



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

“DR. EDUARDO LICEAGA”

**CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS, HISTOLÓGICAS E
INMUNOHISTOQUÍMICAS DE LOS TUMORES DEL ESTROMA
GASTROINTESTINAL EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA” DE ENERO 2008 A DICIEMBRE 2013.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. LUISA CRUZ OLIVERA

ASESOR DE TESIS:

DRA. MA. ESTHER GUTIERREZ DÍAZ CEBALLOS

MÉXICO, DF. JULIO DEL 2015



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS.

DR. LINO E. CARDIEL MARMOLEJO

Director de Enseñanza

DR. MARCO ANTONIO DURÁN PADILLA

Jefe del servicio de Patología del Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga”

DRA. MA. ESTHER GUTIERREZ DIAZ CEBALLOS

Médico adscrito a la unidad de anatomía patológica del Hospital General de México,
“Dr. Eduardo Liceaga”.
Tutor de Tesis

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS: Que significa todo en mi vida. Por las virtudes y el amor que ha puesto en mi camino, y que ha decidido darme más de lo que esperaba.

A MI ESPOSO: Que más que eso, ha sabido ser mi mejor amigo y el pilar esencial de mi vida. Te agradezco la paciencia infinita en estos años de formación, toda la ayuda que me has brindado, tu apoyo incondicional en todos los aspectos de mi vida y la felicidad infinita que he vivido a tu lado. Gracias por tanto amor.

A MI MADRE: Que es mi inspiración para seguir adelante en mis momentos de debilidad, mi estímulo más grande por ser alguien en la vida, seguir luchando y superándome profesionalmente. Gracias por estar a mi lado y al pendiente de mi a pesar de las distancias.

A MI PADRE: Que aunque no se encuentra físicamente conmigo, porque dios así lo decidió, puedo seguir sintiendo su amor, su apoyo incondicional y sus cuidados. Te dedico todos mis esfuerzos.

A MIS HERMANOS: Por impulsarme a ser mejor cada día.

A TODOS MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DE RESIDENCIA: Que han sido una parte muy importante en mi vida y formación académica. Se los agradezco infinitamente.

A MIS PROFESORES: Gracias por cada día de aprendizaje y motivación, por su compromiso, ejemplo y disposición constante. Agradezco a la Dra. María Esther Gutiérrez Díaz Ceballos, quién trabajó junto conmigo en la realización de este trabajo de tesis.

A todas las personas que han colaborado de alguna manera en mi vida y desarrollo profesional.

ÍNDICE.

I. Introducción	5
II. Marco teórico	6
III. Antecedentes	38
IV. Planteamiento del problema	40
V. Justificación	41
VI. Objetivos	42
VII. Diseño metodológico	43
VIII. Descripción de variables	46
IX. Cronograma de actividades	50
X. Resultados	51
XI. Discusión de resultados	60
XII. Conclusiones	63
XIII. Referencias bibliográficas	65
XIV. Anexos	71

I. INTRODUCCIÓN.

Los tumores del estroma gastrointestinal o el acrónimo GIST por sus iniciales en inglés (*Gastrointestinal Stromal Tumors*) son una entidad patológica relativamente nueva. Antiguamente, debido a que era una entidad desconocida, fueron catalogados de manera equivocada entre otros tumores, tales como neurofibromas, leiomiomas o leiomiomas. Los GIST son un subgrupo de sarcomas de tejidos blandos originados en las células intersticiales de Cajal de la pared del intestino. ⁽¹⁾ La Organización Mundial de la Salud ha tipificado cerca de 50 variedades de sarcomas de tejidos blandos, de acuerdo a su origen y patrón de diferenciación. ⁽²⁾

Los tumores GIST son el tipo más frecuente de tumores mesenquimatosos del tubo digestivo, pero representan únicamente entre el 1 y 3% de las neoplasias malignas gastrointestinales ⁽³⁾ y el 5% de todos los sarcomas de tejidos blandos. Se considera que la incidencia es de 10-20 casos/millón de personas, ⁽⁷⁾ de los cuales 20-30 % de los casos son malignos. ^(8,9)

En relación a la edad de presentación, son más frecuentes en mayores de 40 años, con una media de 55-65 años. Son raros en menores de 40 años y excepcionales en los niños. Su incidencia es igual en ambos sexos ⁽¹⁰⁾.

Los GISTs, ocurren más frecuentemente en el estómago (60-70%), seguidos del intestino delgado (30%), pero también pueden estar presentes en otros sitios del tracto gastrointestinal tubular, incluyendo el esófago, colon, recto ⁽¹¹⁾ y el ano ⁽¹²⁾. En el recto representan aproximadamente el 5% de todos los GISTs. ⁽¹¹⁾

Con el advenimiento de los métodos inmunohistoquímicos se ha logrado caracterizar a los tumores GIST por su expresión al receptor de tirosina kinasa KIT (CD117). El c-kit es un proto-oncogenen que codifica al KIT, una glicoproteína que funciona como receptor de tipo III, transmembrana, de la kinasa de tirosina, que una vez activado produce una cascada de señales intracelulares que regulan la proliferación y diferenciación celular. ⁽⁶⁾

En el presente, los tumores GIST han llamado la atención de inmunólogos, genetistas, cirujanos generales, oncólogos, gastroenterólogos y patólogos, debido a que su origen, línea de diferenciación y comportamiento molecular nos han permitido entender la génesis de ésta y otras neoplasias, así como establecer una modalidad terapéutica racional e innovadora, altamente específica que se ha nombrado terapia blanco molecular.

II. MARCO TEÓRICO.

Desde las primeras descripciones de Golden y Stout, ⁽¹³⁾ este grupo de lesiones mesenquimales se consideraron de origen muscular y recibieron nombres como leiomioma, leiomioma celular, leiomioma epiteliode, leiomioblastoma, leiomioma bizarro y leiomiosarcoma.

En relación a los tumores estromales de la pared gástrica, inicialmente se pensaba que se originaban del músculo liso, dado que a menudo se presentaban en una localización intramural y en íntima asociación con el músculo liso normal, presentando histológicamente un componente prominente de células fusiformes. ⁽¹⁴⁾ A pesar de estas presunciones, estas neoplasias mostraban características al microscopio óptico (M.O.) y microscopio electrónico (M.E) que no eran comúnmente observadas en los leiomiomas y leiomiosarcomas originados en otros sitios. ⁽¹⁵⁾ Debido a dichas diferencias morfológicas, algunos autores sugirieron que los tumores estromales gástricos podrían originarse de otras células mesenquimáticas. ⁽¹⁶⁾

Los GISTs fueron originariamente reconocidos en 1960 por Martin y col. ⁽¹⁷⁾ como una entidad clínico-patológica y un tipo distintivo de neoplasia estromal gástrica. Dos años más tarde Arthur Purdy Stout, ⁽¹⁸⁾ acuñó el término leiomioblastoma, interpretando al mismo como una variante peculiar o bizarra de tumor del músculo liso. Aparentemente, en un intento de designar a estos tumores en una forma no comprometida o evasiva, Stout ⁽¹⁸⁾ evitó otorgarles una connotación totalmente benigna o maligna y propuso tal designación.

Martín y Stout sospecharon , entonces, que estos tumores eran de origen miogénico. Posteriormente, en la clasificación de tumores de partes blandas, propuesta por la OMS, se los incluyó bajo la denominación de leiomiomas epitelioides. ⁽¹⁶⁾

El término GIST se debe a Mazur y Clark, que en 1983 lo usaron para referirse a un grupo distinto de sarcomas gastrointestinales, que eran difíciles de diferenciar, acuñaron el término tumor estromal gastrointestinal y sugirieron que podían originarse del sistema nervioso mientérico. ⁽⁴⁾

Hubo, además, algunos casos con evidencias de diferenciación neural, y fue introducido el término "tumor autonómico gastrointestinal" (GANT).

Kindblom y col., sugirieron que estas neoplasias presentan un inmunofenotipo similar a células intersticiales de Cajal (células marcapasos del tracto gastrointestinal) ⁽¹⁵⁾

Un año más tarde, Schaldenbrand y Appelman ⁽⁵⁾ utilizaron el término de "tumor estromal" para referirse a un grupo de neoplasias mesenquimatosas del tracto gastrointestinal con diferenciación neural o muscular.

A fines de la década del 80, algunos estudios han reportado evidencias de una diferenciación neural en algunos casos de GISTs, siendo introducido el término "tumor autonómico gastrointestinal" (Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumours – GANT-), los cuales fueron previamente reconocidos por Herrera y cols. como "plexosarcomas" ⁽¹⁹⁾

Walker y Dvorak ⁽²³⁾ introdujeron el término "tumor del sistema nervioso autónomo gastrointestinal" (GANT) debido a determinados hallazgos al examen con microscopía electrónica, tales como, diferenciación axonal y presencia de gránulos electrodensos. ⁽²⁰⁾

De tal forma, se denominan GANT a aquellas neoplasias gastrointestinales que ultra estructuralmente demuestran características de sistema nervioso autónomo, recapitulando la morfología de los plexos neurales entéricos. ⁽²⁰⁾

El término tumor estromal gastrointestinal ha ganado amplia aceptación en la literatura, enfatizando su origen enigmático, dado que la mayoría de estas lesiones no muestra una diferenciación muscular o neuronal convincente, ⁽¹⁸⁾ revelando un perfil inmunofenotípico variable. Es así que en la actualidad, la designación de GISTs excluiría a los leiomiomas y leiomiosarcomas clásicos, como así también a schwannomas y neurofibromas.

Los tumores del estroma constituyen la mayoría las neoplasias primarias no epiteliales del estómago. Éstos son miembros de una familia más grande que puede también comprometer el intestino delgado, otras porciones del tubo digestivo, omento, mesenterio, retroperitoneo y otros sitios (tales como pleura), los cuales se designan colectivamente como GIST. ⁽⁹⁾

Los GIST muestran una notable variabilidad en las rutas de diferenciación. Por muchos años, todos se consideraron básicamente de naturaleza de músculo liso, los muchos estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales que se han llevado a cabo por numerosos autores en épocas recientes, han demostrado un cuadro mucho más complejo. Actualmente se dividen en cuatro categorías principales en base a sus características fenotípicas.

1.- Tumores que muestran diferenciación hacia células de músculo liso que se evidencia inmunohistoquímicamente por la expresión de actina de músculo liso, desmina, calponina, caldesmón, y ultraestructuralmente por la presencia de vesículas picnóticas y microfilamentos citoplásmicos.

Estos tumores constituyen la categoría más grande. Teóricamente se pueden originar de la muscular propia, muscular de la mucosa o células de músculo liso relacionadas con los vasos.

2.- Tumores que muestran diferenciación aparentemente de tipo neural, principalmente determinados por la presencia en el examen ultraestructural de características de tipo neural, tales como procesos citoplasmáticos largos parecidos a axones, unidos por neurotúbulos y gránulos de tipo secretor con núcleo denso.

Éstas características se han comparado con aquellas células de tipo neural en el plexo autónomo mientérico y los tumores se han designado consecuentemente tumores gastrointestinales del plexo nervioso autónomo (GANT).

Significativamente el soporte inmunohistoquímico es pobre, en el sentido que los marcadores neurales, neuroendócrinos, tales como neurofilamentos, cromogranina y sinaptofisina, generalmente están ausentes, y los únicos marcadores consistentes en esta categoría han sido los menos específicos: enolasa neuronal específica, Leu-7 y proteína S-100.

Estos tumores constituyen la segunda gran categoría. Como un grupo, los tumores GANT, demuestran características ultraestructurales consistentes con derivación de tipo neural, más que con derivación de tipo schwanniana, mientras a nivel histoquímico las características están más acordes con una línea schwanniana/ glial cerebral o periférica, tal como la proteína S-100 y la proteína ácido glial fibrilar.

3.- Tumores que muestran diferenciación dual hacia elementos de músculo liso y neural definidos de acuerdo a los criterios previamente descritos. Esta es la familia menos común.

4.- Tumores que carecen de diferenciación hacia cualquiera de los tipos celulares, aún después de pruebas inmunohistoquímicas y ultra estructurales. Algunos autores utilizan el término GIST restringido a este grupo particular. Un alto porcentaje de tumores en esta categoría muestra inmunoreactividad para CD34.

EPIDEMIOLOGÍA.

Su incidencia es de 10-20 casos por millón de habitantes. Teniendo una prevalencia mayor, debido el curso clínico largo de la enfermedad (10-15 años) ⁽³⁶⁾.

La incidencia máxima es entre la 4.^a y 6.^a décadas, siendo la distribución por géneros semejante. Aunque estudios recientes sugieren una incidencia algo superior en varones. En los Estados Unidos de Norteamérica, se estima una prevalencia aproximada de 15-20 casos por millón, pero esta cifra ha ido incrementando en la medida que la inmunohistoquímica ha facilitado su diagnóstico, y los patólogos tienen presentes estos tumores.

Debido a su prevalencia, al menos con las cifras con las que hoy contamos, el GIST debe ser considerado todavía un tumor raro: los estándares aceptados consideran que una enfermedad es rara cuando la prevalencia es menor de un caso por 2,000 personas. Para el caso de los tumores, los indicadores señalan como rara una neoplasia que se presenta en menos de 3 por cada 100,000 individuos. ⁽²⁰⁾

Ha sido complejo determinar la incidencia de los GIST, porque aún se desconoce; sin embargo, todos los reportes coinciden en que los datos actuales están por debajo de las cifras reales. En la década de los ochenta se estimaba que en los Estados Unidos podría haber 150 nuevos casos al año, pero en la presente década se ha considerado que podrían ser hasta 10,000 nuevos casos los reportados anualmente.

Es prudente juzgar que la frecuencia actualmente está aún subestimada, en tanto no se les tome en cuenta para la confirmación inmunohistoquímica, recurso que solamente se encuentra a nuestro alcance en los grandes centros hospitalarios.

Deben diferenciarse los casos de GIST esporádico de aquéllos de presentación familiar, en los que se ha identificado una relación genética que se expresa con patrón autosómico dominante.

Entre éstos, hay tumores GIST genéticos que se presentan de manera aislada, como los que reportamos, o bien, los que se manifiestan asociados con otras neoplasias simultáneas. Raramente los GIST forman parte de un síndrome tumoral, como la triada de Carney (GIST gástrico, paraganglioma y condroma pulmonar) o la neurofibromatosis tipo 1.⁽¹⁹⁾

Cerca del 5% de los casos de GIST ocurren en pacientes con enfermedad de Recklinghausen, la mayoría de ellos localizados en el intestino delgado.

PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Clínicamente la mayoría de los GIST ocurren en adultos, pero se han descrito en niños y recién nacidos.⁽³²⁾ Cerca del 60% de los GIST ocurre en el estómago, siendo los síntomas más comunes dolor abdominal y melena.

En cuanto a su localización, la mayor incidencia de estos tumores se produce en el estómago (60-70%), seguido del intestino delgado (20-30%), el esófago (<5%) y en otras localizaciones extragastrointestinales (<5%) como el mesenterio, el omento, retroperitoneo e incluso la pared vesical y la vesícula biliar.⁽³⁸⁾

En términos de localización específica, la mayoría de los tumores GIST del estómago clínicamente aparentes se localizan en la parte media (40%), seguidos del antro (25%). Aunque el 20% ocurre cerca del píloro, la obstrucción es rara.

Aproximadamente el 60% son submucosos y crecen hacia el lumen, donde hacen una delicada proyección, puede haber ulceración central (más frecuente en los malignos) y pueden penetrar profundamente dentro de la masa tumoral y provocar hematemesis.

Un nido central de contorno delicado y bien definido resultan en una apariencia radiográfica altamente característica. Aproximadamente 30% de los tumores son subserosos y 10% intramurales.

Los datos clínicos obtenidos, revelan que se trata de una patología difícil de identificar debido a lo vago de los síntomas, y al complicado acceso endoscópico al yeyuno e íleon. Aproximadamente un 30% de los GIST son clínicamente malignos.

En función de su localización la epidemiología y clínica puede variar:

Localización gástrica. La mayoría de los pacientes tienen entre 63 y 70 años. Sin embargo, también podemos encontrar GIST en niños (<1%) y menos de un 10% son diagnosticados en pacientes menores de 40 años. Se estima que entre un 20-25% de GIST gástricos tienen un comportamiento maligno.

Suelen manifestarse con un dolor vago en el abdomen superior (50-70%) y hemorragias gastrointestinales (20-50%).

El tamaño de los tumores puede variar de pequeños nódulos de unos pocos cm. a más de 40 cm.; presentando de media un diámetro de 6-8cm. si bien, se ha observado que en intervenciones por otras patologías se han hallado más de un 10% de GIST gástricos incidentales de pequeño tamaño y sin clínica. ⁽⁴⁰⁾

Los GIST de localización en intestino delgado envuelven el yeyuno y el íleon, constituyendo aproximadamente el 30% de todos los GISTs con localización específica. Los GIST de localización intestinal, por lo general tienen un comportamiento más agresivo en comparación a los GIST de localización gástrica. Aproximadamente entre un 4-5% de los tumores se localizan en la región duodenal; algunos de los cuales pueden envolver el páncreas y simular clínicamente un tumor pancreático. ⁽⁴¹⁾

Los GISTs del intestino delgado ocurren en adultos con una media de 59 años, siendo extremadamente raros en niños. El tamaño tumoral puede variar entre diminutos nódulos y tumores mayores de 20 cm. que se extienden por todo el abdomen y pueden presentar sangrado, obstrucción, dolor o perforación como principales síntomas. ⁽⁴²⁾

GIST de localización esofágica no son frecuentes (<2%). Son en una proporción 3:1 más frecuentes los leiomiomas. Presentan como síntoma más común la disfagia, pero a menudo constituyen masas mediastínicas asintomáticas; se suelen localizar, en la mayoría de los casos, en la porción distal del esófago. ⁽⁴³⁾

GIST de localización colon Tienen una frecuencia entre el 1-2% de todos los GISTs, como el resto de GIST ocurren en adultos. Pueden presentar tenesmo, dolor local, estreñimiento, fiebre de origen desconocido y hemorragias digestivas bajas como síntomas principales. ⁽⁴⁴⁾

GIST de localización rectal Son aproximadamente un 4% del total de GISTs, en su mayoría correspondiéndose con tumores pequeños que se localizan durante una revisión prostática. Los tumores grandes presentan sintomatología de obstrucción rectal, sangrado o ambos. ⁽⁴⁵⁾

Localización extragastrointestinal (EGIST) La frecuencia de estos tumores es muy baja, sin superar el 5% de todos los GISTs. Como ocurre con otras neoplasias de partes blandas, los EGIST probablemente se originan en células muy inmaduras pluripotenciales, que, en este caso, seguirían una línea de diferenciación hacia células c-KIT+ / tipo célula intersticial de Cajal. Se presentan en adultos, en epiplón o mesenterio y, menos frecuentemente en retroperitoneo. ⁽⁴⁷⁾

Generalmente tienen gran tamaño (>10 cm. de diámetro) cuando se diagnostican y con frecuencia (50%) siguen un curso agresivo con recidivas o metástasis. ^(47, 48) Se han sugerido como criterios predictivos de evolución la densidad celular, el índice mitótico y la existencia de necrosis.

El pronóstico clínico de estos tumores presenta cierta asociación con la distribución anatómica (independiente del tamaño, del número de mitosis y de la edad del paciente) con una tendencia a ser de mayor malignidad los localizados en intestino delgado y más benignos los esofágico.

Cuando progresan tienden a hacerlo en la cavidad peritoneal en forma de múltiples metástasis hepáticas y con menor frecuencia en huesos. Los signos de malignidad más evidentes son la presencia de metástasis o la invasión de órganos vecinos.

El tamaño de los GIST es muy variable con tumores comprendidos entre los 2 a 30 cm. y entre un 60-70% se presentan como una masa circunscrita y pseudo-encapsulada, pudiendo dar síntomas consecuencia del efecto masa como son la anemia o el sangrado por ulceración de la mucosa en función de su localización anatómica. ⁽³⁹⁾

Una de las modalidades de presentación clínica más temidas es la perforación, debido a las consecuencias sépticas por contaminación bacteriológica y diseminación oncológica al peritoneo. Debido a su sitio de origen, en algunas ocasiones los tumores son tan grandes que se perforan antes de obstruir el sitio de origen.

CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS.

El aspecto macroscópico depende del tamaño, que oscila entre 1 y 32 cm, aunque la mayoría tienen más de 2 cm, tienden a estar bien circunscritos y tienen una apariencia lisa o lobulada. Aparecen como nódulos serosos, intramurales o submucosos. Los grandes suelen mostrar un crecimiento exofítico, hacia la luz, con ulceración (20-30% casos) o no de la mucosa. También pueden protruir hacia la serosa con gran componente extraparietal, lo que enmascara su origen digestivo en las técnicas de imagen. ⁽³⁵⁾

Al corte, son tumores bien delimitados, no encapsulados, lobulados, blanquecinos. En algunas ocasiones, sobre todo los más agresivos, suelen mostrar áreas fibrohistiocitarias, de hemorragia, necrosis, o quistificación.

Los tumores del estroma gastrointestinal pueden presentarse como nódulos en la serosa, submucosa o intramurales que se diagnostican incidentalmente durante una cirugía abdominal o por endoscopia. Algunos de estos tumores pueden ulcerarse (generalmente los de variedad epitelioide); también pueden protruir intraluminalmente o hacia la serosa. Si se encuentran intraluminales, la ulceración de estos ocurre en un 20-30% de los casos. Puede existir infiltración por extensión directa, generalmente es en los gástricos hacia el hígado o páncreas.

Los GIST son de consistencia suave a ligeramente firme, de coloración gris-blanquecina, a menudo con focos de hemorragia. Los tumores de gran tamaño pueden presentar hemorragia masiva, necrosis y formaciones quísticas, dejando sólo un anillo hacia la periferia de tejido variable, los tumores malignos forman complejas masas quísticas multinodulares.

CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS.

Desde el punto de vista microscópico, presentan tres patrones de crecimiento: ⁽³⁷⁾ expansivo, pseudoexpansivo e infiltrante. El expansivo en la muscular de la mucosa, muscular propia o serosa. El pseudoexpansivo favorece la aparición de nódulos satélite a distancia de la tumoración, lo cual dificulta la cirugía. El infiltrante, con crecimiento insidioso entre las células del meso o las fibras musculares. Este tipo de crecimiento se ha asociado a mayor agresividad, preferentemente en tumores rectales y colónicos.

Los tumores GIST histológicamente semejan tumores de músculo liso, con células fusiformes, que muestran una gran variedad de patrones histológicos. Algunos, incluyendo los más pequeños, son ricos en colágena y son paucicelulares. También es frecuente el patrón con vacuolización perinuclear. Otros tumores con moderada celularidad y palizadas nucleares focales semejan tumores de la vaina nerviosa.

Histológicamente se distinguen tres patrones arquitecturales: fusiforme (70%) (Fig 1-A), epitelioide (20%) (Figura 1-B), y mixto (10%). (Fig. 1-C).

GIST con diferenciación fusocelular se caracterizan por estar constituidos por células elongadas, uniformes, dispuestas en fascículos cortos, paralelos u ondulados. Dichas células poseen citoplasma pálido, eosinófilo, semejando células musculares lisas. Con aspecto fibrilar y márgenes citoplasmáticos imprecisos adoptando aspecto sincitial. El núcleo oval, elongado, tiene cromatina laxa y nucleolo poco prominente, siendo frecuentes las vacuolas paranucleares. Muestran cierta tendencia a la formación de empalizadas nucleares que pueden confundirse con cuerpos de Verocay característicos de los schwannomas. El componente estrómicó varía, siendo generalmente escaso y combinando áreas hialinas y focos mixoides. La vascularización capilar es fina. Hay frecuentes hemorragias intersticiales así como focos de infiltración linfocitaria polinuclear. Pueden observarse signos de reabsorción con transformación quística, en los tumores de gran tamaño.

Los GIST con diferenciación epitelióide tienen células con un aspecto poligonal y citoplasma acidófilo bien definido. Mantienen una disposición homogénea, uniforme con núcleos redondos u ovals de cromatina laxa.

Pueden incluso adoptar una disposición lobulada o en nidos que recuerdan a los tumores epiteliales. Carecen de secreción citoplasmática pero con frecuencia poseen vacuolas envueltas en densificación protoplasmática acidófila a modo de ribete. La apariencia epitelióide, que fue base de las primeras descripciones del término leiomioblastoma, ofrece una falsa apariencia de mayor malignidad por cuanto su polimorfismo es superior a la variante fusocelular.

Por último, en los GIST con variante mixta se combinan áreas epitelioides y fusocelulares, incluso se encuentran células de transición que progresivamente van adoptando una apariencia epitelióide a partir de formas fusiformes o viceversa. Básicamente carece de significado pronóstico y biológicamente su comportamiento es semejante a los tipos puros.

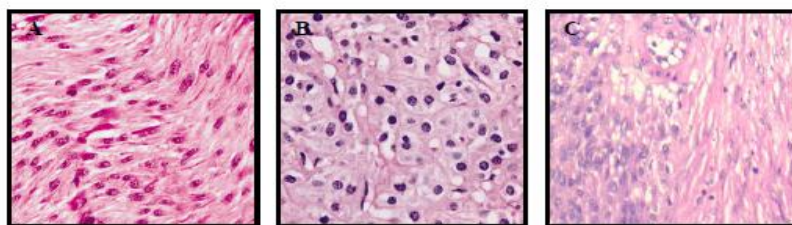


Figura 1: Ejemplos de histología fusiforme (A), epitelióide (B) y mixta (C).

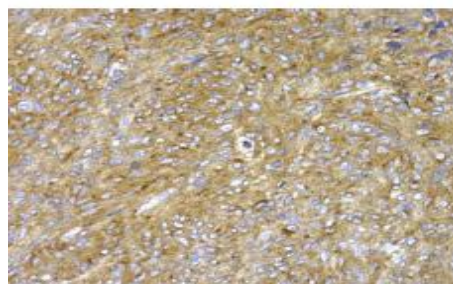
En raras ocasiones también podemos hablar de **otras variantes** por ejemplo con presencia de fibras hialinas de tipo esquenoide en bandas gruesas fragmentadas en sus extremos y en agregados homogéneos o pseudofibrilares que suelen ser más frecuentes en los tumores intestinales y que son PAS+. No deben confundirse con tumores nerviosos de tipo schwanniano en donde también aparecen. Algunos casos presentan estroma mixoide más abundante y pseudomucinoso, que cuando corresponden a tipos epitelioides pueden ser motivo de confusión con carcinomas.

Se han descrito además variantes anaplásicas semejantes a leiomiosarcomas provistas de un fuerte pleomorfismo, necrosis y hemorragias. Éstas suelen corresponder con un número elevado de mitosis y por ello son de peor pronóstico clínico.

La hialinización perivascular puede acompañarse de cambios mixoides. El patrón epitelioides se presente en aproximadamente un tercio de los tumores, esto anteriormente correspondía a los tumores designados como leiomioblastomas o leiomiosarcomas epitelioides. Algunos de los tumores muestran moderado pleomorfismo. El marcado pleomorfismo es poco frecuente.

PANEL DE INMUNOHISTOQUÍMICA.

La mayoría de los GIST son positivos para KIT (CD 117), el cual se observa en la membrana, difusamente en el citoplasma o con patrón perinuclear acentuado. Aproximadamente el 70-80% son positivos para CD34 los cuales se muestran positivamente en la membrana celular. 30-40% son positivos focalmente o difusamente para actina de musculo liso y menos del 5% para desmina y proteína S-100, siendo débilmente para éste último marcador. ^(24,28)



El principal criterio histológico para incluir un GIST dentro de esta particular categoría es su positividad frente al **c-KIT (CD 117)** (DAKO). Esta positividad tiene que ser intensa, citoplasmática y membranosa, aunque se admite que algunos tumores expresan la positividad en forma de manchas con acúmulos perigolgianos coexistiendo con una tinción citoplásmica más débil y difusa. En uno u otro caso, la tinción alcanza al 90%-100% de las células tumorales.

Sin embargo, existen casos en que la tinción es más débil (como es el caso de los GISTs epitelioides) o sólo membranosa además de tener una distribución más irregular de células positivas (20%-30%). Estos casos pueden ser motivo de confusión y deben ser evaluados de modo riguroso.

Por ello, es importante que la técnica sea siempre la misma utilizando un anticuerpo y una dilución constantes y empleando control externo y control interno. Los mastocitos intratumorales son un buen control interno positivo.

La mayoría de los autores refieren una positividad constante en los tumores GIST aunque otros como Medeiros admiten que probablemente pueda existir un pequeño número de tumores negativos (5%), no siendo, por tanto, un requisito imprescindible la positividad para c-KIT para diagnosticar un GIST.

Además de que puedan existir GIST con ausencia de mutaciones y/o de sobreexpresión de c-KIT, una negatividad inmunohistoquímica para c-KIT puede obedecer a otros motivos, como escasez de representación tumoral en biopsias endoscópicas y en tumores con distribución irregular de la oncoproteína, pérdida de antigenicidad por manipulación inadecuada de la muestra o defecto en el procesamiento técnico o alteraciones postratamiento.

Además, algunos tumores GIST pueden mostrar una positividad no difusa sino limitada a un escaso porcentaje de células tumorales (5-20%), lo cual puede justificar algunos casos inmunohistoquímicamente negativos.

Como la mayoría de tinciones se efectúan en cortes procedentes de tumores incluidos en parafina se deben tener en cuenta algunas circunstancias que pueden alterar el resultado dando lugar a un falso negativo o la negatividad real del marcador:

1. Mala fijación del tumor con formol. Excesivo calor en la elaboración del bloque de parafina. Prolongado almacenamiento de cortes de parafina.
2. Biopsias endoscópicas de tamaño pequeño en que el tejido es muy limitado y se produce difusión de la inmunotinción o mala distribución del anticuerpo.
3. Negatividad real debida a que se han producido mutaciones génicas que bloqueen la expresión de la proteína.
4. Negatividad real por falta de la mutación del gen *c-KIT* pero con la mutación de otra tirosina quinasa relacionada con el receptor KIT como el receptor del derivado del factor plaquetario alfa (*PDGFR α*).

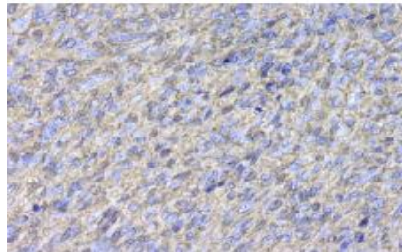
En los casos dudosos en que el tumor es compatible con un GIST aunque no exprese la proteína debe hacerse un estudio mutacional con técnicas de biología molecular que de alguna forma confirmaría el diagnóstico de GIST, especialmente en los casos c-KIT negativos.

Los GIST tienen un inmunofenotipo característico más allá de la positividad para c-KIT, pudiendo ofrecer mayores garantías en el diagnóstico de GIST.

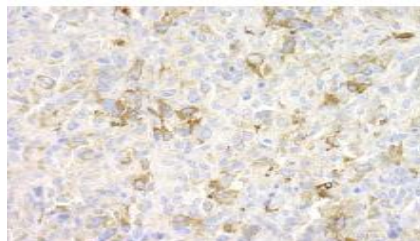
- BCL-2 (80%): protooncogen localizado en la membrana del retículo endoplasmático, en la envoltura nuclear y en otras membranas de las mitocondrias. La función de la proteína es evitar la apoptosis; por lo que en neoplasias su sobreexpresión evita la muerte celular.
- CD34 (60-70%): es un antígeno de células precursoras del sistema hematopoyético cuya detección a través de la inmunohistoquímica puede ser útil para identificar células leucémicas y tumores vasculares, pero igualmente ha servido para precisar el diagnóstico de numerosos tumores de partes blandas con apariencia fusocelular.

El CD34 es una glicoproteína transmembranosa monomérica con una masa molecular de proximadamente 115 kDa, localizada en 1q32; inicialmente se detectó en las células linfohematopoyéticas, precursoras de la serie mieloide y presentes en la médula ósea, este antígeno se observa también en el endotelio vascular, en las células dendríticas de la dermis superficial, en el endoneuro, en subpoblaciones de fibroblastos y en diversos tumores de partes blandas como sarcoma de Kaposi, 50% de angiosarcomas, dermatofibrosarcoma protuberans, GIST, lipomas atípicos y fusocelulares y tumor fibroso solitario. El tipo de marcaje es similar al del c-KIT.

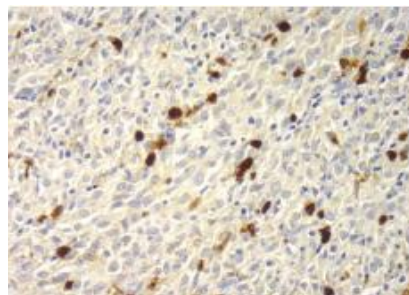
El CD34 es positivo en el 60-70% de los GIST, mayormente en casos esofágicos y rectales (casi 90% de ellos), sin que haya diferencia de expresión entre benignos y malignos. Los GIST intestinales en general muestran la más baja positividad al CD34 (50%) ya sean benignos o malignos.



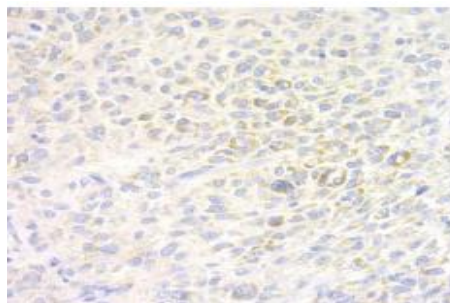
- Actina del músculo liso (AML) (30-40%): típicamente presente en las células musculares lisas ya sean neoplásicas o normales y en algunos miofibroblastos, localizado el gen en 10q22-q24. La expresión puede ser focal o global y suele ocurrir que los tumores AML positivos son CD34 negativos y al revés, sin embargo hay tumores que muestran un patrón mosaico. Se ha descrito que la positividad para AML en GIST puede ser estadísticamente favorable en el pronóstico de GIST gástricos y en intestino delgado.



- S-100 (10%): factor neuronal que diferencia a los GANT de los GIST, aunque su expresión es rara en GIST, cuando se da es más frecuente en la localización intestinal que en la gástrica. Proteína ácida ligada de Ca^{++} y Zn^{++} ; se encuentra tanto en el citoplasma como en el núcleo y se detecta en los melanocitos, células de Langerhans y de Schwann, glándulas ecrinas y apocrinas, nervios, músculos, células mioepiteliales, condrocitos y sus contrapartidas malignas. En base a un estudio de pocos casos, se ha descrito que la positividad de S100 es un factor pronóstico adverso en GIST gástricos pero no en intestinal.



- Desmina (5%): proteína de los filamentos intermedios típica de las células musculares lisas, esqueléticas y cardíacas, localizada en el cromosoma 2q. Raramente se expresa en GIST, en intestino delgado es muy poco frecuente (<1%) pero es habitual en los GIST epitelioides gástricos de manera focal. Se expresa en células musculares y en miofibroblastos. Este marcador es utilizado para tumores del músculo esquelético y liso. La positividad de desmina esta asociada con la negatividad a actina. Se ha observado que el tratamiento con Glivec puede inducir la positividad de este marcador en GIST.



Existen otros marcadores, que sin formar parte del panel básico de diagnóstico, pueden aportar información al diagnóstico histopatológico de los GIST:

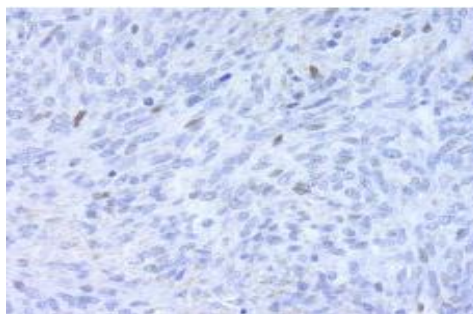
- **Vimentina:** es uno de los cinco mayores tipos de filamentos intermedios plasmáticos del citoesqueleto, estabilizando la arquitectura del citoplasma. El gen se localiza en la región 10p13. Característico tanto de células mesenquimales como los fibroblastos y células musculares lisas. Pero también se puede expresar en algunos tumores epiteliales o neurales.

- **Cromogranina:** la proteína se encuentra en 14q32, está relacionada con las catecolaminas para el almacenamiento de los gránulos neurosecretores.

Normalmente se encuentra en tumores neuroendocrinos como el feocromocitoma, adenoma de parótida, carcinoma medular de tiroides, cáncer de pulmón, tumores de las células de los islotes del páncreas y tumores glómicos. La positividad en GIST denota junto a la sinaptofisina una diferenciación neuroendocrina (GIST/ GANT).

- **Sinaptofisina:** es la mayor glicoproteína de membrana glicosilada que haya sido aislada de vesículas presinápticas neuronales. Normalmente se expresa en tumores neuroectodérmicos y neuroendocrinos.

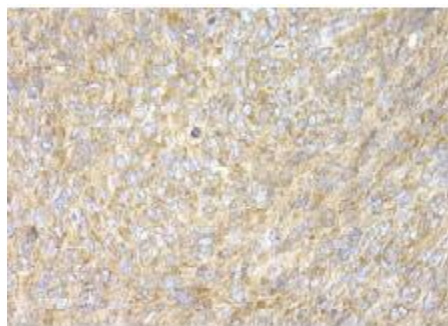
- **P53:** gen supresor de tumores representativo de muchas alteraciones genéticas en diferentes neoplasias.



El producto del gen es una proteína nuclear implicada en el control del ciclo celular, apoptosis y en el mantenimiento de la estabilidad genómica. La proteína mutada tiene una vida media mayor que la normal y es detectada por técnicas IHQ. Se encuentra sobreexpresada en muchos tumores, por la inactivación de p53, por la pérdida de un alelo o una mutación. Aunque hay muy pocos estudios al respecto, en ellos se puede relacionar que a mayor expresión de p53 mayor malignidad; sin embargo p53 no está aceptado como criterio único de malignidad.

Los datos de pronósticos no se basan en marcadores del ciclo celular como son la p53, MDM2, p16, cuya expresión es variable.

- PDGFR α : se expresa en los cuerpos ganglionares del plexo mientérico y en las células schwann pero no en las células intersticiales de Cajal, aunque quizás puede ser que se exprese en un nivel muy bajo y que no se pueda detectar por inmunohistoquímica. Existe un subgrupo de GIST que presenta mutaciones en PDGFR α ; el valor IHQ de este marcador todavía no está establecido en el caso de GIST; si bien parece expresarse con mayor frecuencia en GIST de variante epitelioide.



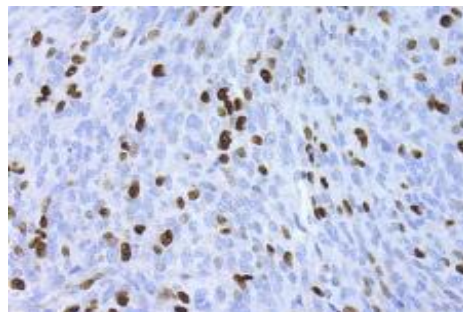
- PGP 9.5: La proteína producto del gen es conocida como ubiquitina carboxilterminal hidrolasa-1. Es una proteína citosólica 24,8 kDa que elimina las ubiquitinas de otras proteínas y las protege de la degradación por proteasas.

Es expresado fuertemente en neuronas de vertebrados y células neuroendocrinas, donde constituye entre un 1-5% del total de proteínas solubles. PGP 9.5 se expresa en adenomas de pituitaria, carcinoma medular de tiroides, tumores de células de los islotes pancreáticos, paraganglioma, neuroblastoma y tumor carcinoide.

● KI-67: Es una fosfoproteína nuclear (395Kda, 1q25-qter) de función desconocida pero seguramente está relacionada con la reorganización de la cromatina, determinando la actividad proliferativa celular. Se expresa en todas las células en cualquier fase del ciclo celular, excepto la fase G0 (fase quiescente de la célula), así que constituye un marcador del potencial de las células a la división mitótica, indicando el índice de proliferación celular. En el caso de GIST existe una muy buena correlación de la inmunohistoquímica para este marcador con el número de mitosis.

Se han propuesto varios estudios analizando el valor pronóstico del marcador de proliferación Ki67 53.

Aunque es un excelente marcador nuclear de las células en ciclo proliferativo, los estudios comparativos frente al índice mitótico por conteo en tinción con Hematoxilina-Eosina, no ofrecen resultados ventajosos, siendo superponibles entre sí por lo que puede ser un medio de confirmación en aquellos casos en que el recuento del índice mitótico presente dificultades.



● CD99: es una glicoproteína (32kD) de superficie celular implicada en el proceso de adhesión celular de las células T. El gen codifica un antígeno de superficie MIC2 localizado en la región pseudoautosomal (PAR) al final del brazo corto de la X y la Y. Es útil en leucemias de células T.

● MDM2: es una oncoproteína promotora de la supervivencia celular y progresión del ciclo celular por inhibición de p53. Su gen se localiza en 12q14.3q15. En los sarcomas MDM2 es aberrante, con una amplificación de éste la célula escapa del control de crecimiento por p53 y Rb.

Por otra parte cabría destacar que dentro de los GIST existen los llamados **GANT** (tumor gastrointestinal del sistema nervioso autónomo); los cuales presentan características ultraestructurales propias del sistema nervioso autónomo, como serían la presencia de gránulos de neurosecreción, uniones celulares rudimentarias, así como la presencia de filamentos intermedios. De hecho se observa positividad para marcadores neuroendocrinos en aquellos casos que son clasificados como GANT, caracterizados por expresar sinaptofisina, cromogranina y enolasa neuronal específica.

Los tumores GANT conforman un conjunto de neoplasias que incluyen tumores de variante fusocelular y/o epitelial y desde el punto de vista clínico patológico, la mayoría de los GANT presentan una evolución desfavorable. Actualmente los GIST y los GANT se consideran un mismo tumor, ya que los GANT también presentan mutaciones *c-KIT*, con la peculiaridad de que estos tumores expresan marcadores neuroendocrinos.

-Nuevos marcadores de GIST:

- Proteína quinasa C theta (PKC θ): es un efector “downstream” en la activación de la vía de c-KIT y se está sugiriendo como una posible diana inhibitoria. Es una molécula implicada en la activación de las células T, en la transducción de señales del músculo liso y en la diferenciación neuronal. La gran mayoría de los GIST (85%) son positivos para el marcador.
- DOG1: es un nuevo gen llamado como “discovered on GIST” en matrices de expresión, sin conocer la función que ejerce en su patología.

Es independiente del estatus mutacional y está ausente en la inmensa mayoría de neoplasias no-GIST, con una mayor especificidad y sensibilidad que c-KIT.

- P16: es un gen supresor de tumores, regulador del ciclo celular como complejo inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 4 juntamente con p14 y p15. El p16 es un efector en la vía de la proteína supresora de tumores retinoblastoma; por lo que en células normales se expresa y en las cancerígenas se pierde, asociados a cambios genéticos en el locus; esta pérdida se asocia a GIST de alto riesgo.

Porcentaje de expresión de marcadores inmunohistoquímicos en GIST.

Anticuerpo	Frecuencia
c-Kit	90 %
Bcl-2	80 %
CD 34	70 %
AML	35 %
S-100	10 %
DES	5 %

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS GIST.

En el tracto gastrointestinal a parte de los GIST pueden darse otras neoplasias mesenquimales como los verdaderos leiomiomas, leiomiosarcomas, schwannomas, neurofibromas y tumores neuroendocrinos. Todas estas neoplasias surgen de la pared gástrica pudiendo dar el aspecto de GIST por lo que es preciso abordar un adecuado diagnóstico diferencial. Los verdaderos leiomiomas y leiomiosarcomas son poco frecuentes en el estómago; igualmente ocurre con los schwannomas que se dan con menor frecuencia que los GIST en el estómago pero tienen rasgos radiológicos similares.

- *Leiomioma*: tumor benigno; de frecuente localización esofágica (el 75% de las neoplasias mesenquimales esofágicas) y pericolónica, siendo muy extraña la localización en el estómago o intestino delgado. Más frecuente en mujeres jóvenes. Es menos celular que el GIST. Expresa actina de músculo liso y desmina. En los del área pericolónica puede haber además expresión de receptores de estrógeno o progesterona.

- *Leiomiosarcoma*: suele ser extraño encontrarlos en el tracto gastrointestinal; al igual que los GIST ocurren en edades adultas. La localización más frecuente suele ser el colón, sin embargo son extremadamente extraños en el estómago. En contraste con los GISTs, los leiomiosarcomas suelen ser masas intraluminales polipoides. Están compuestos por células musculares con el núcleo en forma de puro y con citoplasma eosinófilico.

En la localización retroperitoneal mantienen su carácter fusocelular. Además, inmunohistoquímicamente son positivos para actina y usualmente para desmina, siendo negativos para c-KIT.

- *Tumor glómico*: únicamente se localiza en el estómago, suele ocurrir en mujeres y suele ser benigno. Es positivo para actina del músculo liso, laminina y colágeno tipo IV, y es negativo para c-KIT.
- *Schwannoma*: Generalmente pequeño, amarillento, bien delimitado y localizado en submucosa, siendo más común en el estómago y colon. Su apariencia celular en empalizada se confirma con la positividad frente a S- 100 así como ocasionalmente para GFAP.
- Los *carcinoides gástricos* solitarios suelen ser más comunes en el antro y característicamente presentan una ulceración central de la mucosa suprayacente.
- Los *adenocarcinomas* y *linfomas* ocasionalmente tienen una apariencia radiológica similar a la de los GIST (localización mural predominante y componente intramural). Los carcinomas gástricos y linfomas comúnmente se asocian a la presencia adenopatías en perigastrio, ligamento hepatoduodenal que no suelen verse en GIST.
- *Fibromatosis mesentérica (tumor desmoide)*: ocurre esporádicamente o en asociación con el síndrome de Gardner, predominantemente en jóvenes o en edad media, con masas mayores de 10 a 20 cm. Microscópicamente muestran una interfase con la superficie externa de la pared intestinal y contiene característicamente fibras esquinoides. Suelen ser positivos para c-KIT pero no para CD34, pero puede ser focalmente positivo para actina y desmina.
- *Pólipo fibrinoide inflamatorio*: la localización más común es en el intestino delgado, especialmente en el íleon de pacientes adultos y en menor número en el estómago y colon. Estos pólipos constituyen un grupo heterogéneo morfológicamente y suelen ser positivos para CD34 y negativos para c-KIT.

- *Tumor miofibroblástico inflamatorio*: típicamente ocurre en niños o jóvenes, en el abdomen, y puede clínicamente simular a un GIST porqué histológicamente las células son fusocelulares pero presenta característicamente un componente inflamatorio asociado. Es negativo para c-KIT y CD34 pero positivo para ALK.
- *Tumor fibroso solitario*: suele localizarse en el peritoneo o retroperitoneo. Está constituido por un estroma colágeno con células fusocelulares u ovaladas y zonas hialinizadas intercaladas muy parecidas a los GIST. Suele ser muy positivo para CD34 y negativo para AML, desmina y c-KIT, generalmente con control en los mastocitos.
- *Otros tumores mesenquimales*: sarcoma sinovial y angiosarcoma.

EVALUACIÓN DE MALIGNIDAD Y GRADIFICACIÓN.

La evaluación histológica para malignidad es esencial, basada en la cuenta mitótica y el tamaño de la lesión. Los tumores de menos de 5 cm son usualmente benignos; siendo límites diferentes aplicados para tumores de bajo grado de malignidad, para los cuales la cuenta mitótica es de 5 en 50 campos de alto poder.

Tumores de más de 5 cm, pero con menos de 5 mitosis en 50 campos de alto poder son designados como de potencial maligno incierto. Sin embargo, tumores grandes (especialmente los mayores de 10 cm) sin actividad mitótica pueden desarrollar metástasis y recurrencias.

La aneuploidía del DNA y un alto índice proliferativo (mayor al 10%) evaluado con marcadores de proliferación celular como ki 67 pueden mostrar un elevado potencial maligno.

*Criterios mayores y menores para la clasificación de malignidad de los GIST dependiendo de características histopatológicas (adaptado de Bucher).

CRITERIOS MENORES
<p>Tumores mayores de 5 cm. Índice mitótico mayor de 5 mitosis por 50 HPF. Presencia de necrosis. Infiltración de estructuras adyacentes. Índice de Ki-67 mayor o igual a 10%.</p>
CRITERIOS MAYORES
<p>Presencia de invasión a ganglios linfáticos. Presencia de metástasis de GIST.</p>

GIST de bajo potencial de malignidad: GIST con menos de 4 criterios menores.

GIST con elevado potencial de malignidad: GIST con 4 o 5 criterios menores y un criterio mayor.

La gradificación histológica sigue a los sistemas comúnmente utilizados para los sarcomas de los tejidos blandos. La actividad mitótica es el criterio principal, considerando de 1 a 5 mitosis en 10 campos de alto poder como de bajo grado y más de 10 mitosis en 10 campos de alto poder como de alto grado.

De acuerdo al tamaño tumoral y la cuenta mitótica de la tumoración en 50 campos de alto poder se clasifica la neoplasia en riesgo muy bajo, riesgo bajo, intermedio y alto, como lo indica la siguiente tabla.

Cuadro I. Clasificación pronóstica de Fletcher

Riesgo	Tamaño	Índice de proliferación
Muy bajo	< 2 cm	< 5/50 HPF
Bajo	entre 2 y 5 cm	< 5/50 HPF
Medio	< 5 cm	6-10/50 HPF
	5-10 cm	< 5/50 HPF
Alto	> 10 cm	Cualquiera
	Cualquiera	> 10/50 HPF

HPF: *high power field* = campos de gran aumento (CGA).

Fletcher y cols, ⁽²⁹⁾ han propuesto la manera de evaluar la conducta biológica de los tumores GIS, estableciendo el tamaño y las figuras de mitosis como los factores a considerar. Las neoplasias de bajo riesgo son menores a 2.0 cm y con menos de 5 figuras de mitosis en 50 campos a seco fuerte analizados.

En contrapartida, los tumores mayores a 5 cm y con más de 5 mitosis por 50 campos se consideran de alto riesgo para recidiva y metástasis

Tabla 5: Clasificación de riesgo según los criterios de Miettinen ¹⁰², teniendo en cuenta el índice mitótico, el tamaño y la localización del tumor.

Índice mitótico	Tamaño	Estómago	Intestino delgado	Intestino Grueso	Resto de localizaciones
≤ 5 Mitosis	≤2 cm.	Muy bajo riesgo	Muy bajo riesgo	Muy bajo riesgo	Muy bajo riesgo
	>2 ≤5 cm.	Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
	>5 ≤10 cm.	Bajo riesgo	Moderado	Moderado	Moderado
	>10 cm.	Moderado	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
>5 Mitosis	≤2 cm.	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
	>2 ≤5 cm.	Moderado	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
	>5 ≤10 cm.	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
	>10 cm.	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo

SINDROMES ASOCIADOS Y FAMILIARES DE GIST.

Menos del 5% de GIST están asociados con síndromes, los cuales son:

- En la Neurofibromatosis múltiple tipo I (NFI) se observa una predilección por los GIST en el intestino delgado; estos tumores se caracterizan por ser inactivos mitóticamente y por asociar hiperplasia de células intersticiales de Cajal, con un genotipo "wild-type" produciéndose en niños con una ligera predilección por el sexo femenino. Entre un 10-15% de los pacientes presentan tumores con actividad mitótica y GIST clínicamente malignos, siendo de mayor potencial maligno los de localización duodenal. Se han descrito casos de manera excepcional con mutación en *c-KIT* asociados a la NFI ⁽⁴⁷⁾.

- El síndrome de Carney que ocurre predominantemente en mujeres jóvenes, está asociado con GIST gástrico, paragangliomas y condromas pulmonares múltiples. Recientemente se ha llevado a cabo una revisión de 79 pacientes portadores de este síndrome en la que destaca una clara predominancia femenina (85%) y los tumores gástricos suelen ser pequeños y de crecimiento lento, con morfología epitelioide. Sin embargo un 41% de ellos sufrieron recurrencias y un 13% falleció como consecuencia de enfermedad metastásica.

Los GIST en niños son bastante infrecuentes (<1%) y suelen tener predilección por el estómago y el sexo femenino (90%).

La mayoría (75%) tienen una morfología epitelioide y se suelen asociar con el Síndrome de Carney en combinación con condroma pulmonar, paraganglioma o ambos. Muchos investigadores no han hallado mutaciones ni en *c-KIT* ni en *PDGFR α* , sugestionando que la patogénesis de los GIST pediátricos difieren de los de GIST en adultos. ⁽⁴⁸⁾

También se han recogido al menos doce familias portadoras de GIST múltiples a modo de síndrome familiar hereditario. Estos enfermos no presentan síndrome de Carney o NFI, mostrando característicamente hiperpigmentación de la piel, particularmente en los labios, en el cuello, manos y axilas.

En raros casos, se han reportado anomalías de los mastocitos, como la urticaria pigmentosa o la enfermedad sistémica de los mastocitos sistémica. En todos ellos hay una clara hiperplasia de células de Cajal a lo largo del tracto intestinal a partir de la que se desarrollaran GIST múltiples. El estudio de la clonalidad de las lesiones hiperplásicas, demuestra su naturaleza policlonal, mientras que el GIST desarrollado a partir de uno de estos focos hiperplásicos resulta monoclonal. Esto apoyaría la hipótesis de que los GIST deriva de las células intersticiales de Cajal. Los GIST familiares se caracterizan por mutaciones germinales en *c-KIT* o *PDGFR α* por transmisión constitucional dominante autosómica heterocigota (49). Se han descrito 11 familias con activación en *c-KIT* y una familia con mutación en *PDGFR α* ; la mutación más frecuente es Val559Ala.

DISEMINACIÓN Y METÁSTASIS.

Las metástasis más comunes de los GIST malignos son hígado, peritoneo y pulmones.⁽³³⁾ Metástasis a otros sitios tales como ovario, también pueden ocurrir. Estas metástasis se pueden desarrollar en un periodo de 30 años después de la remoción del tumor primario.

BIOLOGÍA MOLECULAR.

Un aspecto fundamental de los tumores GIST son las mutaciones con ganancia de función del gen KIT, que pueden tener lugar en diferentes exones. Lasota y colaboradores encontraron que las mutaciones de c-KIT eran más frecuentes en tumores malignos que benignos, y que no aparecían nunca en leiomiomas, o leiomiosarcomas.⁽³⁵⁾

Con el advenimiento de los métodos inmunohistoquímicos se ha logrado caracterizar a los tumores GIST por su expresión al receptor de la kinasa de tirosina KIT (CD117). El c-kit es un protooncogen que codifica al KIT, una glicoproteína que funciona como receptor de tipo III, transmembrana, de la kinasa de tirosina, que una vez activado produce una cascada de señales intracelulares que regulan la proliferación y diferenciación celular.

Las tirosin kinasas (TK) son receptores catalíticos que se activan por su unión a una molécula de señal y aceleran la fosforilación del aminoácido tirosina. Esta fosforilación tiene lugar sobre la molécula proteica del receptor en el dominio citoplásmico, por lo que se trata de una autofosforilación.

Se han detectado 90 proteínas TK en el genoma humano en 43 genes que regulan el crecimiento, la proliferación, supervivencia, diferenciación y función celular, así como la motilidad. Las células no proliferativas poseen niveles muy bajos de proteínas tirosyl fosforiladas.

Existen dos diferentes clases de tirosin kinasas: las que requieren receptor y las que no lo requieren. En las primeras, el sistema de las TK precisa de receptores extracelulares y receptores de membrana. El sistema no requiere de receptor (c-ABL), cuando está activado lo hace a través de fosfolipasa c e hidroliza y destruye el PIP.⁽³⁰⁾

Parece ser que los distintos tipos de mutaciones del gen KIT confieren diferentes grados de activación, lo cual se traduciría en diferencias en cuanto a la agresividad del tumor.

Las mutaciones se dan, en el 67,5% de los casos, a nivel del exón 11, en el dominio yuxtamembrana, y en el 11% de los casos a nivel del exon 9, en el dominio extracelular.

En el exon 13, se dan en un 0,9% de los casos, y en el 17, en el 0,5% de los casos. ⁽³⁵⁾

1. Mutaciones exón 11 Se pueden encontrar tres tipos de mutaciones. Las más comunes son las deleciones intersticiales que suelen afectar a la parte inicial del exón (ente los codones 550-560). Con menor frecuencia se encuentran mutaciones puntuales que por lo general se limitan a cuatro codones: 557, 559, 560 y 576. Y en menor proporción de casos, al final del exón se suelen encontrar duplicaciones en tandem, en un determinado número de codones.

2. Mutaciones en el exón 9

De forma mayoritaria se encuentra un tipo de mutación correspondiente a la inserción de 6 nucleótidos, que resulta en la duplicación de los aminoácidos Alanina 501 y Tirosina 502. Este tipo de mutaciones son más frecuentes en GIST de localización intestinal.

3. Mutaciones en el exón 13

Hasta el momento sólo se han encontrado mutaciones missense resultando en la sustitución de ácido glutámico por lisina en la posición 642 (K642E).

4. Mutaciones en el exón 17

Se han descrito hasta el momento mutaciones puntuales que corresponden a las sustituciones N822H y N822K. Se ha descrito otra mutación en el exón 17 asociado a GIST familiares: D820Y.

Una curiosidad es que las mutaciones missense Asp816 son frecuentes en otras neoplasias como las mastocitosis, el seminoma y el disgerminoma, la leucemia mieloide aguda y el linfoma T.

Algunos GIST carecen de mutaciones del gen KIT. Y hasta en un 35 % de ellos se observan mutaciones en el PDGFRA, que suponen el 5-7% de los casos.

El exon 18 es el más comúnmente afectado 6,3% de los casos, le sigue en frecuencia el exon 12 (0,9%), y el exón 14 (0,3%).

La identificación de mutaciones c-kit y del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas en esos tumores constituye un progreso significativo en la comprensión de la patogenia de los GIST. El c-kit es el receptor del factor de células madre, y el PDGFRA es un receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Se sabe que el 85% de los GIST tienen mutaciones del c-kit, y el 35% de los GIST con c-kit normal tienen mutaciones del PDGFRA. Ambos tienen tirosincinasas, lo que favorece la proliferación celular e inhibe la apoptosis. Las mutaciones de c-kit y PDGFRA parecen ser mutuamente excluyentes.

TRATAMIENTO.

La resección quirúrgica es la principal opción terapéutica; a pesar de una adecuada resección, suelen presentarse 40% de recurrencias al cabo de dos años, generalmente en el hígado.

Se ha demostrado que el mesilato de imatinib (ST1571) llamado comercialmente Glivec (Novartis-Pharma, Basilea, Suiza), en el tratamiento de los tumores metastásicos e irresecables⁽³⁵⁾ éste es un fármaco inhibidor selectivo de ciertas protein- kinasas, tales como la ABL intracelular, el complejo BCR-ABL, el receptor transmembrana KIT y los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR).

Conviene recordar que este fármaco se usa para tratar la leucemia mieloide crónica, asociada también con la actividad tirosincinasa anormal, así como otras leucemias positivas al cromosoma Filadelpia y desde el año 2000 su empleo se extendió a sujetos con tumores GIST avanzados.⁽³¹⁾ Se ha encontrado regresión en el 50% de los casos del volumen tumoral en el 53% de los casos.

La radioterapia o la quimioterapia convencional después de la cirugía no tienen una eficacia probada.

Se ha observado que la supervivencia a los 5 años en distintas series quirúrgicas, que incluyen tanto pacientes con enfermedad localizada como metastásica, oscila entre el 35 y el 65%, y la recaída ocurre en el 60% de los casos en los 2 primeros años de seguimiento. El rescate quirúrgico de las recaídas o de las metástasis es poco satisfactorio, y estaría indicado como tratamiento paliativo para alivio sintomático. Puede lograrse en un 33% de los casos, pero la supervivencia media ulterior es de unos 15 meses, por la presencia de enfermedad oculta diseminada que da lugar a nuevas recidivas cercanas.

Quimioterapia: Los GIST son tumores altamente quimiorresistentes. Los esquemas quimioterapéuticos utilizados en otros sarcomas de partes blandas, basados en antraciclinas e ifosfamida, consiguen respuestas objetivas en el 0-5% de los casos con medianas de tiempo para la progresión de enfermedad de 1,5-2 meses. En estas series la mediana de supervivencia descrita fue inferior a los dos años. Las causas específicas de resistencia a la quimioterapia son desconocidas; si bien se ha especulado que pudiera relacionarse con altos niveles de expresión de proteínas de multiresistencia, así como mecanismos de señalización antiapoptótica relacionados con la sobreexpresión de Bcl-2.

Radioterapia: aunque se considera un tratamiento de cierta eficacia en el manejo de la mayoría de los sarcomas de alto grado, incluso de forma adyuvante, su utilidad en los GIST es muy baja, siendo estas neoplasias prácticamente resistentes a la misma. Además, su localización abdominal y su amplia extensión limitan su indicación por la toxicidad secundaria. El empleo de la radioterapia intraoperatoria o de técnicas más novedosas como la radioterapia de intensidad modulada no han conseguido en la práctica mejorar los resultados de la radioterapia convencional.

ESTADIFICACIÓN:

De acuerdo a la UICC, es dada la clasificación TNM en su 7^a ed.

Esta clasificación está basada en las categorías de: T(Tumor), N (Estado ganglionar) y M (Metástasis) Considerando como sitios y subsitios anatómicos: esófago, estómago, intestino delgado (duodeno, yeyuno e ileón), colon, recto, epiplón y mesenterio.

CLASIFICACIÓN TNM

TX	No se puede determinar tumor (primario)
T0	Sin evidencia de tumor primario.
T1	Tumor de 2 cm o menor.
T2	Tumor de más de 2 cm pero no mayor de 5 cm.
T3	Tumor de más de 5 cm, pero no mayor de 10 cm.
T4	Tumor de más de 10 cm (en su dimensión máxima)

Ganglios Regionales.

Nx	No se puede determinar
N0	Sin ganglios linfáticos metastásicos.
N1	Ganglios linfáticos regionales positivos a metástasis.

La afección ganglionar raramente es positiva o característica de GIST, y cuando es positiva es en base a el subsitio afectado.

Metástasis.

M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

PRONÓSTICO.

1. Total.- En una serie antigua, en la cual los GIST del estómago fueron clasificados como leiomiomas, la tasa de supervivencia total fue de 56%.

2. Edad del paciente.- Los GIST observados en niños son a menudo clínicamente malignos.

3. Actividad mitótica y tamaño del tumor.- Se conoce desde hace tiempo, los criterios convencionales del tamaño del tumor, actividad mitótica, hiperplasia, necrosis y hemorragia se correlacionan con el pronóstico de los tumores.⁽³⁴⁾

De éstos, el conteo mitótico ha demostrado ser un predictor particularmente poderoso de pronóstico.

Algunos autores han seleccionado la combinación del tamaño del tumor y la actividad mitótica para dividir estos tumores en categorías de riesgo, tales como el consenso propuesto publicado en el año 2000.

El algoritmo de predicción de riesgo más elaborado recientemente formulado por Mieittinen y Lasota, el cual además toma en consideración la localización anatómica del tumor, proporciona la más exhaustiva información sobre el comportamiento clínico del GIST. Una de las características más atractivas propuestas es que, evitan la fácil pero no muy científica distinción entre “benigno” y “maligno” y agrupan los tumores más bien por categoría de riesgo, que en realidad es todo lo que el patólogo puede hacer.

4.- Localización del tumor.- Una relación estadística entre el sitio del tumor y la malignidad clínica, en el sentido que en el estómago los tumores con resultado favorable superan en número a los demás, mientras que lo contrario es cierto para el intestino.

Para los tumores gástricos compuestos por células epiteloides, una característica para predecir su comportamiento agresivo es su localización en la pared anterior proximal, más que en la región antropilórica.

Además, otras características desfavorables en estos tumores de células epiteloides son el tamaño pequeño de las células tumorales (muy importante), disposición alveolar y escasez de fibras de reticulina.

5.- Índice proliferativo.- Como se espera, hay una correlación entre proteínas reguladoras de ciclos celulares y el pronóstico. Sin embargo no existe una buena evidencia que medir en la actividad proliferativa en estos tumores inmunodetectables mejore la exactitud sobre el recuento mitótico.

6.- Patrón de diferenciación. Parece que hay una relación entre la malignidad clínica y el patrón de diferenciación, aunque no está claro que tan independiente es esta característica de los criterios de tamaño del tumor y mitosis. Los tumores tienden a comportarse de manera agresiva cuando exhiben diferenciación parecida a la GANT.

7.- Otros marcadores de inmunohistoquímica.

Pérdida de la expresión de CD44, sobreexpresión de ezrina, sobreexpresión citoplasmática de P16 y sobreexpresión de la proteína de choque térmico 90 (HSP90), se consideran como signos de pronóstico desfavorable.

8.- La presencia y el tipo de mutación KIT.

En la medida de lo posible en lo que se refiere a la relación entre el tipo de mutación KIT y malignidad, las afirmaciones tempranas de que tal afirmación han existido no se han sustentado. A la inversa, como ya se indicó, la determinación de la presencia y el tipo de mutación KIT es importante como un predictor de respuesta a Imatinib. Específicamente esta respuesta es más alta con las mutaciones del exón 11, intermedia con el exón 9 y más baja con el fenotipo wild.

9.- Presencia de mutaciones PDGFRA. Se ha afirmado que esta anomalía genética, está asociada con tumores de bajo riesgo y generalmente de curso favorable.

10.- Otras características genéticas moleculares. Se ha afirmado que la determinación de la ploidía de ADN mediante citometría de flujo puede aportar información de valor pronóstico.

También parece existir una relación entre pronóstico y los siguientes parámetros: apoptosis, pérdida de la heterocigocidad en el 1p36, un alto nivel de aberraciones citogenéticas “secundarias”, actividad de la telomerasa, expresión de MYC y expresión de TP53.

III. ANTECEDENTES.

En México, durante el año 2005, la Sociedad Mexicana de Oncología realizó el primer encuentro multidisciplinario, en el que se concentraron los conceptos relevantes sobre el tema y se llevó a cabo un estudio nacional llamado “proyecto GIST”, generado por el Comité de Investigación de la Asociación Mexicana de Cirugía General (AMCG) y Colegio de Postgraduados en Cirugía General (CPCG), que tuvo lugar en la República Mexicana, cuyos objetivos fueron conformar un grupo mexicano, multidisciplinario de estudio y detección de nuevos casos de tumores del estroma gastrointestinal (GIST); conocer sus características epidemiológicas en nuestro medio y conformar actividades de educación médica continua sobre el tema. ⁽²¹⁾

Tran y cols ⁽²⁵⁾ analizaron, en los Estados Unidos de Norteamérica, 1458 casos entre los años 1992 al 2000 y no reportaron ningún menor de 20 años. La edad promedio de esta serie fue de 62.9 años.

Miettinen y cols ⁽²⁶⁾ en el año 2005, realizaron el análisis de 44 casos de tumores GIST gástricos en una muestra con niños y adultos jóvenes; se encontró una edad promedio de 21 años. Los casos de menor edad fueron un niño de 5 años y una niña de 8 años. El 13.6% de los pacientes de la serie revisada, manifestaron antecedentes familiares de cáncer; incluso dos de los pacientes considerados eran hermanos y fueron reportados por Pérez Morales en la ciudad de Veracruz.

Entre los años 2005 y 2007 se analizó una serie de de 44 casos reportados en algunos estados de la República Mexicana, cuya edad promedio fue de 57.6 años. ⁽²⁴⁾ Sin embargo, es un hecho destacado que dos de los 44 casos eran niños en edad escolar. Un caso se trató de un niño de 8 años con un tumor duodenal y el segundo caso de una niña de 9 años con un tumor en colon.

Alvarado Cabrero, ⁽²²⁾ publica en el año 2007 un reporte clínico patológico de 275 casos, captados en tres grandes centros hospitalarios de México.

También en 2007 y durante el Congreso Internacional de Cirugía General en la ciudad de León, Guanajuato, se realizó un simposium que da cuenta de los esfuerzos realizados para conocer el comportamiento de estos tumores en nuestra población. ⁽²³⁾

En el año 2008, Azcoitia Moraila, de la Asociación Mexicana de Cirugía General, publica un reporte de 44 casos de tumores del estroma gastrointestinal CD117 positivos, como parte de un programa mexicano de detección de nuevos casos.

En México existe una asociación llamada “Fundación GIST México” creada en febrero de 2010, que es similar a la asociación en Estados Unidos llamada “Life Raft Group”, cuya misión es asegurar la sobrevivencia de pacientes con GIST a través de información y apoyo, monitoreo de tratamientos, consulta y asistencia a pacientes, además de dedicar importantes recursos económicos en la investigación para encontrar una cura a esta enfermedad. En febrero del 2010, Life Raft Group, reunió en Monterrey a representantes de grupos de pacientes de países latinoamericanos, con el fin de coordinar los esfuerzos para luchar por la sobrevivencia de pacientes con GIST en Latinoamérica.

En el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” únicamente existe un trabajo tipo tesis respecto a este tópico publicada en el año 2011, en el que se evaluaron distintos parámetros, tales como respuesta al tratamiento, progresión, sobrevida global e impacto en la calidad de vida. ⁽⁵⁰⁾

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los tumores GIST son el tipo más frecuente de tumores mesenquimatosos del tubo digestivo, sin embargo se trata de una neoplasia relativamente nueva con una baja frecuencia de presentación a nivel mundial.

Actualmente su incidencia ha ido en aumento, debido a que en el pasado representaban una entidad desconocida, por lo que eran diagnosticados erróneamente.

Actualmente, gracias a los avances científicos y al desarrollo de nuevas técnicas, es posible establecer el diagnóstico de manera más confiable.

Debido a lo anterior mencionado, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿CUALES SON LAS CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2008 A DICIEMBRE 2013?

V. JUSTIFICACIÓN.

Es importante el análisis de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en nuestra institución, debido a que se trata de una entidad relativamente nueva, poco frecuente y fácilmente de confundir con otras neoplasias.

Debido a que en nuestro hospital no se ha realizado ningún estudio anatomopatológico previo de esta neoplasia, es importante analizar y comparar las características encontradas con las ya establecidas en la literatura actual.

Uno de los principales intereses en el estudio de esta neoplasia, radica en establecer correctamente criterios morfológicos e histológicos que nos permiten predecir el comportamiento biológico de la neoplasia, que es de vital importancia para el paciente.

Por último, es bien sabido que nuestra institución es un centro de referencia a nivel nacional, donde la obtención de datos fidedignos en cuanto a la epidemiología de la población tratada con esta enfermedad es de gran importancia para la comprensión del panorama actual al que nos enfrentamos.

VI. OBJETIVOS

A) OBJETIVO GENERAL

Conocer los principales hallazgos morfológicos, histológicos e inmunohistoquímicos en las biopsias de los tumores del estroma gastrointestinal, obtenidas en un periodo de 5 años (2008-2013), en el servicio de Patología quirúrgica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

B) OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Determinar la edad y género de los pacientes sujetos a estudio.
- Describir las características macroscópicas en la presentación de los GISTs, como tamaño del tumor y número de lesiones.
- Describir los sitios topográficos de presentación y comparar los resultados con la literatura actual
- Describir las características histopatológicas de esta neoplasia.
- Determinar el inmunofenotipo expresado en esta lesión mediante técnicas de inmunohistoquímica.
- Conocer el diagnóstico de clínico y de patología emitido por los médicos a los pacientes con GIST que se encuentran en estudio.

VII. DISEÑO METODOLÓGICO.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

El presente estudio es de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo y de corte transversal.

ÁREA DE ESTUDIO.

Se realizó en la Unidad de Patología del Hospital General de México.

UNIVERSO DE ESTUDIO.

Todas las biopsias recibidas en el servicio de Patología Quirúrgica del Hospital General de México con diagnóstico final de tumor del estroma gastrointestinal en el periodo comprendido de enero de 2008 a diciembre de 2013.

MUESTRA

62 pacientes con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal (GIST) emitido por el servicio de patología quirúrgica en el Hospital General de México en el periodo comprendido en enero 2008 a diciembre 2013, de éstos, únicamente 56 cumplieron con los criterios de inclusión para dicho estudio.

EL MUESTREO ES

No probabilístico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

-Todas las biopsias recibidas en el servicio de patología quirúrgica del Hospital General de México del 2008 al 2013 con diagnóstico histopatológico final de tumor del estroma gastrointestinal y que cuenten con reporte por escrito.

-Que las laminillas se encuentren en el archivo de Patología.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Todos los casos que no cuenten con reporte por escrito del diagnóstico histopatológico y de inmunohistoquímica.

Todos los casos que no se encuentren en el archivo de laminillas del Hospital General de México.

Todos los casos que no se cuente con la información completa (edad, género, etc.)

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Ninguno

DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA,

La recolección de datos se llevó a cabo de la siguiente manera:

El primer paso consiste en recopilar la información requerida mediante una base de datos en el servicio de Patología Quirúrgica de todas las biopsias recibidas en el periodo comprendido del 2008 al 2013 en el Hospital General de México, seleccionando todas aquellas con diagnóstico anatomopatológico final de tumor del estroma gastrointestinal.

Posteriormente se obtuvieron todos los reportes histopatológicos por escrito de las mismas, para conocer las características macroscópicas de los casos de estudio.

Se solicitaron las laminillas de todos los casos en el archivo, para su revisión y descripción de las características microscópicas de los casos.

Se obtuvo el reporte por escrito de inmunohistoquímica en todos los casos en que fue solicitado dicho estudio.

Se elaboró una base de datos con la información requerida, aplicando los criterios de inclusión y exclusión.

CREACIÓN DE BASE DE DATOS

- La información obtenida del instrumento se introdujo en una base de datos utilizando el programa SPSS 16.0 versión para Windows.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva

- Se elaboraron tablas de frecuencia de cada una de las variables.
- Para variables cuantitativas se determinaron estadígrafos de tendencia central y de dispersión.
- Para la variable edad se utilizó además: media, mediana, moda, mínimo, máximo.

VIII. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLES SEGÚN OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivo 1

- Edad.
- Género.

Objetivo 2

- Tamaño.
- Localización.
- Número de lesiones

Objetivo 3

- Patrón histológico.
- Mitosis.
- Necrosis.

Objetivo 4

- CD 117
- CD 34
- Actina de músculo liso.
- Actina de músculo específico
- Desmina.
- Proteína S-100.

OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Período que va desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico histológico.	Según información obtenida por el informe de patología, edad medida en años.	Cuantitativa Continua
	Escala	Según información Obtenida por el informe de patología.	0-10 años 11-20 años 21-30 años 31-40 años 41-50 años 51-60 años 61-70 años 71-80 años >80 años Cuantitativa continua
Género	Condición orgánica que permite distinguir entre hombre y mujer en los seres humanos	Según información obtenida del expediente clínico.	Hombre Mujer Cualitativa nominal.
Características macroscópicas	Son las características particulares de la lesión que pueden ser identificados a simple vista.	Número de lesiones	1 2 + 2 Cuantitativa continua

		Tamaño	$\leq 2\text{cm}$ $>2\text{ cm a } \leq 5\text{ cm}$ $> 5\text{ cm a } \leq 10\text{ cm}$ $> 10\text{ cm}$ Cuantitativa continua
		Localización	Esófago Estómago Duodeno Yeyuno Ileón Colon Recto Sigmoides Peritoneo y epiplón Metástasis Cualitativa nominal
Características histopatológicas	Son las entidades principales microscópicas que presentan los tumores del estroma gastrointestinal vistos en un microscopio de luz.	Mitosis	<5 6-10 Más de 10 Sin mitosis Cuantitativa continua
		Patrón histológico	Fusiforme Epiteliode Mixto Cualitativa nominal

		Presencia de necrosis	Si No. Cualitativa nominal
Sospecha clínica.	Es es el procedimiento por el cual se sospecha o presume una enfermedad, entidad nosológica, síndrome, o cualquier estado de salud o enfermedad, esto, tomando en cuenta las manifestaciones del paciente en respuesta a una demanda para poder determinar tal estado.	Según información obtenida en el reporte escrito.	Si No Cualitativa nominal.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

La confidencialidad de la información es uno de los aspectos éticos más importantes. No se utilizarán ni darán a conocer los datos personales de los pacientes de las biopsias utilizadas en el estudio. Nuestro trabajo de investigación se basa en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y de acuerdo al artículo 23 del capítulo I, Título segundo de dicha ley, se considera riesgo mínimo.

Artículo 23.- En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la comisión ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse por escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

IX. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Diciembre 2014	Enero 2015	Febrero-Marzo 2015	Abril-Mayo 2015	Junio 2015
Elaboración de protocolo	X	X	X	X	X
Recolección de los datos (informes, laminillas, etc)		X	X		
Revisión de laminillas		X	X		
Análisis de la información				X	
Elaboración de informe final				X	
Entrega de informe final					X

X. RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo tomado del archivo de casos de biopsias del Hospital General de México, O.D., con diagnóstico de “tumor del estroma gastrointestinal”, en el periodo comprendido del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre 2013.

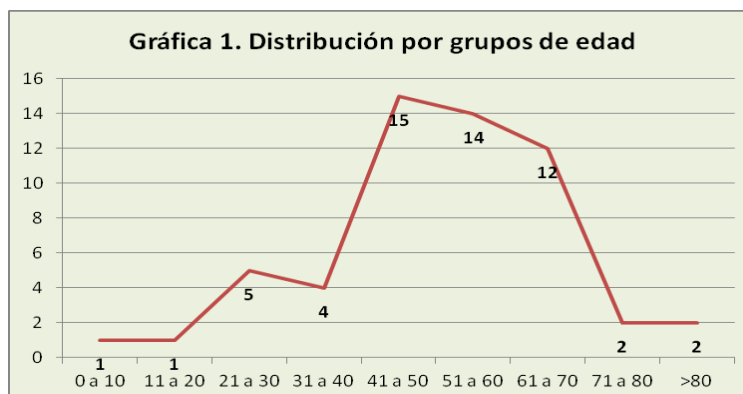
Se contó con una población total de 62 casos, de los cuales 56 cumplieron con los criterios de selección para el estudio.

De acuerdo con los criterios de eliminación, se descartaron seis casos en total por no cumplir con las características requeridas para el estudio. En dos casos no se especificaban varios datos como la edad del paciente, ni localización anatómica específica, etc. En tres casos, no se contaba con las laminillas en el archivo para su revisión, y en un caso, se cambió el diagnóstico final a melanoma posterior a revisión de laminillas y realizar estudios de inmunohistoquímica.

EDAD

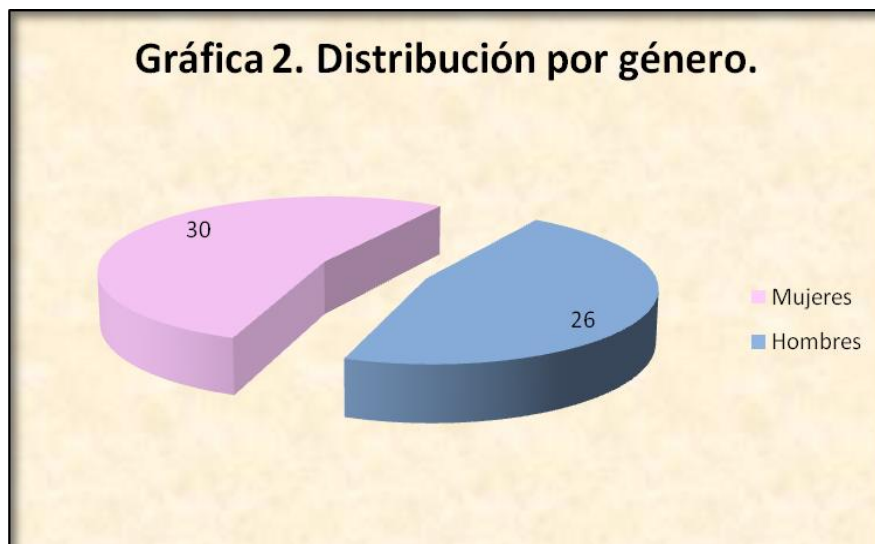
Los pacientes al momento del diagnóstico tenían edades comprendidas entre 6 y 84 años, con una media de 51 años (51.3) y una mediana de 52 (52.5). La media de edad en el género masculino fue de 50 años (49.8) y en el género femenino de 52 años (52.6).

En la distribución por grupos de edad, se realizó la división en diez grupos etarios, cada uno correspondiente a una década de la vida. Se observó que es en la quinta década de la vida donde más se presentó esta neoplasia, con quince casos, equivalentes al 26.7% del total. Por el contrario, el menor número de casos se presentó en la primer y segunda década de la vida, encontrándose un caso por cada categoría.



GÉNERO.

La distribución por género mostró un ligero predominio en mujeres con 30 casos (53.5 %) y 26 hombres (46.4 %).



LOCALIZACIÓN ANATÓMICA.

En cuanto a la localización anatómica, se encontró que el sitio más frecuente de presentación es el estómago con 26 casos, correspondiente al 46.4 % del total de casos. No se presentó ningún caso en el esófago. De los casos reportados en intestino delgado, el sitio más frecuente fue el duodeno con 12 casos, que corresponde a un 21.4 % del total, seguido del yeyuno con 3 casos correspondientes al 5.3 % del total, y por último, el ileón con tan sólo un caso que corresponde al 1.7 % del total. En colon y recto se presentaron el mismo número de casos, cinco en cada uno, correspondientes al 8.9% del total. Se presentaron tres casos en epiplón y peritoneo que corresponden al 5.3 % del total, y por último, se recibió una muestra de hígado donde se encontró metástasis de un GIST sin determinar el sitio primario.

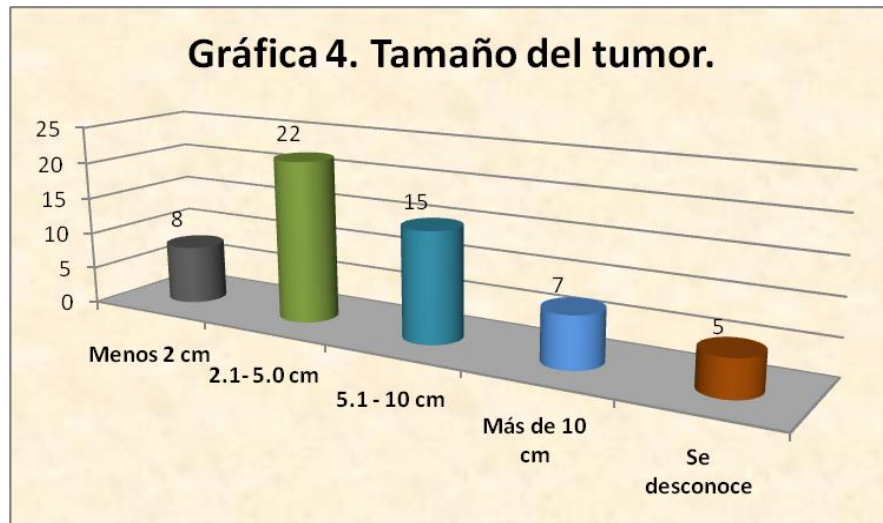


TAMAÑO TUMORAL.

Se clasificó a los tumores de acuerdo a su tamaño, tomando como parámetros la clasificación pronóstica de Fletcher y los criterios de Miettinen, las cuales los dividen en cuatro grupos.

El primer grupo representa los tumores con un tamaño de 2 cm o menos, en el que se encontraron 8 casos que corresponden al 14.2 % del total. En el segundo grupo son aquellos tumores con un tamaño de 2.1 cm a 5.0 cm, en el que se encontraron 21 casos, que corresponden al 37.5% del total. El tercer grupo son los tumores con un tamaño de 5.1 cm a 10 cm, en el que se encontraron 15 casos, que corresponden al 26.7 % del total de los casos. Y por último, los tumores con un tamaño mayor a los 10 cm, en el que se encontraron 7 casos, correspondientes al 12.5% del total.

Cabe mencionar, que en cinco casos no se especificó el tamaño del tumor, esto es, porque 4 casos fueron revisión de laminillas y un caso correspondió a estudio transoperatorio en que se solo se obtuvo una muestra representativa multifragmentada.



NÚMERO DE LESIONES.

En cuanto al número de lesiones que se presentaron en cada caso, se observó que la mayoría únicamente presentaba una sola lesión, con un total de 35 casos, que correspondió al 62.5 % del total, en cuatro casos de presentaron dos lesiones, correspondientes al 7.14 % del total, y en seis casos se presentaron múltiples lesiones, lo cual corresponde al 10.71% del total. Por último, en 11 casos no se conocía el tamaño del tumor o no fue especificado.



PATRONES HISTOLÓGICOS.

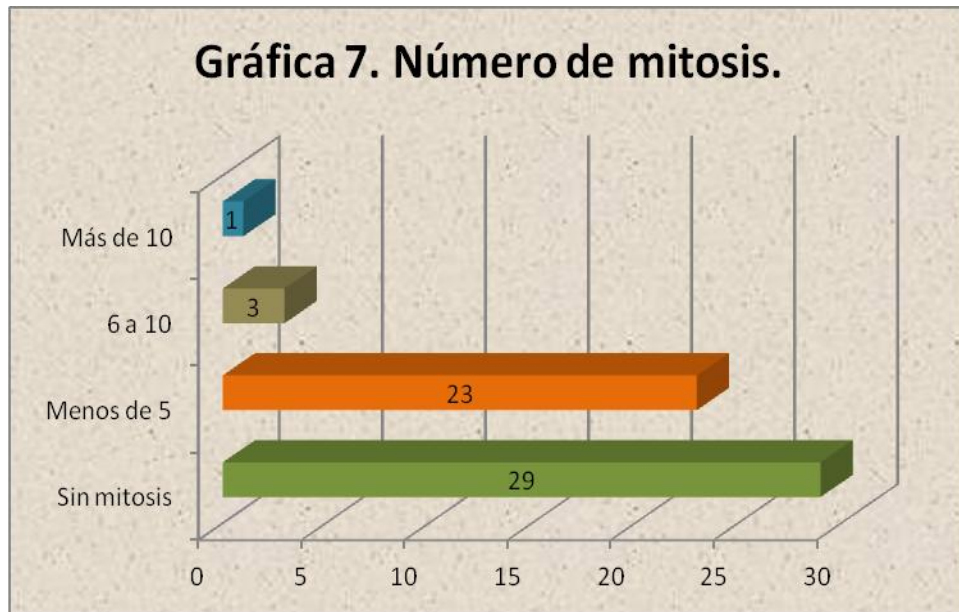
En cuanto al patrón histológico, se presentaron más casos de tipo fusocelular, con un total de 39 casos, correspondiente al 70% del total, seguido por el patrón mixto con 9 casos, correspondiente al 16 % del total, y por último el patrón epitelioide con 8 casos, correspondiente a un 14 % del total.



NÚMERO DE MITOSIS.

Se clasificó a los tumores en cuatro grupos de acuerdo a el número de mitosis que se encontraron en las laminillas revisadas, tomando como parámetros la clasificación pronostica de Fletcher y los criterios de Miettinen.

El primer grupo representa los tumores en los que no se observó actividad mitótica, en el que se encontraron 29 casos, que corresponden al 51.8 % del total. En el segundo grupo se clasificó a aquellos tumores en el que se encontraron menos de 5 mitosis en 50 campos de alto poder, donde se encontraron 23 casos, que corresponden al 41.1 % del total. El tercer grupo son los tumores en el que se observaron de 6 a 10 mitosis en 50 campos de alto poder, en el que se encontraron 3 casos, que corresponden al 5.3 % del total de los casos. Y por último, los tumores en los que se encontraron más de 10 mitosis en 50 campos de alto poder, en donde únicamente se encontró un caso, correspondiente al 1.7 % del total.



PRESENCIA DE NECROSIS.

Se revisaron la totalidad de las laminillas para describir la presencia o ausencia de necrosis en las lesiones.

Se encontraron 15 casos con necrosis, que corresponde al 26.8 % del total de los casos y 41 casos sin necrosis, que corresponde al 73.2% del total.



POSITIVIDAD PARA MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍCA.

Se revisaron todos los reportes por escrito de inmunohistoquímica y se tomaron en cuenta todos aquellos marcadores que fueron reportaron como positivos, ya sea total o focalmente, independientemente del grado de intensidad.

Pudo observarse que la gran mayoría de los casos expresó positividad para CD 117 (c-kit), con un total de 43 casos, que representan el 76.7 %l, seguido por expresión de CD34, con un total de 16 casos, que representan el 28.5 %. Sólo se presentó un caso positivo para desmina, que representa el 1.7 %. Hubo 5 casos positivos para AAML, que corresponden al 19.6 %, 7 casos positivos para PS-100, que corresponden al 12.5% y 5 casos positivos para AAME, que corresponden al 8.9 % del total de casos.

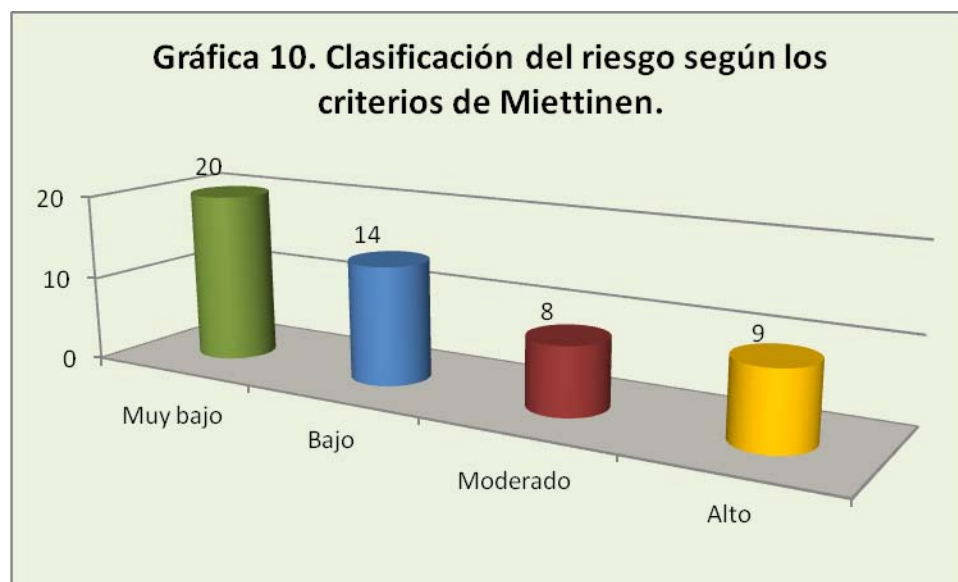


CLASIFICACIÓN DE RIESGO SEGÚN LOS CRITERIOS DE MIETTINEN.

Se realizó una evaluación del riesgo para desarrollar metástasis y/o recurrencias en 51 de los 56 casos, tomando en cuenta los criterios de Miettinen, mismos que valoran el índice mitótico, el tamaño y la localización del tumor.

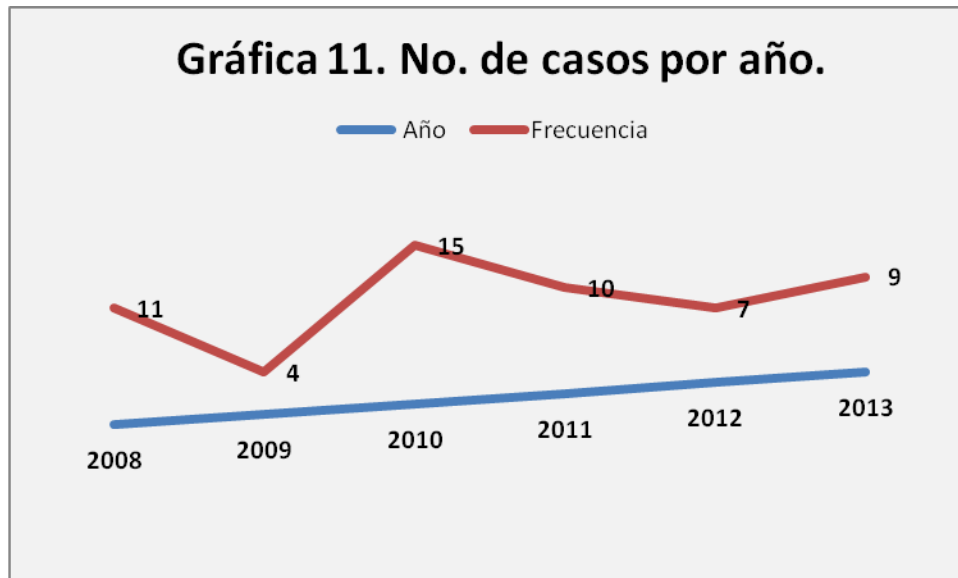
Cabe mencionar que en cinco casos no pudo establecerse el riesgo, como ya se había mencionado anteriormente, debido a que en estos casos no se especifico el tamaño del tumor, pues cuatro casos corresponden a revisión de laminillas y un caso fue estudio transoperatorio, donde sólo se obtuvo tejido multifragmentado.

De esta manera, se establecieron cuatro distintas categorías de riesgo. En la primer categoría denominada de “muy bajo riesgo” se encontraron veinte casos, que corresponden al 39.2 % del total de casos. En la segunda categoría denominada de “bajo riesgo” se encontraron 14 casos, mismos que corresponden al 27.4% del total de los casos. En la tercer categoría denominada de “riesgo moderado” se encontraron 8 casos, que corresponden al 15.6 % del total de los casos, y por último, en la categoría de “alto riesgo” se encontraron 9 casos equivalentes al 17.6% del total de los casos.



NÚMERO DE CASOS POR AÑO.

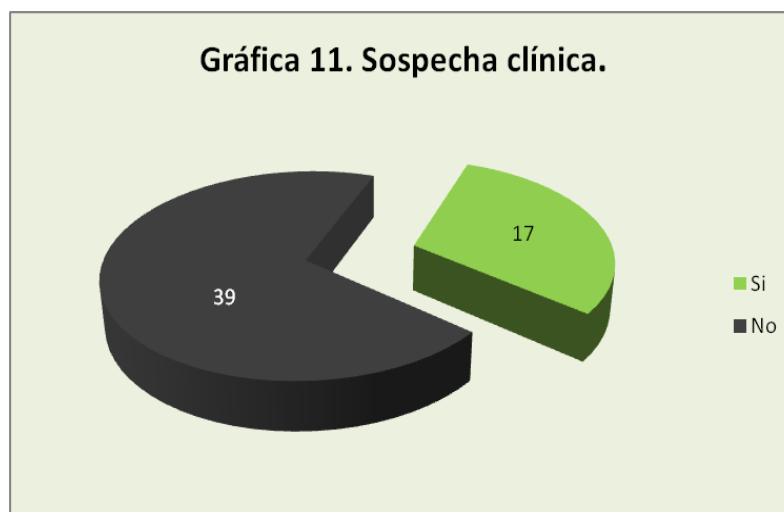
Se realizó el conteo de casos por año, donde pudo observarse que el año en que se presentaron menos casos de esta entidad fue en el 2009 con tan solo cuatro casos, correspondiente al 7.1 % del total de casos, y el año en que más casos se registraron, fue en el año 2010, con quince casos que corresponde al 26.7 % del total de casos.



SOSPECHA CLÍNICA.

Se revisaron los diagnósticos clínicos con que fueron enviados, y se encontró que de los 56 casos, únicamente se hizo la sospecha clínica en 17 casos, que equivalen al 30.3% del total.

En la mayoría de los casos no hubo sospecha clínica de este diagnóstico, con un total de 39 casos, equivalentes al 69.7% del total.



XI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son las neoplasias mesenquimales más comunes del tracto gastrointestinal. Durante décadas, por desconocimiento de su etiología fueron clasificados erróneamente como sarcomas musculares o de origen nervioso.

Para establecer su diferenciación fue primordial el descubrimiento por parte de Hirota y cols ⁽⁵¹⁾ de la hiperexpresión del receptor de membrana c-KIT (CD117) que se detecta inmunohistoquímicamente en un 95% de los GIST. Dentro de nuestro estudio, se observó una menor expresión de este marcador comparado con la literatura, pues únicamente resultó positivo en un 76.78%, correspondientes a 43 de los 56 casos de la población total. Cabe mencionar que en algunos centros hospitalarios del país, no es posible llegar a su confirmación inmunohistoquímica, ya que no se cuenta con este estudio o se encuentra con limitaciones para su realización.

Los datos clínicos obtenidos revelan que se trata de una patología de difícil identificación debido a la vaguedad de los síntomas presentados en los pacientes, lo cual es confirmado en nuestro estudio, donde en la mayoría de los casos (39 de 56 casos), no hubo sospecha clínica de este diagnóstico, lo cual corresponde al 69.7% del total. Este dato resulta de interés general, pues debido a lo inespecífico de los síntomas puede pasar inadvertido o ser confundido clínicamente con otra patología, dando como resultado un retraso en el diagnóstico.

En la literatura se refiere como el síntoma más frecuente la disfagia, la cual puede presentarse hasta en el 50% de los casos (siendo de localización gástrica). Otras series refieren que el 50% de los pacientes presentan un cuadro de abdomen agudo y un 38.6% de los casos se manifestaron con sensación de masa ocupativa. Es importante mencionar que una de las modalidades de presentación más temidas es la perforación, debido a las consecuencias sépticas por contaminación bacteriológica y diseminación oncológica al peritoneo, en donde en nuestro estudio no se presentaron casos, sin embargo un caso fue diagnosticado como metástasis de GIST en hígado sin identificar el sitio primario.

En cuanto a la edad de presentación, la literatura menciona que es más frecuente de la cuarta a la sexta década de vida siendo muy raro que se presenten en niños y adultos jóvenes a menos que se encuentren asociados a casos familiares, donde aparecen a edades medianas y los casos con triada de Carney se presentan en la infancia. En nuestra serie de casos analizada el promedio de edad de nuestros pacientes fue de 51 años, en donde llama la atención un caso diagnosticado a la edad de seis años.

Con respecto al género, en donde la mayoría de las series reportadas se dice que no hay ninguna predilección, en nuestro estudio se observó un ligero predominio por el femenino con 30 de los 56 casos.

Histológicamente están descritos tres patrones arquitecturales, fusiforme, epiteliode y mixto, siendo el tipo fusiforme el que se presenta más frecuentemente hasta en un 70%, seguido del epiteliode y por último el tipo mixto. En nuestro estudio se encontró, al igual que en la literatura que el tipo histológico más frecuente fue el fusiforme, sin embargo se encontraron más casos de tipo mixto que la variante epiteliode.

Fletcher y cols. Han propuesto la manera de evaluar la conducta biológica de los tumores GIST estableciendo el tamaño y las figuras de mitosis como los factores a considerar. Las neoplasias de bajo riesgo son menores a 2.0 cm y con menos de 5 figuras mitóticas en 50 campos a seco fuerte analizados. En contrapartida, los tumores mayores a 5.0 cm y con más de 5 mitosis en 50 campos se consideran de alto riesgo para recidiva y metástasis. Recientemente Miettinen y cols. Han encontrado también la localización de la neoplasia como factor agregado al análisis del comportamiento biológico. En nuestra serie de GIST se clasificaron los casos en cuatro categorías utilizando los criterios de Miettinen, donde se encontraron 20 casos en la primera categoría denominada de “muy bajo riesgo”, 14 casos en la segunda categoría denominada de “bajo riesgo”, ocho casos en la tercera categoría denominada de “riesgo moderado” y por último, en la categoría de “alto riesgo” se encontraron 9 casos.

La mayoría de la literatura consultada coincide en que la localización más frecuente es el estómago (hasta el 60%) seguida de duodeno e ileon (30%) lo cual también se encontró en nuestro estudio, donde el sitio más frecuente de presentación fue estómago, pero en menos de la mitad de los casos (46.4 %), seguido de la presentación en intestino delgado (28.4%), distribuidos de la siguiente manera: duodeno 21.4 % del total, yeyuno 5.3 % del total, y por último, el ileón con tan sólo un caso que corresponde al 1.7 % del total.

La sobrevida a los 5 años es cercana al 50% y se encuentra determinada por los factores de riesgo ya mencionados. Los tumores GIST que tienen un comportamiento maligno muestran pleomorfismo nuclear prominente, necrosis celular y mutación del c-KIT en el exón 11.

En la mayoría de las series estudiadas, cerca de la mitad de los tumores al momento de ser diagnosticados suelen estar confinados al órgano de origen; la mayoría de las neoplasias miden entre 5 y 10 cm. En el presente análisis, la mayoría de los casos (37.5%) fueron menores a 5 cm, sin embargo se encontraron siete casos con un tamaño superior a los diez centímetros.

Se dice que la resección quirúrgica es la principal opción terapéutica, sin embargo, a pesar de una adecuada resección, suelen presentarse recurrencias hasta en un 40% al cabo de dos años. En nuestra serie de casos analizados no hubo ningún reporte de recurrencias. Actualmente el abordaje terapéutico ha tenido modificaciones que implican ya no solo 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.

XII. CONCLUSIONES.

- ❖ Edad de los pacientes: La edad de los pacientes varió considerablemente de los 6 a los 84 años, con una media de 51 años. La mayoría de los casos se ubicaron en la quinta década de la vida, con un total de 15 casos, equivalentes al 26.7% del total de los casos estudiados, siendo más infrecuente en los extremos de la vida.
- ❖ Se observó que hay un ligero predominio de esta neoplasia en el género femenino con 30 casos (53.5%) con respecto al género masculino con 26 casos (46.4%). La media de edad en el género masculino fue de 50 años y en el género femenino de 52 años.
- ❖ Dentro de las características macroscópicas se estudió el sitio de localización, número de lesiones y el tamaño tumoral. Se encontró que el sitio más frecuente de presentación fue el estómago con 26 casos, seguidos del duodeno con 12 casos, en colon y recto se presentaron cinco casos respectivamente, seguidos del yeyuno con 3 casos, al igual que en epiplón y peritoneo con 3 casos. El sitio menos frecuente fue en ileón con tan sólo un caso, y por último, se recibió una muestra de hígado donde se encontró metástasis de un GIST sin determinar el sitio primario. No se presentó ningún caso en el esófago.
- ❖ Se observó que la mayoría de los casos presentaba una sola lesión, con un total de 35 casos (62.5%), en cuatro casos de presentaron dos lesiones, correspondientes al 7.14 % del total, y en seis casos se presentaron múltiples lesiones, lo cual corresponde al 10.71% del total
- ❖ Se clasificó a los tumores de acuerdo a su tamaño, tomando como parámetros la clasificación pronóstica de Fletcher y los criterios de Miettinen, las cuales los dividen en cuatro grupos.
- ❖ El primer grupo representa los tumores con un tamaño de 2 cm o menos, en el que se encontraron 8 casos que corresponden al 14.2 % del total. En el segundo grupo son aquellos tumores con un tamaño de 2.1 cm a 5.0 cm, en el que se encontraron 21 casos, que corresponden al 37.5% del total.

El tercer grupo son los tumores con un tamaño de 5.1 cm a 10 cm, en el que se encontraron 15 casos, que corresponden al 26.7 % del total de los casos. Y por último, los tumores con un tamaño mayor a los 10 cm, en el que se encontraron 7 casos, correspondientes al 12.5% del total. Cabe mencionar, que en cinco casos no se especificó el tamaño del tumor, esto es, porque 4 casos fueron revisión de laminillas y un caso correspondió a estudio transoperatorio en que se solo se obtuvo una muestra representativa multifragmentada.

- ❖ En cuanto al número de lesiones que se presentaron en cada caso, se observó que la mayoría únicamente presentaba una sola lesión, con un total de 35 casos, que correspondió al 62.5 % del total, en cuatro casos de presentaron dos lesiones, correspondientes al 7.14 % del total, y en seis casos se presentaron múltiples lesiones, lo cual corresponde al 10.71% del total. Por último, en 11 casos no se especificó el número de lesiones encontradas.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813-3825.
2. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 701-711. (2).
- 3.- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-19.
4. Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 818-824.
5. Schaldenbrand JD, Appelman HD. Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinhausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum Pathol* 1984; 15:229-232.
6. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S et al. Gain-of-function mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
- 7.- Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, et al . C-kit mutations occur preferentially in malignant vs benign GISTs and do not occur in leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 154: 53-60, 1999.
- 8.- Lux M, Rubin BP, Biase TI, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 156: 791-5, 2000.
- 9.- Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology, ed 8. St. Louis, Mosby, Vol I, Chapter 11 Stromal tumors. pp.691-3, 1996.

- 10.- Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (kit). *Mod Pathol* 13:1134-42, 2000.
- 11.- Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin L, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the rectum and anus. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol*, 25(9): 1121-33, 2001.
- 12.- Walsh TH, Mann CV. Smooth muscle neoplasms of the rectum and anal canal. *Br J Surg* 71: 597-9, 1984.
- 13.- Golden T, Stout AP. Smooth muscle tumours of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. *Surg Gynecol Obstet.*; 73:704-10, 1941.
- 14.- Franquemont DW, Frierson HF Jr. Muscle differentiation and Clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 16:947-54, 1992.
- 15.- Meyling HA. Structure and significance of the peripheral extension of the autonomic nervous system. *J Comp Neurol* 99:495-543, 1953.
- 16.- Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors- value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 19: 207-16, 1995.
- 17.- 43. Enzinger F.M., Lattes, R. and Tortoloni, H. Histological Typing of Soft Tissue Tumours. International Histological Classification of Tumours N° 3 .Geneva, World Health Organization. 1969.
- 18.- Azcotia MF. Tumores del estroma gastrointestinal. Una visión del presente hacia el futuro. *Cir. Gral* 2007; 29(1): 7-9.

- 19 Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional 8ª edición. Editorial Elsevier. Capítulo 17. 830-831.
- 20.- Dornelles RD. Book and Media Reviews. Textbook of uncommon cancer. JAMA 2007; 297:1261-1262.
- 21.- Sociedad Mexicana de oncología. Tumores del estroma gastrointestinal. Primer encuentro multidisciplinario. Gaceta mexicana de Oncología 2005:4.
- 22.- Alvarado-Cabrero I. Vázquez G, Sierra-Santiesteban FI, Hernández Hernández DM, Zavala-Pompa AZ. Clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical center in México. Ann Diagn Pathol 2007; 11: 39-45.
- 23.- Azcotia MF. Tumores del estroma gastrointestinal. ¿Qué hay en México? Y Proyecto Social. XXXI Congreso Internacional de Cirugía General 2007.
- 24.- Azcoitia Moraila, et al. Reporte de 44 casos de CD117 positivos de tumores del estroma gastrointestinal. Un programa de detección de nuevos casos. Cirujano General 2008; 30: 127-135.
- 25.- Tran T, Dávila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. Am J Gastroenterol 2005; 100: 162-168.
- 26.- Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults; a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. Am J Surg Pathol 2005; 29: 1373-1381.
- 27.- Pérez MAG, Ruiz JI, Roesch DF, Martínez FS, Martínez JA. Tumores del estroma gastrointestinal. Presentación de una serie de tres casos de localización gástrica. Cir Gen 2007; 29: 50-53.

- 28.- Bórquez Ma, Rodrigo Neveu et al. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST), un particular tipo de neoplasia. *Rev Med Chile* 2008; 136: 921-929.
- 29.- Fletcher CD, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83.
- 30.- Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 172-187.
- 31.- Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480.
- 32.- Bates AW, Feakins RM, Scheimberg I. Congenital gastrointestinal stromal tumors is morphologically indistinguishable from the adult form, but does not express CD117 and carries a favourable prognosis. *Histopathology* 2000, 37:316-322.
- 33.- Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM. Prognostic implications of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. *Cáncer* 1992, 69: 1334-1341.
- 34.- Trupiano JK, Stewart RE, Misick C, Appelman HD, Goldblum JR. Gastric stromal tumors: a clinicopathologic study of 77 cases with correlation of features with non aggressive and aggressive clinical behavior. *Am J Surg Pathol* 2002, 26: 705-714.
- 35.-Eizaguirre ZB, Burgos JJ. Tumores GIST. Revisión de la literatura. *Rev Esp Patol* 2006, 39: 209-218.
- 36.- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis, and molecular genetics. *Pol J Pathol* 2003; 54: 3-24.

- 37.- Ortega Medina L. Tumores del estroma gastrointestinal (comunicación personal). Curso de Patología Oncológica. Sevilla noviembre 2004.
- 38.- Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW: Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome, *Mod Pathol* 2000, 13:577-585
- 39.- Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, Greenson JK, Appelman HD: Stromal tumors of the anorectum: a clinicopathologic study of 22 cases, *Am J Surg Pathol* 1999, 23:946-954.
- 40.- 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, *Am J Surg Pathol* 2005, 29:52-68.
- 41.- Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, Sobin LH, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases, *Am J Surg Pathol* 2003, 27:625-641.
- 42.- Tworek JA, Appelman HD, Singleton TP, Greenson JK: Stromal tumors of the jejunum and ileum, *Mod Pathol* 1997, 10:200-209.
- 43.- Kim KM, Kang DW, Moon WS, Park JB, Park CK, Sohn JH, Jeong JS, Cho MY, Jin SY, Choi JS, Kang DY: Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: its incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings, *J Korean Med Sci* 2005, 20:977-984
- 44.- Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, Greenson JK, Appelman HD: Stromal tumors of the abdominal colon: a clinicopathologic study of 20 cases, *Am J Surg Pathol* 1999, 3:937-945
- 45.- Yap WM, Tan HW, Goh SG, Chuah KL: Appendiceal gastrointestinal stromal tumor, *Am J Surg Pathol* 2005, 29:1545-1547.

46.- Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, Sobin LH: Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases, *Am J Surg Pathol* 1999, 23:1109-1118.

47.- Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarran L, Besmer P, Antonescu CR: Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: a pathologic and molecular study, *Mod Pathol* 2005, 18:475-484.

48.- Agaram NP, Laquaglia MP, Ustun B, Guo T, Wong GC, Socci ND, Maki RG, DeMatteo RP, Besmer P, Antonescu CR: Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors, *Clin Cancer Res* 2008, 14:3204-3215.

49.- Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rummele P, Gaumann A, Dietmaier W, Hartmann A: Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations, *Am J Surg Pathol* 2007, 31:113-120

50.- Jaramillo AI, Díaz RJ, Barra MR, : Tumores del estroma gastrointestinal, experiencia en la unidad de tumores mixtos del servicio de Oncología del Hospital General de México O.D. Tesis para obtener el grado de especialista en Cirugía Oncológica, UNAM, facultad de Medicina 73 pp.

51.- 19. Nakahara M, Isozaki K, Hirota S, Miyagawa J, Hase-Sawada N, Taniguchi M, Nishida T, Kanayama S, Kitamura Y, Shinomura Y, Matsuzawa Y: A novel gain-of-function mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors, *Gastroenterology* 1998, 115:1090-1095

XIV. ANEXOS

ANEXOS

Tabla N1.

Edad de los pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor del estroma gastrointestinal en el servicio de patología quirúrgica del Hospital General de México, en el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2013

Grupo de edad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0-9	1	1.785	1.7	1.785
10 a 19	0	0	0	1.785
20-29	6	10.714	10.7	12.499
30-39	4	7.142	7.1	19.641
40-49	13	23.214	23.2	42.855
50-59	12	21.428	21.4	64.283
60-69	13	23.214	23.2	87.497
70 y >	7	12.5	12.5	100
Total	56	100	100	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Mínimo: 06

Máximo: 84

Media: 51.321

Mediana: 52.5

Moda: 48

Tabla N2

Género de los pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor del estroma gastrointestinal en el servicio de patología quirúrgica del Hospital General de México, en el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2013.

Género	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Mujer	30	53.571	53.5	54.5
Hombre	26	46.428	46.4	100.0
Total	56	100.0	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Tabla No 3.

Sitio de localización anatómica de los casos con diagnóstico histopatológico de tumor del estroma gastrointestinal en el servicio de patología quirúrgica del Hospital General de México, en el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2013.

Sitio anatómico	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
Esófago	0	0	0	0
Estómago	26	46.42	46.4	46.4
Duodeno	12	21.42	21.4	67.8
Yeyuno	3	5.35	5.35	73.15
Ileón	1	1.79	1.7	74.85
Colon	5	8.93	8.9	83.75
Recto	5	8.93	8.9	92.65
Epiplón y peritoneo	3	5.35	5.3	97.95
Metástasis	1	1.79	1.7	100
Total	56	100	100	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Tabla No 4

Tamaño del tumor en los casos con diagnóstico histopatológico de tumor del estroma gastrointestinal en el servicio de patología quirúrgica del Hospital General de México, en el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2013.

Tamaño	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
2 cm o menos.	8	14.29	14.2	14.2
2.1 - 5 cm.	21	37.5	37.5	51.7
5.1 -10.0 cm.	15	26.79	26.7	78.4
Más de 10 cm.	7	12.5	12.5	90.9
Se desconoce.	5	8.92	8.9	100
Total	56	100	100	

Fuente: Ficha de recolección de datos

Tabla No 5

Número de lesiones que se presentaron por caso en las muestras con diagnóstico histopatológico de tumor del estroma gastrointestinal en el servicio de patología quirúrgica del Hospital General de México, en el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2013.

Número de lesiones	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
Una	35	62.5	62.5	62.5
Dos	4	7.142	7.1	69.6
Múltiples	6	10.71	10.7	80.3
Sin especificar/ se desconoce	11	19.7	19.7	100
Total	56	100	100	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Tabla No 6

Patrón histológico presente en los casos con diagnóstico histopatológico de tumor del estroma gastrointestinal en el servicio de patología quirúrgica del Hospital General de México, en el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2013.

Tipo histológico	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
Fusocelular	39	69.642	69.6	69.6
Epitelioide	8	14.285	14.2	83.8
Mixto	9	16.071	16	100
Total	56	100	100	

Fuente: Ficha de recolección de datos

Tabla No 7

Número de mitosis en los casos con diagnóstico histopatológico de tumor del estroma gastrointestinal en el servicio de patología quirúrgica del Hospital General de México, en el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2013.

Mitosis	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
Sin mitosis.	29	51.8	51.8	51.8
Menos de 5.	23	41.1	41.1	92.9
De 6 a 10.	3	5.358	5.3	98.3
Más de 10.	1	1.793	1.7	100
Total	56	100	100	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Tabla No.8

Presencia de necrosis en la lesión de los pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor del estroma gastrointestinal en el servicio de patología quirúrgica del Hospital General de México, en el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2013.

Necrosis	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	15	26.8	26.8	26.8
NO	41	73.2	73.2	100
Total	56	100	100	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Tabla No 9.

Positividad para los marcadores de inmunohistoquímica en los casos a con diagnóstico histopatológico de tumor del estroma gastrointestinal en el servicio de patología quirúrgica del Hospital General de México, en el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2013.

Marcador	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido
CD 117	43	76.78	76.7
CD 34	16	28.57	28.5
AAML	11	19.64	19.6
Desmina	1	1.78	1.7
PS-100	7	12.5	12.5
AAME	5	8.92	8.9

Fuente: Ficha de recolección de datos.

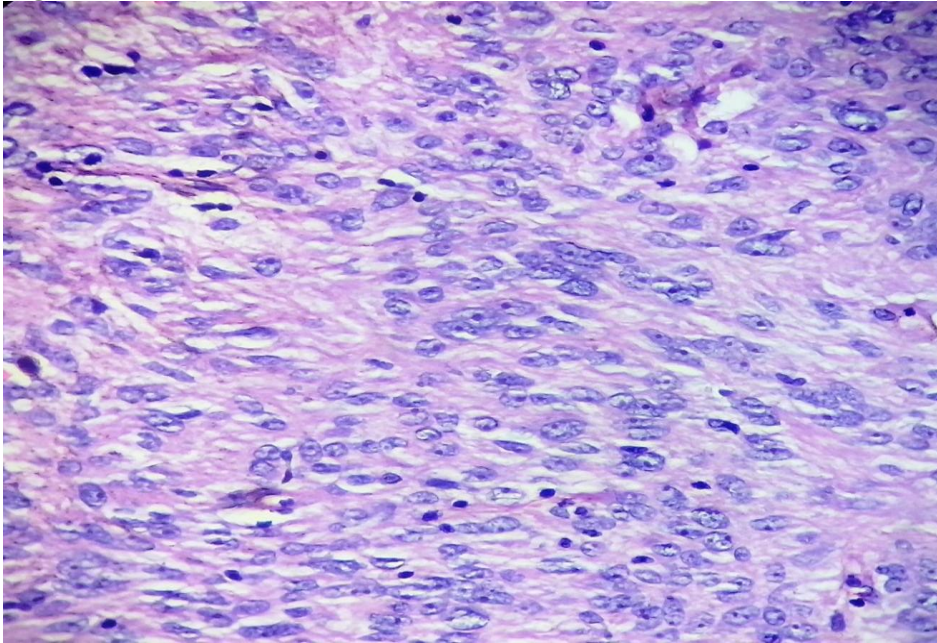
Tabla N 10

Número de casos por año con diagnóstico histopatológico de tumor del estroma gastrointestinal en el servicio de patología quirúrgica del Hospital General de México, en el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2013.

Año	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
2008	11	19.642	19.6	19.6
2009	4	7.142	7.1	26.7
2010	15	26.785	26.7	53.4
2011	10	17.857	17.8	71.2
2012	7	12.5	12.5	83.7
2013	9	16.071	16	100
TOTAL	56	100	100	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Figura 1



**GIST variedad
epiteliode**

Figura 2.- Vista a bajo y alto poder de GIST variedad fusocelular.

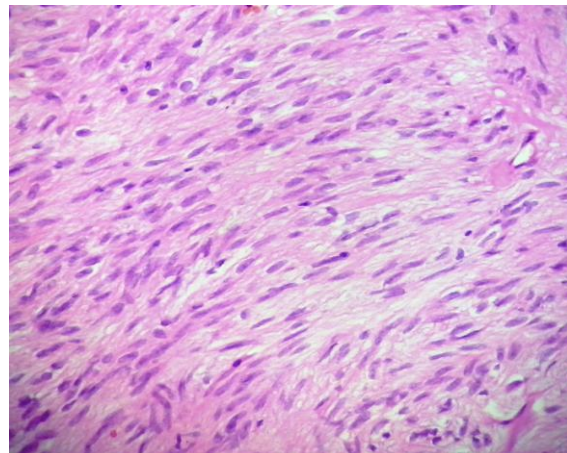
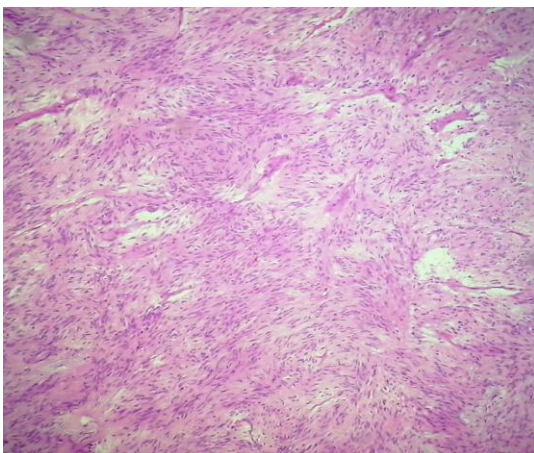


Figura 3.- GIST variedad mixta.

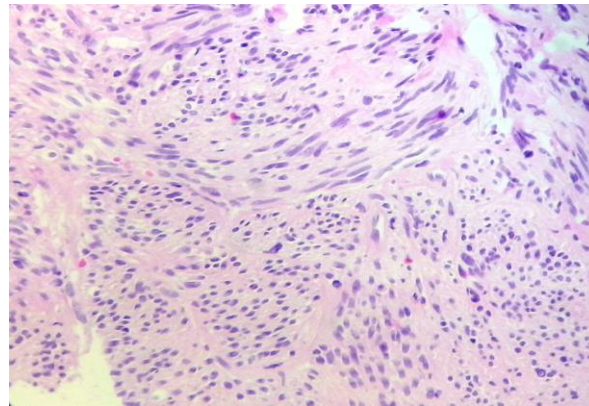
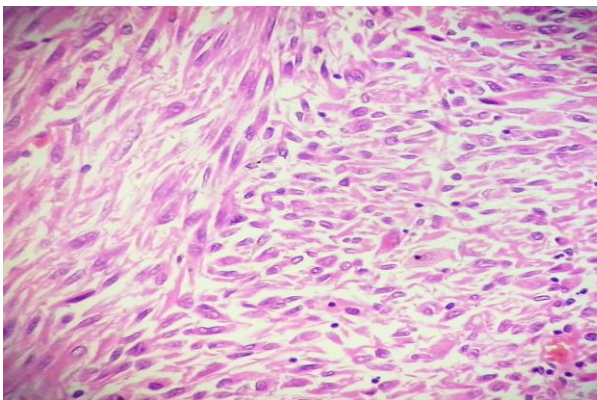
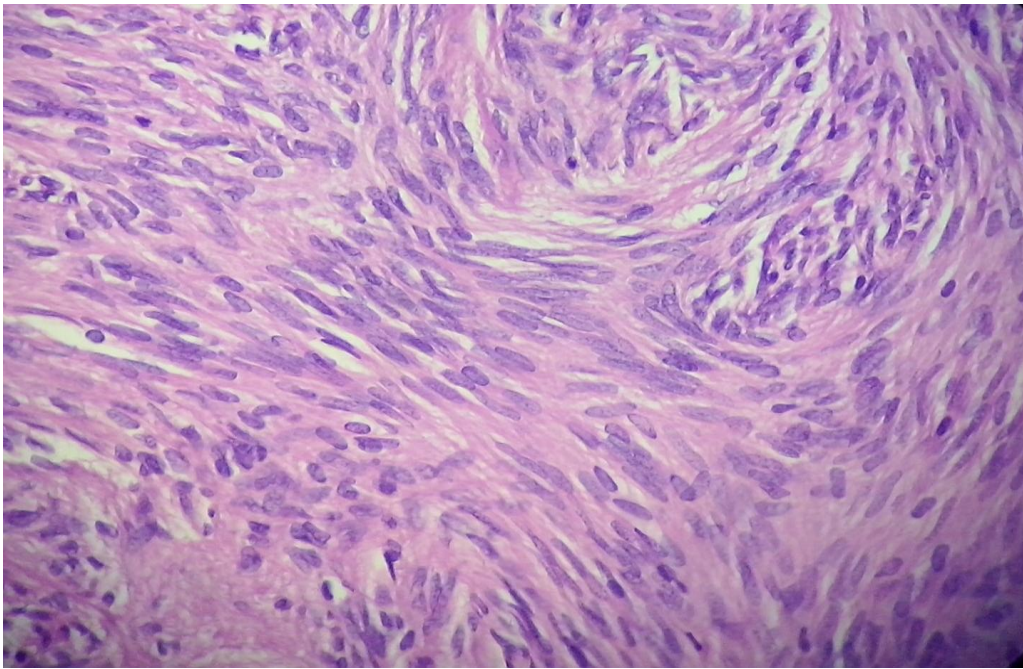


Figura 4. Metástasis hepática de GIST.

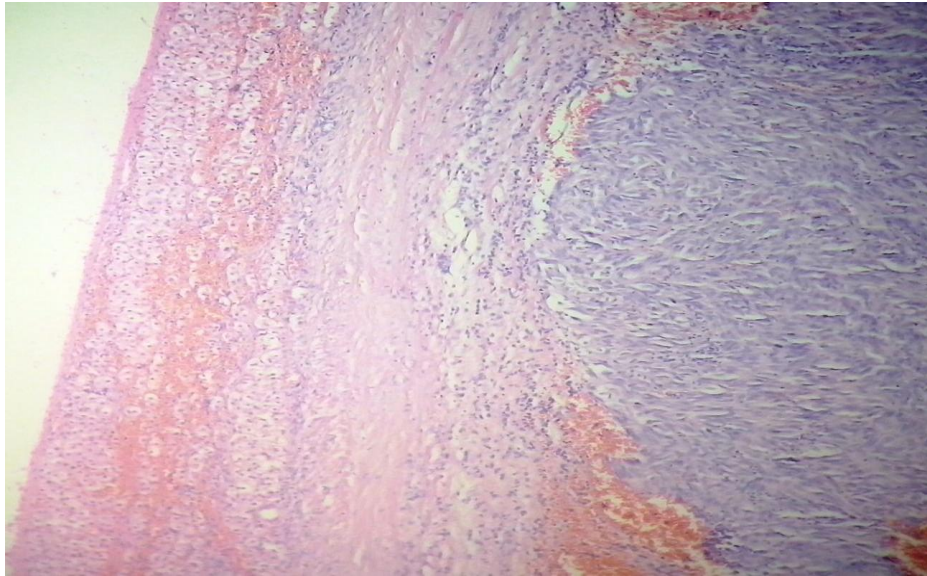
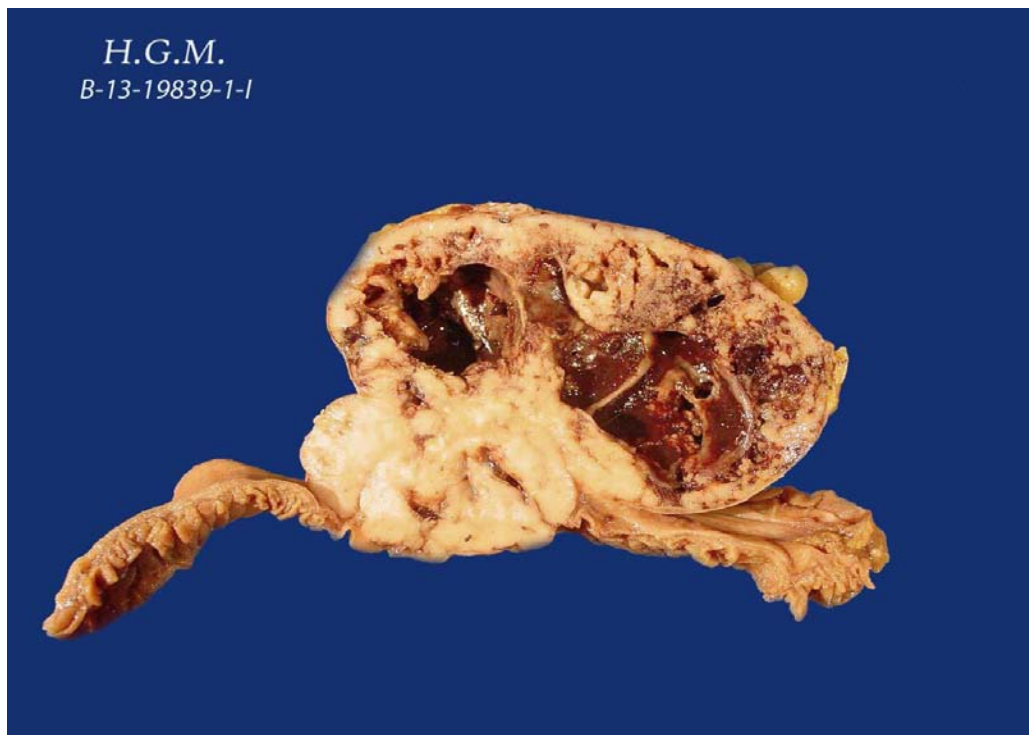


FIGURA 5.



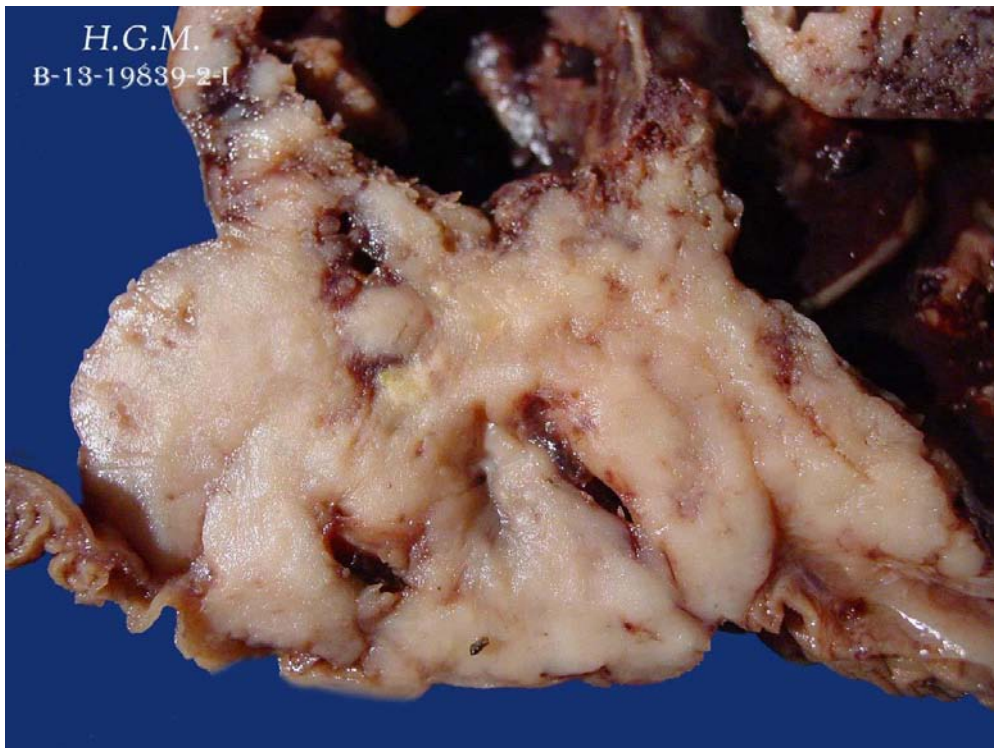
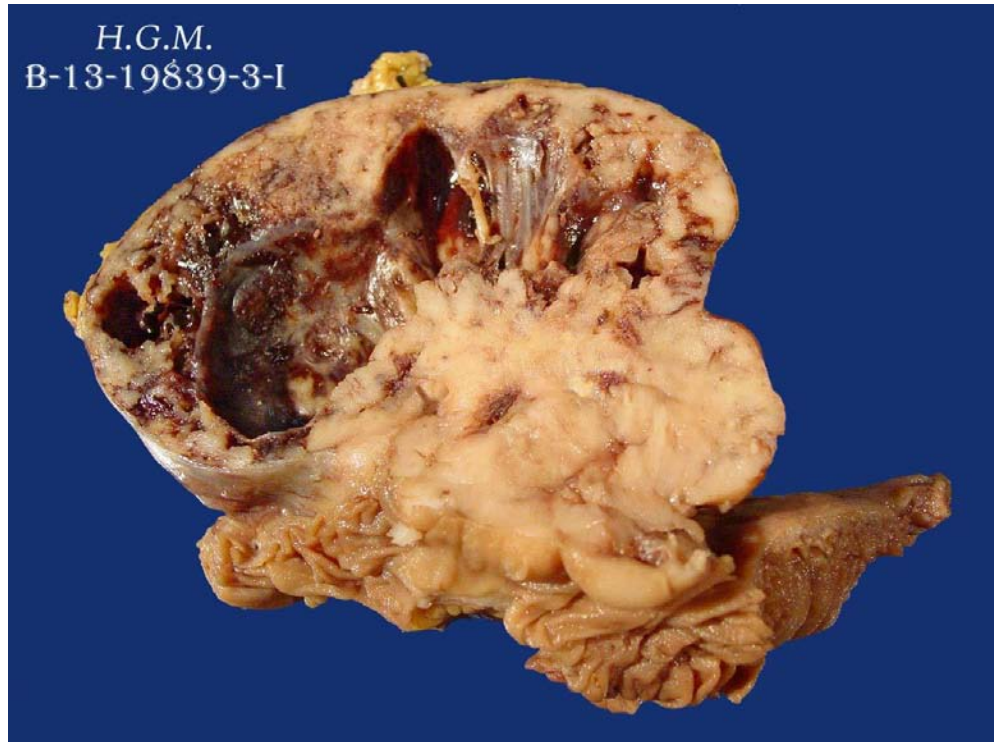


FIGURA 6.

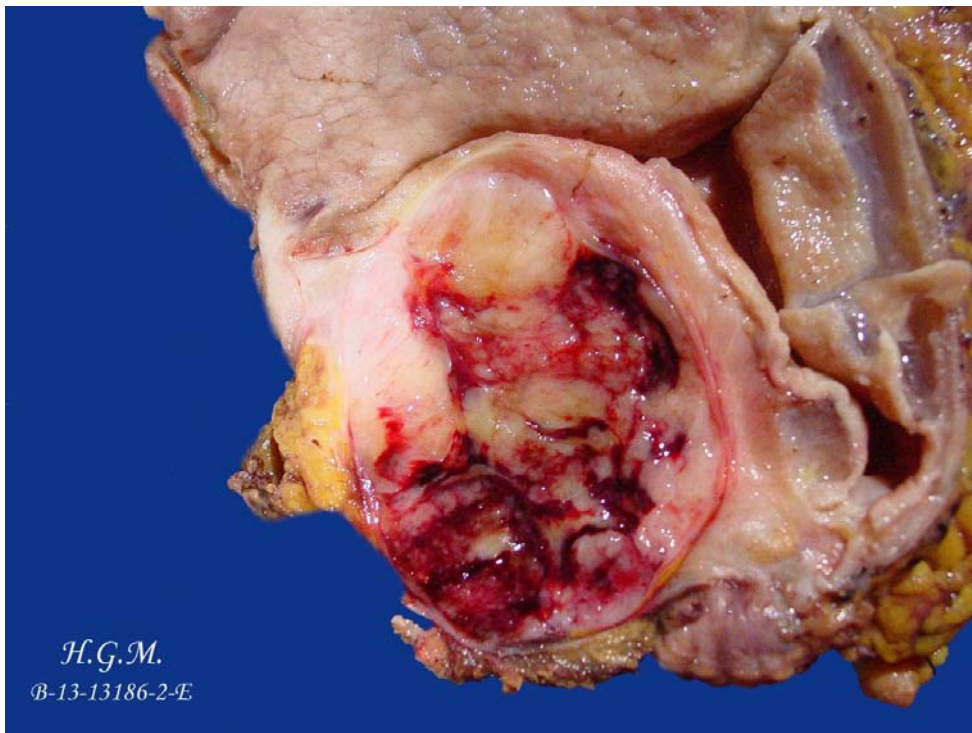


FIGURA 7.

