Total
Tamaño	1.00 Microscópico	Recuento	1	1
		% dentro de Tamaño	100.0%	100.0%
		% dentro de Toxicidad	12.5%	12.5%
	3.00 2.1 a 4cm	Recuento	2	2
		% dentro de Tamaño	100.0%	100.0%
		% dentro de Toxicidad	25.0%	25.0%
	4.00 4.1 a 6cm	Recuento	1	1
		% dentro de Tamaño	100.0%	100.0%
		% dentro de Toxicidad	12.5%	12.5%
6.00 8.1 a 10cm	Recuento	3	3	
	% dentro de Tamaño	100.0%	100.0%	
	% dentro de Toxicidad	37.5%	37.5%	
7.00 Mayor de 10.1cm	Recuento	1	1	
	% dentro de Tamaño	100.0%	100.0%	
	% dentro de Toxicidad	12.5%	12.5%	
Total	Recuento	8	8	
	% dentro de Tamaño	100.0%	100.0%	
	% dentro de Toxicidad	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor
Chi-cuadrado de Pearson	. ^a
N de casos válidos	8

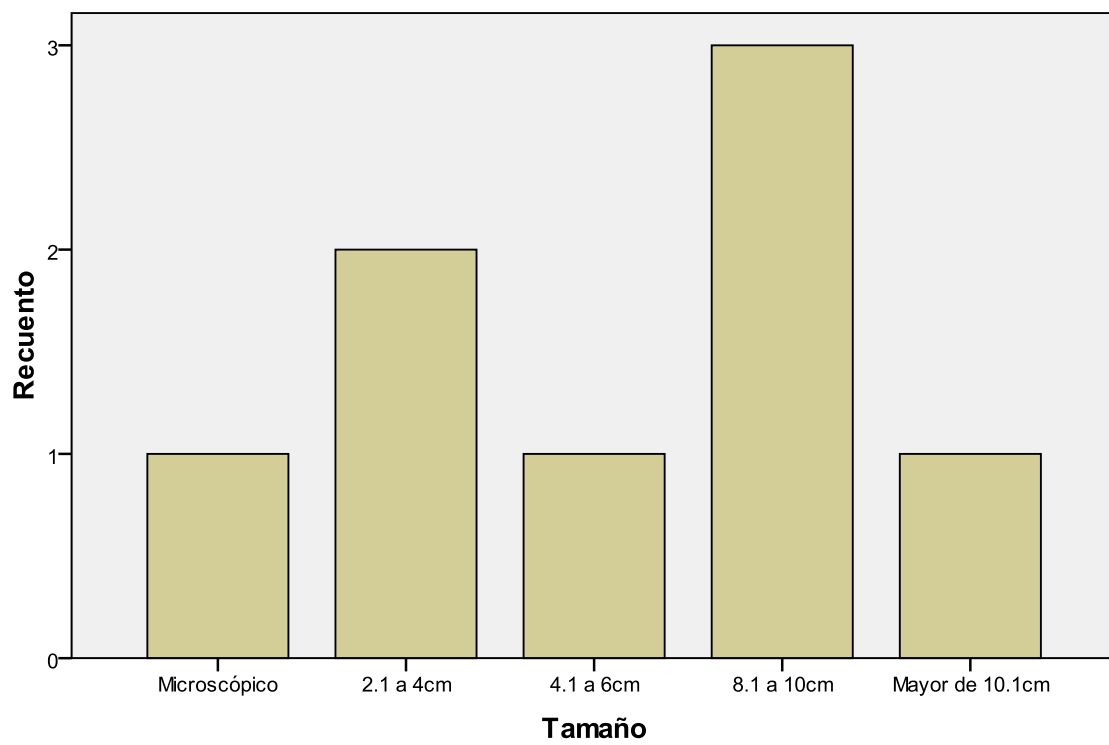
a. No se calculará ningún estadístico porque Toxicidad es una constante.

Medidas simétricas

		Valor
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.a
N de casos válidos		8

a. No se calculará ningún estadístico porque Toxicidad es una constante.

Gráfico de barras



CIRUGIA Y MARGENES

Tabla de contingencia

		Márgenes		Total
		1.00 Negativo	2.00 Positivo	
Cirugía	2.00 Gastrectomía Subtotal y Recuento	0	1	1
	Reconstrucción en Omega de % dentro de Cirugía	.0%	100.0%	100.0%
	Brown % dentro de Márgenes	.0%	50.0%	12.5%
3.00 Gastrectomía Subtotal y Recuento	Reconstrucción en Y de Roux % dentro de Cirugía	4	0	4
	% dentro de Márgenes	100.0%	.0%	100.0%
		66.7%	.0%	50.0%
4.00 Antrectomía y Recuento	Reconstrucción en Y de roux % dentro de Cirugía	2	0	2
	% dentro de Márgenes	100.0%	.0%	100.0%
		33.3%	.0%	25.0%
5.00 Resección Multiorgánica Recuento	% dentro de Cirugía	0	1	1
	% dentro de Márgenes	.0%	100.0%	100.0%
		.0%	50.0%	12.5%
Total	Recuento	6	2	8
	% dentro de Cirugía	75.0%	25.0%	100.0%
	% dentro de Márgenes	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

				Sig. de Monte Carlo (bilateral)		
				Intervalo de confianza al 99%		
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig.	Límite inferior	Límite superior
Chi-cuadrado de Pearson	8.000 ^a	3	.046	.071 ^b	.064	.077
Razón de verosimilitudes	8.997	3	.029	.071 ^b	.064	.077
Estadístico exacto de Fisher	6.173			.071 ^b	.064	.077
Asociación lineal por lineal	.050 ^c	1	.824	1.000 ^b	1.000	1.000
N de casos válidos	8					

a. 8 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .25.

b. Basada en 10000 tablas muestreadas con la semilla de inicio 2000000.

c. El estadístico tipificado es .223.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.084	.541	.207	.843 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.000	.573	.000	1.000 ^c
N de casos válidos		8			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

c. Basada en la aproximación normal.

d. Basada en 10000 tablas muestreadas con la semilla de inicio 2000000.

CIRUGIA Y RECURRENCIA

Tabla de contingencia

		Recurrencia	
		2.00 No	Total
Cirugía	2.00 Gastrectomía Subtotal y Recuento	1	1
	Reconstrucción en Omega de % dentro de Cirugía	100.0%	100.0%
	Brown % dentro de Recurrencia	12.5%	12.5%
3.00 Gastrectomía Subtotal y Recuento	Reconstrucción en Y de Roux % dentro de Cirugía	100.0%	100.0%
	% dentro de Recurrencia	50.0%	50.0%
	4.00 Antrectomía y Recuento	2	2
Reconstrucción en Y de roux	% dentro de Cirugía	100.0%	100.0%
	% dentro de Recurrencia	25.0%	25.0%
	5.00 Resección Multiorgánica Recuento	1	1
Total	% dentro de Cirugía	100.0%	100.0%
	% dentro de Recurrencia	12.5%	12.5%
	Recuento	8	8
Total	% dentro de Cirugía	100.0%	100.0%
	% dentro de Recurrencia	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor
Chi-cuadrado de Pearson	. ^a
N de casos válidos	8

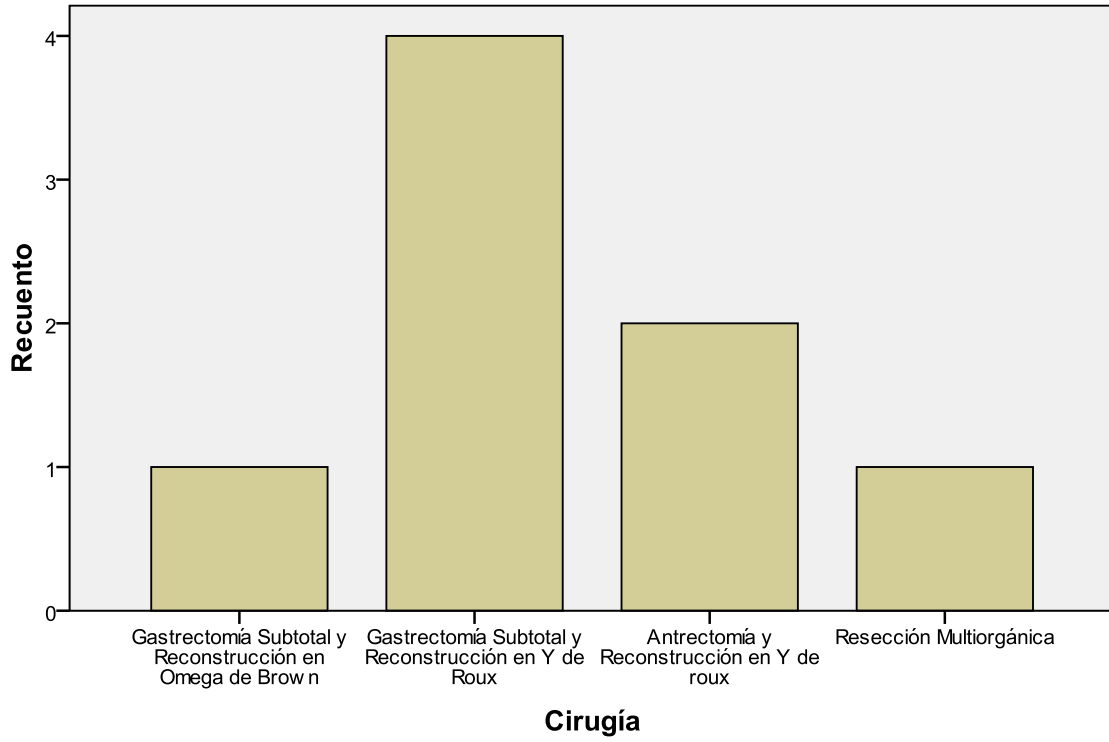
a. No se calculará ningún estadístico porque Recurrencia es una constante.

Medidas simétricas

	Valor
Intervalo por intervalo R de Pearson	. ^a
N de casos válidos	8

a. No se calculará ningún estadístico porque Recurrencia es una constante.

Gráfico de barras



CIRUGIA Y TOXICIDAD

Tabla de contingencia

		Toxicidad	
		2.00 No	Total
Cirugía	2.00 Gastrectomía Subtotal y Recuento	1	1
	Reconstrucción en Omega de % dentro de Cirugía	100.0%	100.0%
	Brown % dentro de Toxicidad	12.5%	12.5%
3.00 Gastrectomía Subtotal y Recuento	Reconstrucción en Y de Roux % dentro de Cirugía	100.0%	100.0%
	% dentro de Toxicidad	50.0%	50.0%
	4.00 Antrectomía y Recuento	2	2
Reconstrucción en Y de roux	% dentro de Cirugía	100.0%	100.0%
	% dentro de Toxicidad	25.0%	25.0%
5.00 Resección Multiorgánica	Recuento	1	1
	% dentro de Cirugía	100.0%	100.0%
	% dentro de Toxicidad	12.5%	12.5%
Total	Recuento	8	8
	% dentro de Cirugía	100.0%	100.0%
	% dentro de Toxicidad	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor
Chi-cuadrado de Pearson	. ^a
N de casos válidos	8

a. No se calculará ningún estadístico porque Toxicidad es una constante.

Medidas simétricas

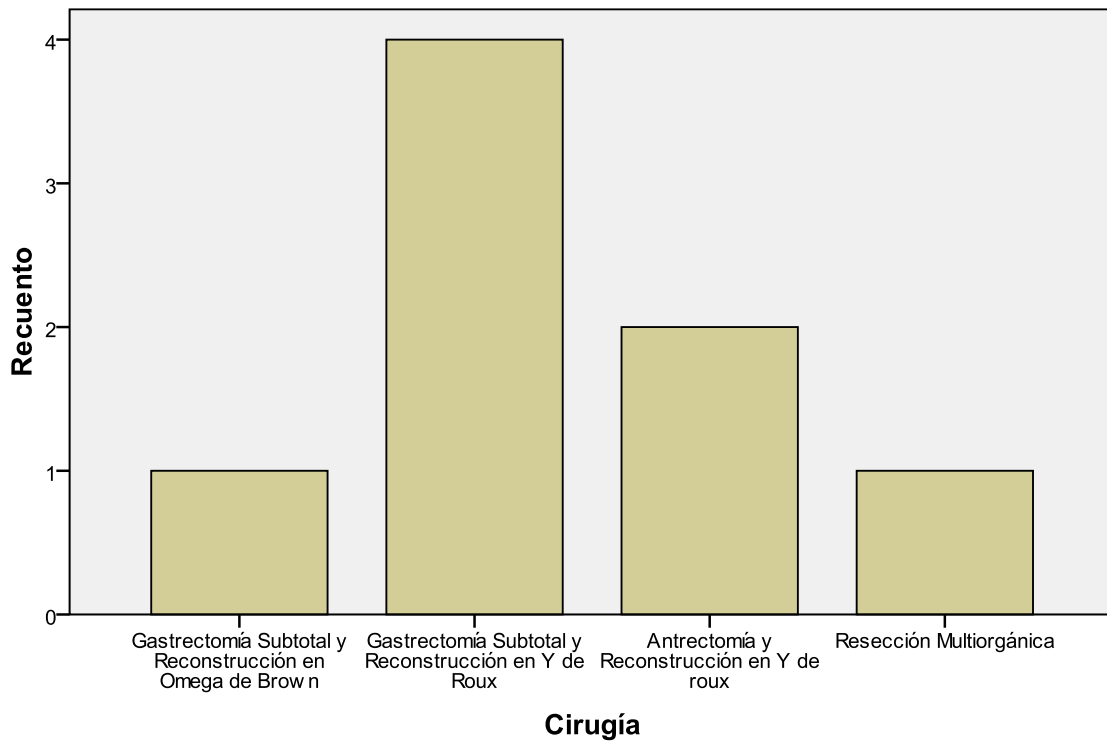
	Valor
Intervalo por intervalo R de Pearson	. ^a
N de casos válidos	8

Medidas simétricas

	Valor
Intervalo por intervalo R de Pearson	.a
N de casos válidos	8

a. No se calculará ningún estadístico porque Toxicidad es una constante.

Gráfico de barras



EVOLUCIÓN Y MÁRGENES

Tabla de contingencia

			Márgenes		Total
			1.00 Negativo	2.00 Positivo	
Evolución	1.00 4 Meses	Recuento	4	1	5
		% dentro de Evolución	80.0%	20.0%	100.0%
		% dentro de Márgenes	66.7%	50.0%	62.5%
	2.00 6 Meses	Recuento	0	1	1
		% dentro de Evolución	.0%	100.0%	100.0%
		% dentro de Márgenes	.0%	50.0%	12.5%
	3.00 1 Año	Recuento	1	0	1
		% dentro de Evolución	100.0%	.0%	100.0%
		% dentro de Márgenes	16.7%	.0%	12.5%
	4.00 2 Años	Recuento	1	0	1
		% dentro de Evolución	100.0%	.0%	100.0%
		% dentro de Márgenes	16.7%	.0%	12.5%
Total	Recuento	6	2	8	
	% dentro de Evolución	75.0%	25.0%	100.0%	
	% dentro de Márgenes	100.0%	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

				Sig. de Monte Carlo (bilateral)		
				Intervalo de confianza al 99%		
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig.	Límite inferior	Límite superior
Chi-cuadrado de Pearson	3.733 ^a	3	.292	.641 ^b	.629	.653
Razón de verosimilitudes	3.993	3	.262	.641 ^b	.629	.653
Estadístico exacto de Fisher	3.424			.641 ^b	.629	.653
Asociación lineal por lineal	.123 ^c	1	.726	1.000 ^b	1.000	1.000
N de casos válidos	8					

a. 8 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .25.

b. Basada en 10000 tablas muestreadas con la semilla de inicio 2000000.

c. El estadístico tipificado es -.350.

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	-.132	.223	-.327	.755 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.000	.323	.000	1.000 ^c
N de casos válidos		8			

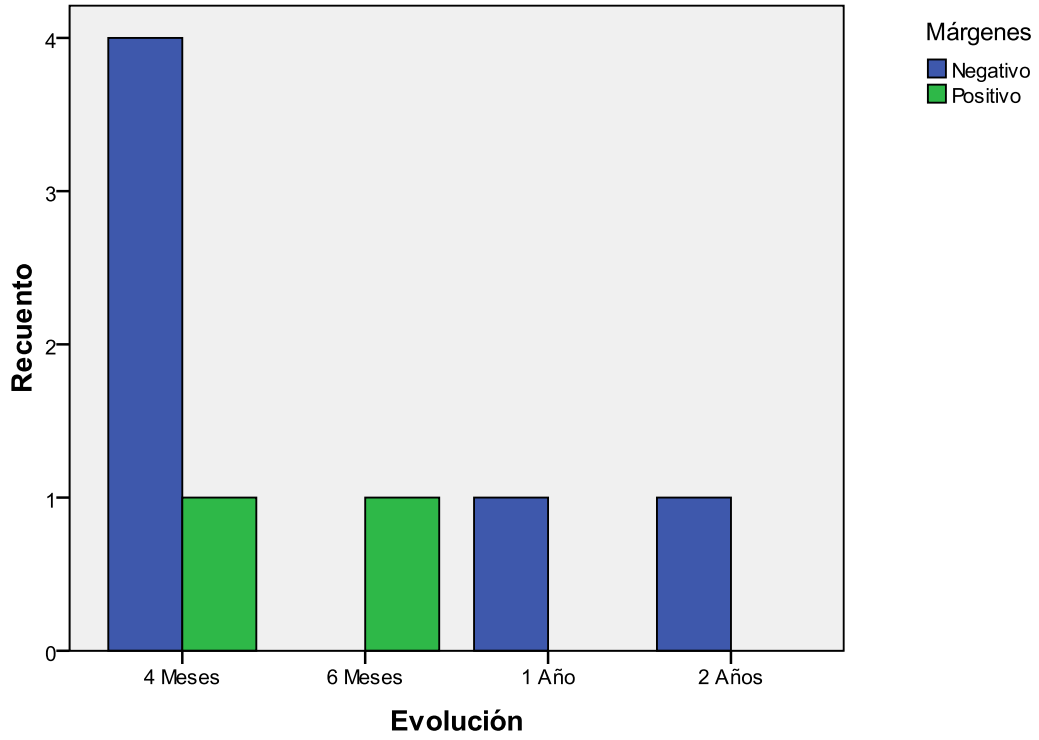
a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

c. Basada en la aproximación normal.

d. Basada en 10000 tablas muestreadas con la semilla de inicio 2000000.

Gráfico de barras



EVOLUCIÓN Y RECURRENCIA

Tabla de contingencia

			Recurrencia	
			2.00 No	Total
Evolución	1.00 4 Meses	Recuento	5	5
		% dentro de Evolución	100.0%	100.0%
		% dentro de Recurrencia	62.5%	62.5%
	2.00 6 Meses	Recuento	1	1
		% dentro de Evolución	100.0%	100.0%
		% dentro de Recurrencia	12.5%	12.5%
	3.00 1 Año	Recuento	1	1
		% dentro de Evolución	100.0%	100.0%
		% dentro de Recurrencia	12.5%	12.5%
4.00 2 Años	Recuento	1	1	
	% dentro de Evolución	100.0%	100.0%	
	% dentro de Recurrencia	12.5%	12.5%	
Total	Recuento	8	8	
	% dentro de Evolución	100.0%	100.0%	
	% dentro de Recurrencia	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor
Chi-cuadrado de Pearson	. ^a
N de casos válidos	8

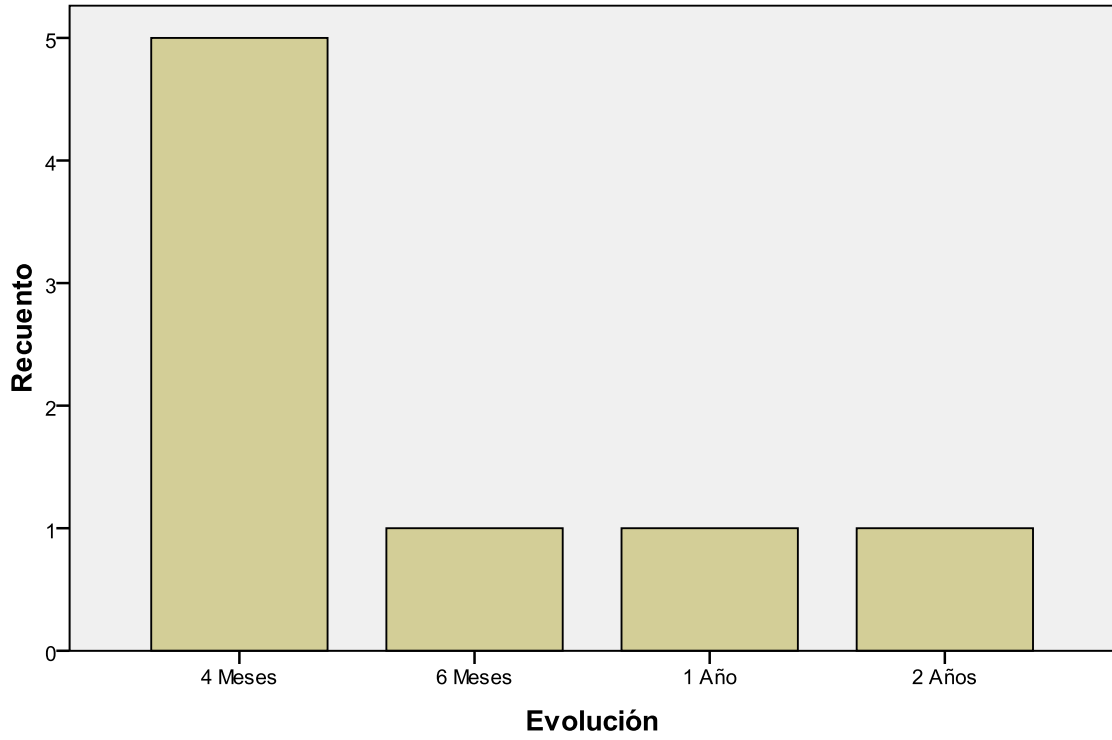
a. No se calculará ningún estadístico porque Recurrencia es una constante.

Medidas simétricas

	Valor
Intervalo por intervalo R de Pearson	. ^a
N de casos válidos	8

a. No se calculará ningún estadístico porque Recurrencia es una constante.

Gráfico de barras



EVOLUCION Y TOXICIDAD

Tabla de contingencia

			Toxicidad	
			2.00 No	Total
Evolución	1.00 4 Meses	Recuento	5	5
		% dentro de Evolución	100.0%	100.0%
		% dentro de Toxicidad	62.5%	62.5%
2.00 6 Meses	2.00 6 Meses	Recuento	1	1
		% dentro de Evolución	100.0%	100.0%
		% dentro de Toxicidad	12.5%	12.5%
3.00 1 Año	3.00 1 Año	Recuento	1	1
		% dentro de Evolución	100.0%	100.0%
		% dentro de Toxicidad	12.5%	12.5%
4.00 2 Años	4.00 2 Años	Recuento	1	1
		% dentro de Evolución	100.0%	100.0%
		% dentro de Toxicidad	12.5%	12.5%
Total	Total	Recuento	8	8
		% dentro de Evolución	100.0%	100.0%
		% dentro de Toxicidad	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor
Chi-cuadrado de Pearson	. ^a
N de casos válidos	8

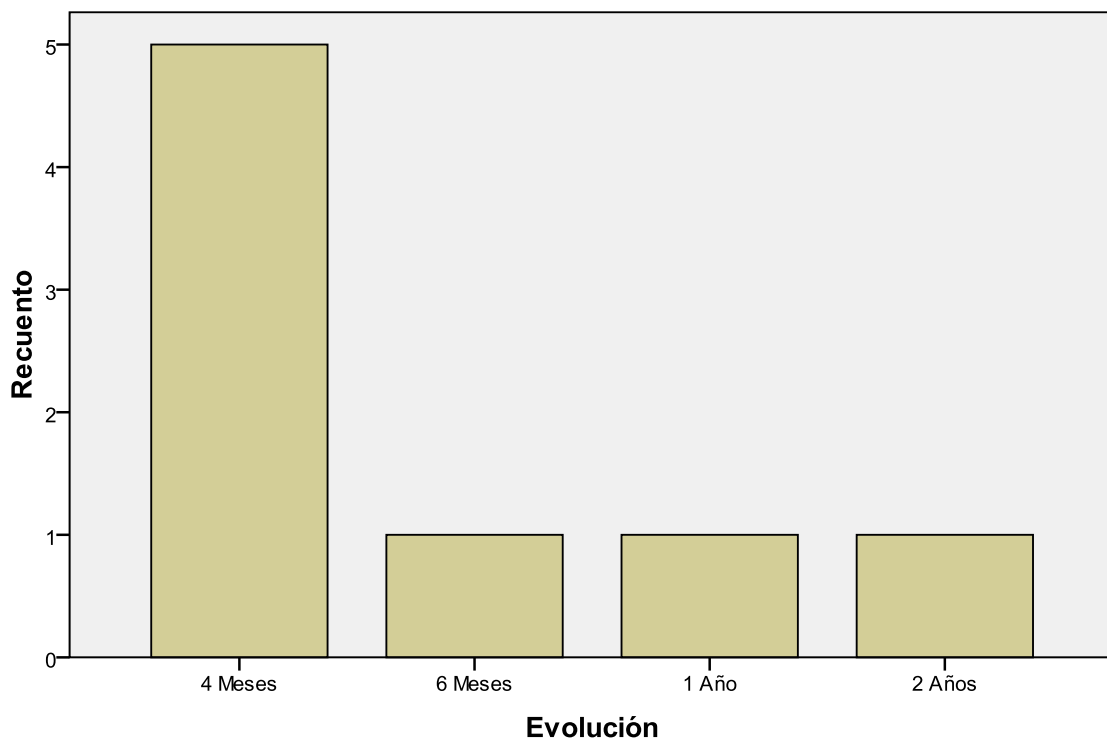
a. No se calculará ningún estadístico porque Toxicidad es una constante.

Medidas simétricas

	Valor
Intervalo por intervalo R de Pearson	. ^a
N de casos válidos	8

a. No se calculará ningún estadístico porque Toxicidad es una constante.

Gráfico de barras



Resultados:

1/Junio/06-1/Junio/11

En el periodo comprendido de _____ se registraron un total de 8 pacientes con Diagnóstico de Tumor del Estroma Gastrointestinal, en la Unidad de Tumores Mixtos del Servicio de Oncología del Hospital General de México, O.D. Se excluyeron los casos en los que el expediente estaba incompleto o no contaba con inmunohistoquímica para su corroboración diagnóstica.

DISCUSION:

Los Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST) son las neoplasias mesenquimatosas más comunes del tracto digestivo, y constituyen cerca del 5% de todos los Sarcomas. En general, presentan una baja incidencia y su abordaje terapéutico ha presentado modificaciones que implican ya no sólo el control local por medio Quirúrgico, sino en la aplicación de Terapias Blanco mostrando eficacia sobre algunos receptores para el control de la progresión de esta enfermedad.

La casuística reportada en nuestro estudio es baja debido a la baja incidencia, así como a las dificultades en su diagnóstico, el cual implica la necesidad de realizar inmunohistoquímica. De los 8 casos analizados, no hubo diferencia en el género. La edad de presentación más frecuente fue de 41 a 60 años (6 casos). La escolaridad predominante fue la primaria completa en 6 casos. La DM T II fue reportada como la comorbilidad más frecuente (3 pacientes). El síntoma más predominante fue el sangrado de tubo digestivo alto (4 casos) y el tiempo de evolución de 4 meses fue la más frecuente en 5 casos.

Seis pacientes recibieron neoadyuvancia con Imatinib y el tipo de cirugía más realizada fue la gastrectomía subtotal y reconstrucción en Y de Roux seguida de la antrectomía. Se realizó inmunohistoquímica en los 8 casos, y en 5 de ellos se tuvieron positivos los marcadores PS 100, CD 117 y CD 34.

El tamaño de la lesión fue de 8 a 10cm en 3 casos. No fue posible establecer valores estadísticos con las variables recurrencia y período de seguimiento.

CONCLUSIONES

1. Existe coincidencia con lo reportado en la literatura, al respecto de la baja incidencia de los Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST) y la frecuencia encontrada en nuestro estudio.
2. A pesar de la muestra reducida, debido a que el presente estudio es un piloto, se obtuvo significancia estadística para la extensión del manejo quirúrgico y la obtención de márgenes negativos.
3. El tamaño de la muestra no permite determinar la respuesta a terapia blanco y los factores de riesgo.
4. Fue posible realizar la inmunohistoquímica en todos los casos, para su correcto diagnóstico.
5. El intervalo libre de enfermedad fue mayor a 1 año en 3 pacientes, y por el tamaño de la muestra no es posible determinar sobrevida global.
6. El presente estudio sentará precedente para el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de GIST, y será motivo de próxima publicación en revista oncológica (Gaceta Mexicana de Oncología).

BIBLIOGRAFIA

- 1.-De Vita. Principles & Practice of Oncology. Cancer. Vol. one, 8th edition, pp1204-1217
- 2.-Registro Histopatológico de Neoplasias en México 2003
- 3.-Globocan 2008
- 4.-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
- 5.-Lewis JJ Brennan MF. Soft Tissue sarcomas. *Curr Probl Surg* 1996; 33:817-872
- 6.-Nishida T. Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000; 15:1293-1301
- 7.-Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459-465
- 8.-Oddvar M. Sandvik, Kjetil Soreide, Jan Terje Kvaloy et al. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors: Single-Institution experience and clinical presentation over three decades. *Cancer Epidemiology*. 2011; 1-6
- 9.-Chandrajit P Raut, Jeffrey A Morgan and Stanley W Ashley. Current issues in gastrointestinal stromal tumors: incidence, molecular biology, and contemporary treatment of localized and advanced disease. *Curr Opin Gastroenterol* 23:149-158. 2007
- 10.-P G Casali & J-Y. Blay on the ESMO Consensus panel of Experts. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 96-102
- 11.-Benjamin Rs. Choi H. Macpinlac HA et al. We should desist using RECIST, at tests in GIST. *J clin Oncol* 2007; 25:1760-1764
- 12.-Blanke CD. Long -term from a randomized phase II trial of standard versus higher dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing KIT. *J Clin Oncol* 2006; 26:620-625
- 13.- Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, et al. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7:705-712.
- 14.- Bucher P, Egger JF, Gervaz P, et al. An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32:310-314.
- 15.- Emory T, Sobin L, Lukes L, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol*. 1999; 23:82-87.

- 16.- Corless C, Fletcher J, Heinrich M. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22:318–325.
- 17.- Kitano S, Shiraishi N. Minimally invasive surgery for gastric tumors. *Surg Clin N Am.*2005; 85:151–164.
- 18.- Nguyen SQ, Divino CM, Wang JL, et al. Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc.* 2006; 20:713–716.
- 19.- Yano H, Kimura Y, Iwazawa T, et al. Hand-assisted laparoscopic surgery for a large gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Gastric Cancer.* 2005;8:186–192.
- 20.- Tagaya N, Hikami H, Kogure H, et al. Laparoscopic intragastric staple resection of gastric submucosal tumors located near the esophagogastric junction. *Surg Endosc.* 2001; 16:177–179.
- 21.- Walsh RM, Ponsky J, Brody F, et al. Combined endoscopic/ laparoscopic intragastric resection of gastric stromal tumors. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:386–392.
- 22.- Pitsinis V, Khan AZ, Cranshaw I, et al. Single center experience of laparoscopic versus open resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:606–608.
- 23.- Matthews BD, Walsh RM, Kercher KW, et al. Laparoscopic vs open resection of gastric stromal tumors. *Surg Endosc.* 2002;16:803–807.
- 24.- Nakamori M, Iwahashi M, Nakamura M, et al. Laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Am J Surg.* 2008;196:425–429.
- 25.- Sexton JA, Pierce RA, Halpin VJ, et al. Laparoscopic gastric resection for gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc.* 2008;22: 2583–2587.
- 26.- Tabrizian P, Nguyen SQ, Divino CM. Laparoscopic management and longterm outcomes of gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg.* 2009;208:80–86.
- 27.- Ye YJ, Gao ZD, Poston GJ, Wang S. Diagnosis and multi-disciplinary management of hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors (GIST). *European Journal of Surgical Oncology* 2009;35(8):787–92.
- 28.- Perez EA, Gutierrez JC, Jin X, Lee DJ, Rocha-Lima C, Livingstone AS, et al. Surgical outcomes of gastrointestinal sarcoma including gastrointestinal stromal tumors: a population-based examination. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2007;11(1):114–25.
- 29.- Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinic pathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *American Journal of Surgical Pathology* 2006;30(4):477–89.

- 30.- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *American Journal of Surgical Pathology* 2005;29(1):52–68.
- 31.- Sihto H, Franssila K, Tanner M, Vasama-Nolvi C, Sarlomo-Rikala M, Nupponen NN, et al. Platelet-derived growth factor receptor family mutations in gastrointestinal Stromal tumors. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2006;41(7):805–11.
- 32.- McWhinney SR, Pasini B, Stratakis CA. Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations. *New England Journal of Medicine* 2007; 357(10):1054–6.
- 33.- Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(Suppl. 2):S1–29.
- 34.- Giuly JA, Picand R, Giuly D, Monges B, Nguyen-Cat R. Von Recklinghausen disease and gastrointestinal stromal tumors. *American Journal of Surgery* 2003;185(1):86–7.
- 35.- Agaimy A, Wunsch PH, Sobin LH, Lasota J, Miettinen M. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2006;23(2):120–9.
- 36.- Liu YJ, Yang Z, Hao LS, Xia L, Jia QB, Wu XT. Synchronous incidental gastrointestinal stromal and epithelial malignant tumors. *World Journal of Gastroenterology* 2009;15(16):2027–31.
- 37.- Ponti G, Luppi G, Martorana D, Rossi G, Losi L, Bertolini F, et al. Gastrointestinal stromal tumor and other primary metachronous or synchronous neoplasms as a suspicion criterion for syndromic setting. *Oncology Reports* 2010;23(2):437–44.
- 38.- Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumors: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373(9669):1097–104.
- 39.- Gastrointestinal stromal tumor. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC cancer staging manual*. New York: Springer- Verlag, 2010. 648
- 40.- Maeyama H, Hidaka E, Ota H, et al. Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology* 2001; 120:120-215
- 41.-Shinomura Y, Kinoshita K, Tsutsui S, Hirota S. Pathophysiology, diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrenterol* 2005; 40:775-780
- 42.-Carboni F, Carlini M, Scarddamaglia F, et al. Gastrointestinal stromal tumors of de stomach: a ten year surgical experience. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22: 379-384
- 43.-Langer C, Gunawan B, Schler P, et al. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003; 90:332-339

- 44.- Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, et al. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001; 136:383-389
- 45.-Lasota J, Jasinski M, Srolomo Rikala M, Miettinen M. Mutations in exón 11 of c-kit occurs preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and does not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 1999; 154:53-60
- 46.-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; 2:561-566
- 47.-Heinrich MC, Griffith Dj,, Druker Bj, et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000; 96: 925-932
- 48.-Joensuu H. Roberts PJ, SarlomoRikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med.* 2001; 344:1052-1056
- 49.-Van Oosternom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-1423
- 50.-Zatcberg JR, Verveij J Casali PG et al, Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors crossing over to a daily imatinib dose of 800mg after progression on 400mgs. *Eur J Cancer* 2005; 41:1751-1757
- 51.-Rankin C Von Mehren M, Blanke C, et al. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST: Phase III Sarcoma Group Study s0033. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:815a
- 52.-Verweij J, Casali PG, Zalberg J et al. Progression free survival in gastrointestinal stromal tumors with high dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004; 264:1127-1134