



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL
GENERACIÓN: 2013-2016**

**ANALISIS DE LOS FACTORES PRONOSTICOS EN TUMORES DEL
ESTROMA GASTROINTESTINAL**

Presenta:

Dr. Diego Oswaldo Bello González

Asesor Conceptual:

Dr. Santos Olivares Pineda
Cirujano-Oncólogo

Asesor Metodológico:

Dr. Santos Olivares Pineda
Cirujano Oncólogo

Avenida Ruiz Cortines no.128 col. alta progreso. Acapulco guerrero

Teléfono: 7445889399

Fecha de entrega: 21/06/16

e-mail: diegobello1304@hotmail.com

ACAPULCO, GUERRERO, JUNIO 2016



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.

INDICE

1. INTRODUCCION
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
3. JUSTIFICACIÓN
4. HIPOTESIS
5. FUNDAMENTO TEÓRICO (ANTECEDENTES)
6. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN (general y específicos)
7. METODOLOGÍA
 - a) Definiciones operacionales (operacionalización)
 - b) Tipo y diseño general del estudio
 - c) Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis
observación
 - d) Criterios de inclusión y exclusión
 - e) Procedimientos para la recolección de información, instrumentos
a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos
 - f) Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las Investigaciones con
sujetos humanos
8. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
10. CRONOGRAMA
11. PRESUPUESTO
12. ANEXOS (Instrumentos de recolección de información, Ampliación de métodos y
procedimientos a utilizar, etc.)

INTRODUCCIÓN

Los tumores poco frecuentes en oncología siguen constituyendo un verdadero reto diagnóstico y terapéutico a pesar de los adelantos científicos y tecnológicos.

No siempre es posible predecir quienes los padecerán, ya que la sintomatología es inespecífica, tampoco es predecible el mejor abordaje diagnóstico-terapéutico que requieren, ya que por su baja incidencia en muchas ocasiones sólo se encuentran reportes de caso o series anecdóticas y pequeñas, lo que incluso ha llevado a discrepancias.

Los sarcomas del estroma gastrointestinal comprenden neoplasias derivadas de las células de Cajal del tubo digestivo, encargadas de regular como marcapasos el movimiento del mismo, se encuentran por ende en cualquier parte del tubo digestivo, epiplón o mesenterio.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, pero como sospecha de dichos tumores, pueden ser el punto clave para un diagnóstico temprano, con posibilidad de tratamiento oportuno.

El reporte histopatológico con inmunohistoquímica, se considera el recurso actual para confirmar el diagnóstico y diferenciación de otros sarcomas.

La relación entre las manifestaciones clínicas, hallazgos quirúrgicos y reporte histopatológico, son considerados factores pronósticos, para determinar la evolución de los pacientes que padecen dicha neoplasia.

Por lo anterior es imperativo conocer la frecuencia, métodos diagnósticos y terapéuticos, así como evolución de dichos tumores, en cada Instituto estatal de cancerología y en Hospitales de concentración, para contar con datos fidedignos que a futuro proporcionen mayor información para el diagnóstico y tratamiento oportuno de los mismos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿CUAL ES LA RELACION EXISTENTE ENTRE LA PRESENTACION CLINICA,
LOS HALLAZGOS QUIRURGICOS E HISTOPATOLÓGICOS COMO FACTORES
PRONOSTICOS DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROIINTESTINAL?

JUSTIFICACION

Actualmente no se cuenta con un registro exacto de la frecuencia, diagnóstico, tratamiento y evolución de los tumores del estroma gastrointestinal, en pacientes del Instituto Estatal de Cancerología del Estado de Guerrero.

La presentación clínica de los tumores del estroma gastrointestinal es inespecífica, frecuentemente se basa en el sitio afectado por el tumor, sin embargo, no hay una correlación de las manifestaciones clínicas, los hallazgos quirúrgicos e histopatológicos como factores pronósticos y la evolución de los pacientes portadores de esta neoplasia.

El presente trabajo tiene como objetivo iniciar el reporte y seguimiento de los pacientes con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal, para contar con datos epidemiológicos que permitan conocer frecuencia, localización, presentación clínica, tratamiento y evolución. Así como analizar la relación entre la presentación clínica, los hallazgos quirúrgicos e histopatológicos como factores pronósticos en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal.

La finalidad de esta investigación es saber el pronóstico y beneficiar a todo paciente diagnosticado con tumor del estroma gastrointestinal según el tipo histológico y lugar anatómico donde se presente y así evitar las complicaciones que este conlleve siendo sometidos a tratamiento quirúrgico y en base al estudios histopatológico saber cuál será su tratamiento a seguir y los controles que este debe de llevar según el tipo de tumor gastrointestinal que se haya diagnosticado

HIPOTESIS

Los paciente con tumor del estroma gastrointestinal con un Karnofski de más de 80%, asintomáticos, con tumor de localización gástrica, lesión única, igual o menor a 5cm, índice mitótico (mitosis por 50 campos de alta potencia) menor de 5 y Ki-67 menor de 50%, cuentan con factores de buen pronóstico y tendrán una evolución y supervivencia global mayor.

FUNDAMENTO TEORICO

TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL

Historia

Los tumores del estroma gastrointestinal fueron descritos por primera vez en 1940 por Stout, considerados como neoplasias derivadas del musculo liso.

En 1993 Mazur y Clark, les asignaron el termino de tumores del estroma gastrointestinal. (30)

Epidemiologia

Los tumores del estroma gastrointestinal, comprenden menos de 1% de los tumores de tubo digestivo, pero son considerados los tumores mesenquimatosos más comunes del mismo. (1)

A nivel mundial presentan una incidencia de 14.5 casos por millón de habitantes. (30)

Hay entre 3.300 y 6.000 casos nuevos por año en los Estados Unidos. (2)

Su distribución es uniforme en todos los grupos geográficos y étnicos, y afectan igualmente a hombres como a mujeres.

Se presentan entre los 60 y los 69 años de edad. (6) La mayoría son esporádicos, pero hay formas familiares poco frecuentes.

En México la edad media de presentación es de 61 años, sin predilección por ningún sexo.

Presentación clínica y evaluación diagnóstica

Se pueden presentar en cualquier lugar del aparato digestivo, pero son más frecuentes en el estómago o el intestino delgado. (7)

- Estómago (40-70%).
- Intestino delgado (20-40%).
- Recto (3%).
- Colon (1 a 2%).
- Esófago (<5%).
- Epiplón/mesenterio (<5%).

El 95% de estos tumores se presenta como un tumor primario solitario, 20 a 25% de los gástricos se encuentran confinados por una pseudocapsula, de 10 a 40% son clínicamente invasores y 10 a 25% de los pacientes se presentan con enfermedad metastásica.(30).

El 58 % de los tumores se presentan como enfermedad localizada, 17% como enfermedad locorregional, 19 % con metástasis a distancia y 6% no etapificable (30).

La presentación clínica varía según la localización anatómica del tumor, su tamaño y grado de malignidad. (12) La presentación más común es la hemorragia digestiva, que puede ser aguda (melena o hematemesis) o crónica, y resulta en anemia. (10)

También se pueden presentar con los siguientes síntomas:

- Dolor agudo en el abdomen a causa de la rotura del tumor.
- Obstrucción GI.
- Dolor semejante al de la apendicitis.

Otros síntomas clínicos son los siguientes:

- Fatiga.
- Disfagia.
- Saciedad.

Las lesiones más pequeñas pueden ser hallazgos casuales durante una cirugía, estudios radiológicos o una endoscopia. Se desconoce la evolución natural de estos tumores incidentales y la frecuencia del avance a una enfermedad sintomática. (11)

La enfermedad avanzada se puede relacionar con metástasis hasta sitios distantes, incluso el pulmón o el hueso. Las metástasis en el cerebro son poco frecuentes (2)

Los estudios diagnósticos son:(12)

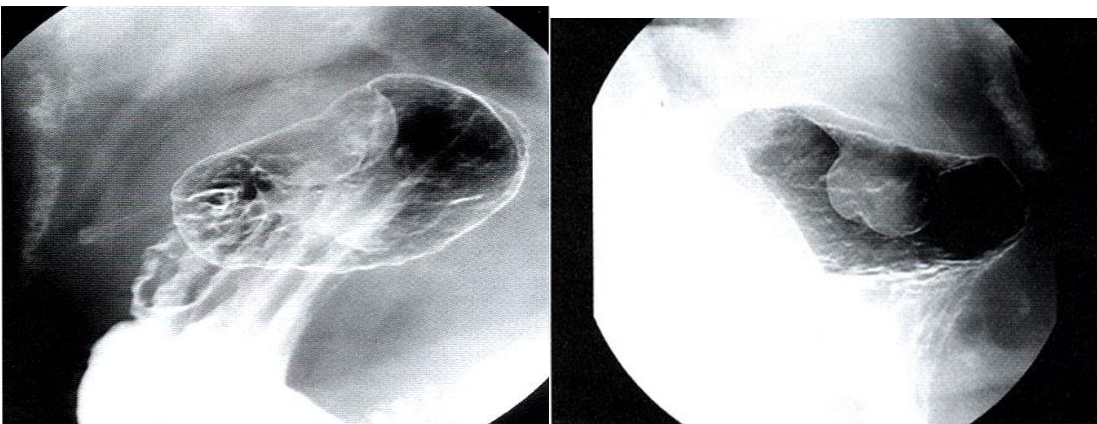
- Tomografía computarizada (TC).

- Imágenes por resonancia magnética (IRM).
- Endoscopía GI superior.

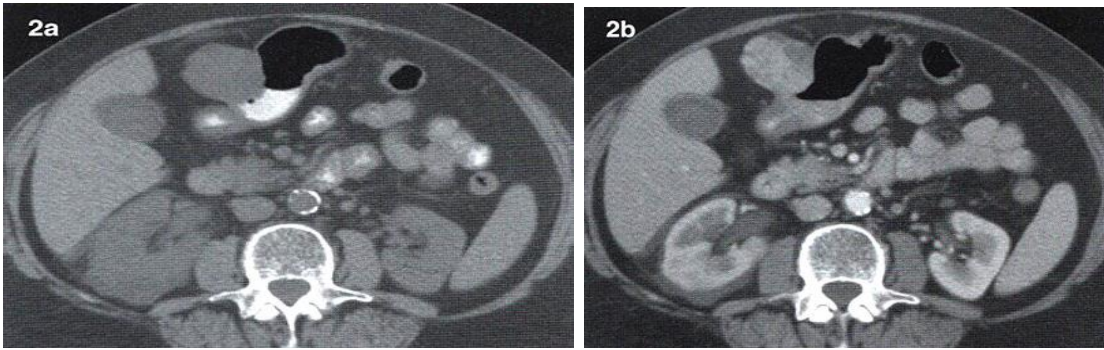
Las pruebas útiles para la estadificación son:

- 18TEP-FDG (tomografía por emisión de positrones con 18fluorodesoxiglucosa).
- TC.

Para la detección de un TEGI en el aparato digestivo superior, resulta útil la ecografía endoscópica con biopsia por aspiración con aguja fina porque la mayoría de los tumores surgen debajo de la capa de mucosa y crecen de manera endofítica.(12-14,29)



Estudio baritado de tubo digestivo superior que demuestra una masa submucosa del fondo gástrico, de contornos regulares.



TC de abdomen sin (a) y con (b) contraste yodado endovenoso. Se observa una masa exofítica a nivel del antro gástrico que se impregna en forma heterogénea con el contraste.

Características patológicas y genéticas moleculares

El tumor que surge normalmente dentro de la pared muscular del aparato digestivo, varía en tamaño de menos de 1 cm a más de 40 cm, con un tamaño promedio de aproximadamente 5 cm cuando se diagnostica clínicamente. (2) Los tumores pequeños puede formar lesiones subserosas sólidas, intramurales o, con menor frecuencia, lesiones intraluminales polipoides. Los tumores grandes tienden a formar lesiones externas adheridas a la superficie exterior del intestino que afectan las capas musculares. (2). Su morfología es muy variada:(8)

- Células fusiformes (70%).
- Células epitelioides (20%).
- Células fusiformes y epitelioides mixtas (10%).

El marcador que más se utiliza para estos tumores es el antígeno CD117, un marcador expresado por las células de Cajal, 95% son positivos. (2, 9, 30)

85% contienen mutaciones oncogénicas en uno de dos receptores de tirosina cinasa: KIT o PDGFRA (receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas).

(2,10) La identificación correcta de un TEGI es muy importante porque se dispone de específicas terapias moleculares dirigidas con inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) del KIT y el PDGFRA, como el mesilato de imatinib o, en el caso de un TEGI resistente al imatinib, el malato de sunitinib. (1, 10,17)

Clasificación celular y molecular de los tumores de estroma gastrointestinal

Anteriormente, eran clasificados como leiomiomas, leiomiosarcomas, leiomioblastomas, schwannomas o neurofibromas del tracto digestivo. Sin embargo, la observación en el año 1983, que los GIST expresaban en los estudios inmunohistoquímicos receptores para el factor de crecimiento de la tirosina kinasa, llamado CD117 en un 100% de los casos, y la proteína CD34 en el 70% de los casos, estableció la diferencia. (29)

El índice proliferativo Ki-67, es referido como un indicador de mal pronóstico, al igual que el índice mitótico, con una relevancia controvertida. (16)

Los tumores de estroma gastrointestinal (TEGI) parecen originarse en células intersticiales de Cajal (son similares a marcapasos intermediarios entre el sistema nervioso autónomo gastrointestinal y las células de músculo liso que regulan la motilidad gastrointestinal y el funcionamiento nervioso autónomo. (3,4) o en sus células precursoras similares a las células madre. (1,2)

Las células de Cajal positivas para KIT y las dependientes de KIT se localizan alrededor del plexo mientérico y la muscularis propia en todo el aparato digestivo.

Las precursoras similares a células madre se pueden diferenciar y convertirse en células de músculo liso si se perturba la señalización de KIT. (5)

Los TEGI pueden pertenecer a uno o más de los siguientes subgrupos:

- TEGI con mutaciones en el KIT. Aproximadamente 80%.
- TEGI con mutaciones en el KPDGFRA. Aproximadamente 5 a 8%.
- TEGI de tipo silvestre. 12 a 15%, mutaciones no detectables, no hay

una relación particular con una localización anatómica o un desenlace clínico. (6)

- TEGl negativo para KIT. 5%
- Síndromes de TEGl. Se relacionaron con la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), la tríada de Carney (TEGl epitelioide gástrico, paraganglioma extrasuprarrenal y condroma pulmonar). (23-25)
- TEGl familiar. (6)
- TEGl múltiples.
- Mutaciones secundarias adquiridas durante la terapia con imatinib para TEGl. (16,27-29)

Estadios de los tumores de estroma gastrointestinal

- Definiciones TNM (para TEGl en todos los sitios)
- En la séptima edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, apareció por primera vez un sistema formal de estadificación de los tumores de estroma gastrointestinal. (1).

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de un tumor primario.

T1	Tumor de ≤ 2 cm.
T2	Tumor de >2 cm, pero no >5 cm.
T3	Tumor de >5 cm, pero no >10 cm.
T4	Tumor de >10 cm en su dimensión mayor.

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS PRONÓSTICOS

TEGI gástrico^b

Grupo	T	N	M	Tasa mitótica
Estadio IA	T1 o T2	N0	M0	Baja
Estadio IB	T3	N0	M0	Baja
Estadio II	T1	N0	M0	Alta
	T2	N0	M0	Alta
	T4	N0	M0	Baja
Estadio IIIA	T3	N0	M0	Alta
Estadio IIIB	T4	N0	M0	Alta
Estadio IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier tasa
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier tasa

TEGI gástrico^b

Grupo	T	N	M	Tasa mitótica
Estadio IA	T1 o T2	N0	M0	Baja
Estadio IB	T3	N0	M0	Baja
Estadio II	T1	N0	M0	Alta
	T2	N0	M0	Alta
	T4	N0	M0	Baja
Estadio IIIA	T3	N0	M0	Alta
Estadio IIIB	T4	N0	M0	Alta
Estadio IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier tasa
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier tasa

Evaluación del riesgo y pronóstico

Para evaluar el riesgo de avance de un tumor primario recién diagnosticado depende de tres parámetros:(2,23-26)

- Índice mitótico (mitosis por 50 campos de alta potencia)
- Tamaño del tumor.
- Localización del tumor.

Cuadro 1. Estratificación del riesgo de TEGI primario mediante índice mitótico, tamaño del tumor y ubicación del tumor

Índice mitótico, cpa	Tamaño, cm	Sitio y riesgo de enfermedad evolutiva (%)			
		Gástrico	Duodeno	Yeyuno/íleo	Recto
≤5 por 50	≤2	Ninguno (0)	Ninguno (0)	Ninguno (0)	Ninguno (0)
	>2 ≤5	Muy bajo (1.9)	Bajo (4.3)	Bajo (8.3)	Bajo (8.5)

Índice mitótico, cpa	Tamaño, cm	Sitio y riesgo de enfermedad evolutiva (%)			
		Gástrico	Duodeno	Yeyuno/íleo	Recto
	>5 ≤10	Bajo (3.6)	Moderado (24)	(Datos insuficientes)	(Datos insuficientes)
	>10	Moderado (10)	Alto (52)	Alto (34)	Alto (57)
>5 por 50	≤2	Ninguno	Alto ^b	(Datos insuficientes)	Alto (54)
	>2 ≤5	Moderado (16)	Alto (73)	Alto (50)	Alto (52)
	>5 ≤10	Alto (55)	Alto (85)	(Datos insuficientes)	(Datos insuficientes)
	>10	Alto (86)	Alto (90)	Alto (86)	Alto (7)

TEGI = tumores de estroma gastrointestinal; cpa = campo de potencia alta, evaluado desde un área que en la detección inicial parece tener la actividad mitótica más alta.

^aRevisión anual de la patología realizada por ANNUAL REVIEWS, INC.

Reproducida con permiso de ANNUAL REVIEWS, INC., en el formato publicado en la Internet por vía del Copyright Clearance Center.[2]

^bNúmero pequeño de casos.

Tratamiento

El manejo de los pacientes con tumores de estroma gastrointestinal es multidisciplinario que incluye una estrecha colaboración entre los patólogos, oncólogos médicos, cirujanos e imagenología.(1)

El tratamiento puede incluir cirugía o el uso de inhibidores de la tirosina cinasa según el grado de la enfermedad y la sensibilidad del tumor. Aunque la recidiva es común en pacientes con tumores de riesgo alto (5), la resección completa de tumores localizados se puede relacionar con una supervivencia sin enfermedad a largo plazo (2).

La quimioterapia estándar no se usa por la insensibilidad de los TEGI a las sustancias quimioterapéuticas. (3-6)

La radioterapia desempeña rara vez un papel en el manejo, se puede usar para controlar el dolor en pacientes con metástasis hepáticas voluminosas limitadas o con una única lesión metastásica grande fijada a la pared abdominal o pélvica.(1)

Terapia quirúrgica

Por lo general, la cirugía se utiliza como terapia inicial para los siguientes tipos de pacientes:

1. Aquellos con un TEGI primario en quienes no se comprueba metástasis.
2. Aquellos cuyos tumores son técnicamente resecables, si los riesgos de morbilidad resultan aceptables.

La meta del tratamiento quirúrgico es la resección macroscópica completa, con una pseudocápsula intacta y márgenes microscópicos negativos. (4) Dado que una metástasis en los ganglios linfáticos es poco frecuente en el caso de los TEGI, no es necesario practicar una linfadenectomía de ganglios que no están comprometidos clínicamente.

La terapia neoadyuvante con imatinib se puede usar para pacientes con tumores grandes o pequeños de difícil acceso que se consideran marginalmente resecables, o irresecables.

Terapia con inhibidores de la tirosina cinasa

Mesilato de imatinib se usa como tratamiento de primera línea de los tumores irresecables, metastásicos o recidivantes. Aunque las respuestas completas son poco frecuentes, la gran mayoría de pacientes exhiben una respuesta parcial o una estabilización de la enfermedad después de empezar con imatinib. Las tasas de mediana de supervivencia han ido de menos de 2 a más de 5 años después del advenimiento de la terapia con imatinib. (13)

Malato de sunitinib oral se administra generalmente a los pacientes con enfermedad irresecable que avanza con imatinib en dosis más altas. (22)

El tratamiento con imatinib o sunitinib se puede continuar por tanto tiempo como el paciente parezca obtener un beneficio clínico o su enfermedad permanezca estable.

(4)

RELACIÓN ENTRE EL GENOTIPO DE TIROSINA CINASA Y LA RESPUESTA AL IMATINIB

	Ensayo European de fase I/II^b, % (n) [31]	Ensayo B-2222 de fase II^c, % (n) [32]	Ensayo European/Australasian de fase III^d, % (n) [18]	Ensayo North American CLB-80004 de fase III^e, % (n) [33]
Participantes en el estudio	(N = 37)	(N = 127)	(N= 377)	(N = 324)
Respuesta objetiva^f				
Exón 11 de KIT	83 (24)	83 ^g (85)	70 ^g (248)	67 ^g (211)
Exón 9 de KIT	25 (4)	48 (23)	35 (58)	40 (25)
Tipo silvestre	33 (6)	0 (9)	25 (52)	39 (33)

	Ensayo European de fase I/II^b, % (n) [31]	Ensayo B-2222 de fase II^c, % (n) [32]	Ensayo European/Australasian de fase III^d, % (n) [18]	Ensayo North American <u>CLB-80004</u> de fase III^e, % (n) [33]
Enfermedad en avance				
Exón 11 de KIT	4	5	3	SN
Exón 9 de KIT	0	17	17	SN
Tipo silvestre	33	56	19	SN

N = número de la muestra; número de observaciones; SN = sin notificación.

^aRevisión anual de la patología realizada por ANNUAL REVIEWS, INC.

Reproducido con permiso de ANNUAL REVIEWS, INC., en el formato publicado en la Internet por vía del Copyright Clearance Center.[3]

Tumores de estroma gastrointestinal resistentes o refractarios al tratamiento

Con el tiempo, la aparición de resistencia tanto al imatinib como al sunitinib es casi universal. No hay una terapia estándar para cuando ocurre esto; los pacientes se deben considerar para recibir una terapia en proceso de investigación. Están en estudio otros ITC orales adicionales. Por ejemplo, en una serie preliminar de casos, el nilotinib exhibió actividad biológica, con un efecto desconocido sobre la supervivencia. (1)

Supervivencia

En comparación con otros sarcomas intraabdominales, la supervivencia de los pacientes después de la cirugía sola es favorable. Habitualmente, el sitio de recaída es intraabdominal, compromete el peritoneo o el hígado; las recidivas locales auténticas son poco comunes y, normalmente, hay una recidiva intraperitoneal generalizada que no se puede detectar mediante técnicas de imagenología. La

mediana del tiempo hasta la recidiva para pacientes que reciben imatinib es de 2 años. (27)

Seguimiento

Las pruebas más apropiadas y la frecuencia de estas pruebas para determinar una enfermedad metastásica o recidivante en pacientes sometidos a resección de aun no están bien definidas debido a que se desconoce el efecto de las estrategias de seguimiento en los desenlaces clínicos. En consecuencia, las recomendaciones para el seguimiento se basan en el juicio clínico que tienen en cuenta el sitio, el tamaño y el índice mitótico del tumor. Para los pacientes tratados quirúrgicamente con enfermedad localizada, los esquemas rutinarios de seguimiento pueden diferir según las instituciones y pueden depender del estado de riesgo del tumor. Se puede realizar una TC abdominal o pélvica cada 3 a 6 meses, pero las lesiones de riesgo muy bajo pueden no necesitar de pruebas de seguimiento de rutina.(18)

La TC o la 18TEP-FDG se usan para vigilar los efectos terapéuticos en pacientes sometidos a terapia sistémica por una enfermedad inoperable, metastásica o recidivante. (27) También puede ser útil para detectar resistencia a un ITC.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar en pacientes sometidos a laparotomía exploradora con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal, la presentación clínica, hallazgos quirúrgicos e histopatológicos como factores determinantes en la evolución y pronóstico en un periodo de 01 marzo del 2014 al 31 diciembre del 2015.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.-Reportar la frecuencia de tumores del estroma gastrointestinal por medio de porcentajes.
- 2.-Comparar la incidencia con la reportada en la literatura.
- 3.-Mencionar los principales sitios de localización.
- 4.-Analizar el protocolo de estudio para llegar al diagnóstico.
- 5.-Reportar el manejo quirúrgico proporcionado a los pacientes.

6.-Describir la evolución de los pacientes.

7.-Analizar la relación entre la presentación clínica. Los hallazgos quirúrgicos e histopatológicos como factores pronósticos.

METODOLOGIA

DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio retrospectivo, que tiene como característica ser analítico y descriptivo.

Con una muestra No probabilística o dirigida.

UNIVERSO DE ESTUDIO

La investigación se realizara en el Servicio de Oncocirugia del Instituto Estatal de Cancerología del Estado de Guerrero

POBLACION DE ESTUDIO:

Serán objeto de estudio todos los pacientes sometidos a Laparotomía exploradora, con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal en el periodo del 01 de Marzo 2014 al 31 de diciembre de 2015

CRITERIOS DE INCLUSION:

En la presente investigación se incluirán todos los pacientes que presenten diagnóstico HP de Tumor del estroma gastrointestinal en el periodo de tiempo establecido. Independientemente de la edad y sexo.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Serán excluidos de la presente investigación todos los pacientes diagnosticados antes del 01 de marzo de 2014 y después de 31 diciembre de 2015. Y aquellos pacientes con RHP diferente de tumor del estroma gastrointestinal.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

Se eliminarán del estudio los pacientes que no cuenten con expediente clínico.

PROCEDIMIENTOS PARA RECOLECCION DE INFORMACION

FUENTE:

Secundaria: Hoja de recolección de datos que serán recabados de los expedientes clínicos tomados del archivo del Instituto estatal de Cancerología.

INSTRUMENTO:

Se utilizara como único instrumento una hoja de recolección de datos elaborado por el investigador.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.

Por tratarse de un estudio no experimental, las variables independientes no se manipulan y únicamente serán descritas junto con las variables dependientes.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIA
Edad	Universal	Cuantitativa Discreta	Se anotara el valor en décadas
Sexo	Universal	Nominal.	1) Hombre (H). 2) Mujer (M).
Presentación clínica.	Independiente	Nominal	Sintomático Asintomatico
Localización Anatómica	Independiente	Nominal	Estomago Intestino delgado Intestino grueso Apéndice cecal Otros sitios.
Tamaño del tumor	Independiente	Nominal	Menor de 2.5cm De 2.5 a 5cm De 5 a 10 cm Mayor de 10cm
Subtipo Histologico	Independiente	Nominal	Fusocelular Epitelioide Mixto
Indice mitotico	Independiente	Nominal	Menos de 5 De 5 a 10 Mas de 10
Potencial de malignidad	Dependiente	Nominal	Atipia celular Necrosis Hemorragia

			Ulceración
Inmunohistoquímica	Independiente	Nominal	CD 34 SMA Vimetina S-100 Desmina Ki-67
Tratamiento	Independiente	Nominal	Cirugía Quimioterapia Multimodal
Evolución	Dependiente	Nominal	Control Recurrencia Muerte

METODO PARA CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS

ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizara una hoja de recopilación de datos de Excel para Windows 8, EUA.

El análisis estadístico se llevara a cabo por medio de:

ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE CADA VARIABLE

-Distribución de Frecuencia (Graficas sectoriales y/o Polígonos de frecuencia)

-Medidas de tendencia central: Moda, Mediana ($N+1/2$), y mediana $X=EX/N$, y análisis de varianza.

El análisis de supervivencia fue por el método de Kaplan-Meier, y análisis multivariante del método de regresión múltiple de Cox.

CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo a la Ley General de Salud en su reglamento de Investigación en Salud articulo 17 este estudio no requiere de hoja de consentimiento informado y aceptación por el comité de ética local.

El presente estudio tiene factibilidad ya que se cuenta con recursos humanos necesarios y expedientes clínicos de los pacientes en el Instituto.

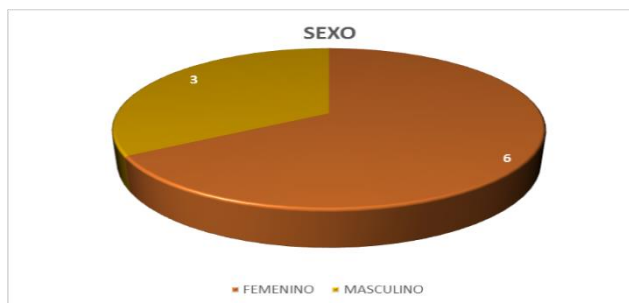
ANÁLISIS DE RESULTADOS

RESULTADOS DESCRIPTIVOS

Durante el periodo de 01 marzo del 2014 al 15 diciembre del 2015 se operaron 30 tumores digestivos en el Instituto estatal de Cancerología del estado de Guerrero de los cuales 9 fueron tumores del estroma gastrointestinal.

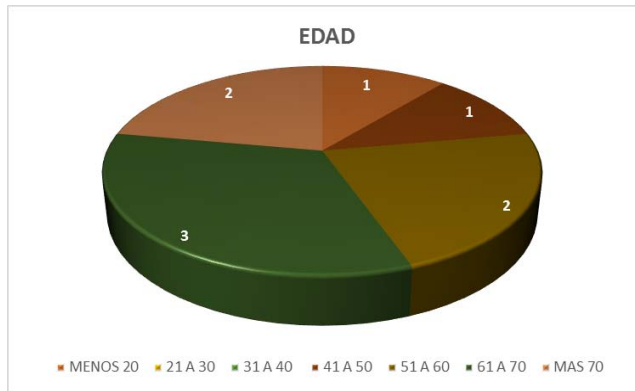
SEXO	EDAD	PRESENTACION CLINICA	EDO GRAL	SITIO ANATOMICO	TAMAÑO	GRADO	IHQ	CIRUGIA	METASTASIS	TX. IMATINIB	SUPERVIVENCIA
F	76	DOLOR	ECOG 0.	GASTRICO	5CM	BAJO	VIME-C-KIT+	Gastrectomia sub	NO	NO	33 meses
M	64	DOLOR Y SANGRADO DETD	ECOG 0.	GASTRICO	>10CM	ALTO	VI, C-KIT+	Gastrectomia sub	NO	NO	21 meses
M	46	ATAQUE AL EDO GRAL	ECOG 1, KARNOFSKI 90%	YEUENO	5CM	BAJO	NO	Yeyunectomia	HEPATICAS (2)	SI	8meses
F	52	ASINTOMATICA	KARNOFSKI 90%	GASTRICO	2-5CM	BAJO	ACTINA C-KIT+	Gastrectomia sub	NO	NO	30 meses
M	63	SENSACION DE PLENITUS GASTRICA	KARNOFSKI 80%	YEUENO	5-10CM		C-KIT+	Yeyunectomia	HEPATICA	SI	29 meses
F	18	ASINTOMATICA, SANGRADO TV	KARNOFSKI 100%, ECOG 0	ILEON PROXIMAL	5-10CM	BAJO	NO	Resección intestinal	NO	SI	11 meses
F	54	DOLOR	KARNOFSKI 90%	GASTRICO	5-10CM	BAJO	C-KIT+	Gastrectomia sub	NO	SI	14 meses
F	62	LESION ABDOMINAL	KARNOFSKI 100%, ECOG 0	COLON ASCENDENTE	>10CM	ALTO	ACTINA-, C-KIT+, CD34+	Hemicolecotomia derecha	NO	NO	17 meses
F	72	ASINTOMATICA	KARNOFSKI 90%, ECOG 0	GASTRICO	5-10CM	BAJO	NO	Gastrectomia sub	NO	NO	20 meses

SEXO	
FEMENINO	6
MASCULINO	3
TOTAL	9



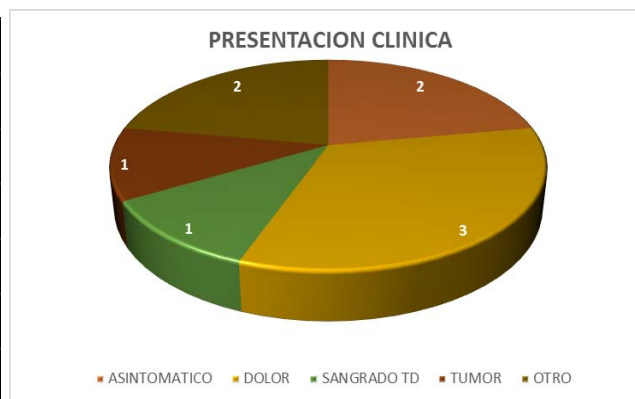
El 67% de los pacientes estudiados fueron de sexo femenino, y el 33% de sexo masculino.

EDAD	
MENOS 20	1
21 A 30	
31 A 40	
41 A 50	1
51 A 60	2
61 A 70	3
MAS 70	2
TOTAL	9



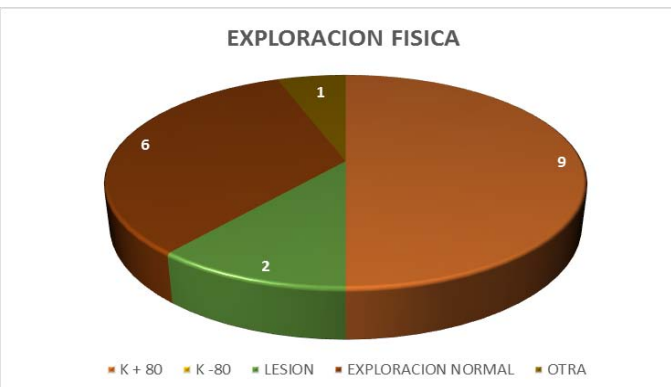
La edad media de presentación fue de 56 años, con un rango de 18-76, siendo más frecuente entre la sexta y séptima década de la vida.

PRESENTACION CLINICA	
ASINTOMATICO	2
DOLOR	3
SANGRADO TD	1
TUMOR	1
OTRO	2
TOTAL	9



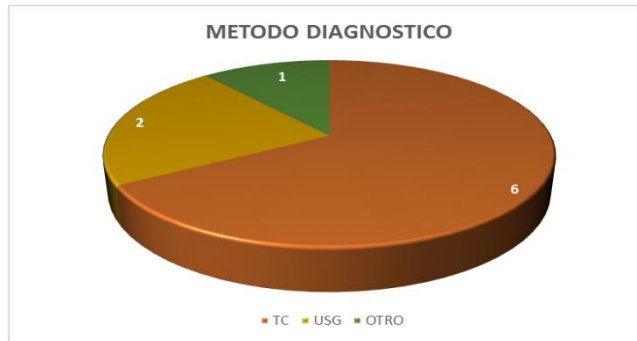
El 33.3% de los pacientes se presentó con dolor abdominal, el 22% asintomático y en menor frecuencia 11% sangrado de tubo digestivo, tumor y sensación de plenitud.

EXPLORACION FISICA	
K + 80	9
K - 80	
LESION	2
EXPLORACION NORMAL	6
OTRA	1



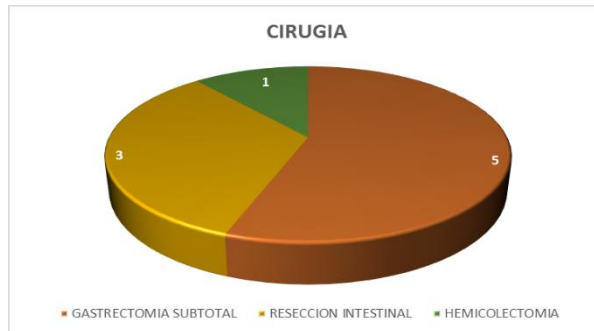
El 100% de los pacientes se encontraron con un karnofski de más de 80%, 22% se encontró lesión abdominal y 78% sin lesiones.

METODO DX	
TC	6
USG	2
OTRO	1
TOTAL	9



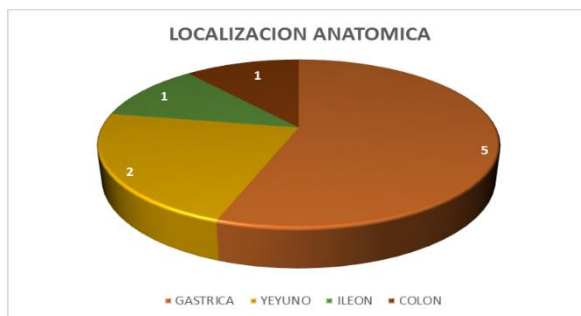
El 66.6% de los pacientes fue diagnosticado por TC abdominopelvico, el 22.2% por USG abdominal, y el 11.1% por endoscopia.

CIRUGIA	
GASTRECTOMIA SUBTOTAL	5
RESECCION INTESTINAL	3
HEMICOLECTOMIA	1
TOTAL	9



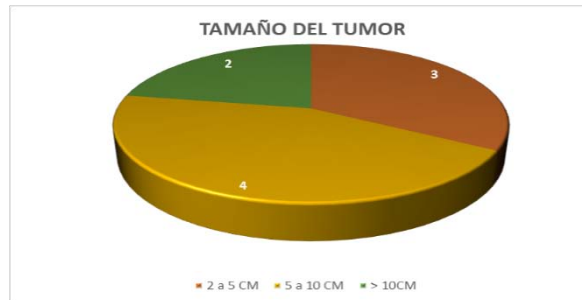
En el 55% se realizó gastrectomía subtotal, en el 33% resección intestinal y anastomosis y en el 11.1% hemicolectomía derecha e ileostomía.

LOCALIZACION ANATOMICA	
GASTRICA	5
YEYUNO	2
ILEON	1
COLON	1
TOTAL	9



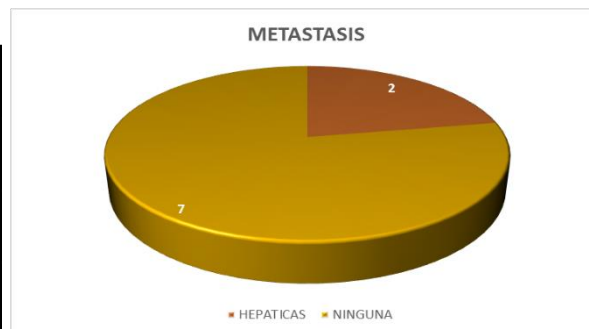
La localización anatómica preferentemente fue gástrica en un 55%, seguida de intestino delgado en 33.3%, y menor frecuencia en colon en un 11%.

TAMAÑO DEL TUMOR	
2 a 5 CM	3
5 a 10 CM	4
> 10CM	2
TOTAL	9



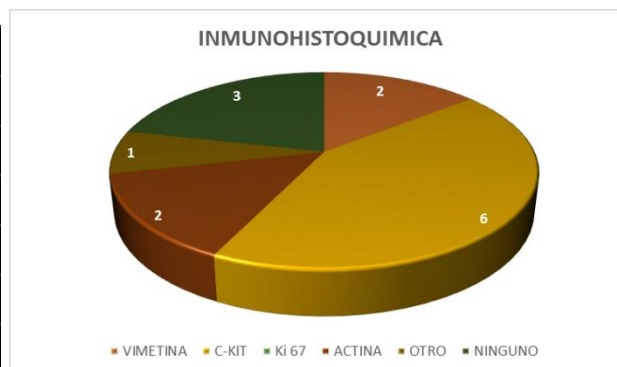
En el 44% de los pacientes se encontró un tumor de 5 a 10cm, en el 33% de 2 a 5 cm y en el 22% mayor de 10 cm de diámetro.

METASTASIS	
HEPATICAS	2
NINGUNA	7
TOTAL	9



Se encontraron metástasis hepáticas en el 22.2%.

INMUNOHISTOQUIMICA	
VIMETINA	2
C-KIT	6
Ki 67	0
ACTINA	2
OTRO	1
NINGUNO	3



El estudio inmunohistoquímico demostró 66.6% positivo a c-kit, 22.2% a vimetina, 22.2% a actina, 11.1% a CD34, y a 33.3% de los pacientes no se realizó. No se realizó Ki-67.

TRATAMIENTO	
QX SOLA	4
QX Y QT	4
QX Y RT	1
TOTAL	9



Al 44.4% de los pacientes se les trato únicamente con cirugía, al 44.4% se les indico adyuvancia con imatinib, por metástasis y alto grado, pero solo 22.2% lo llevo acabo, y al 11.1% les dio RT por dx inicial de sarcoma.

EVOLUCION	
LIBRE DE ENFERMEDAD	5
RECURRENCIA	1
ABANDONO TX	3
MUERTE	
TOTAL	9



Durante el seguimiento el 55% de los pacientes se encontraron libres de enfermedad, el 11.1% presento recurrencia, sin aceptar nueva cirugía, y 33.3% de los pacientes no acudieron al Instituto, el 11.1% acudió al IMSS.

BIBLIOGRAFIA

1. Judson I, Demetri G: Advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Ann Oncol* 18 (Suppl 10): x20-4, 2007.
2. Corless CL, Heinrich MC: Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu Rev Pathol* 3: 557-86, 2008.
3. Tran T, Davila JA, El-Serag HB: The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 100 (1): 162-8, 2005.
4. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al.: High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 37 (12): 1527-35, 2006.
5. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, et al.: Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 31 (1): 113-20, 2007.
6. Nowain A, Bhakta H, Pais S, et al.: Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 20 (6): 818-24, 2005.
7. Gastrointestinal stromal tumor. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 175-80.
8. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC: Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 22 (18): 3813-25, 2004.
9. Joensuu H: Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol* 17 (Suppl 10): x280-6, 2006.
10. Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 130 (10): 1466-78, 2006.
11. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al.: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 231 (1): 51-8, 2000.
12. Demetri GD: Gastrointestinal stromal tumor. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1060-73.
13. Nickl NJ: Gastrointestinal stromal tumors: new progress, new questions. *Curr Opin Gastroenterol* 20 (5): 482-7, 2004.
14. Vander Noot MR 3rd, Eloubeidi MA, Chen VK, et al.: Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 102 (3): 157-63, 2004.
15. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al.: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279 (5350): 577-80, 1998.
16. Sanchez Hidalgo, Muñoz Cazares, cols. Tumores del estroma gastrointestinal,: factores pronósticos de supervivencia tras citorreduccion R0. *Rev Esp* 99 (12):703-708, 2007
17. Antonescu CR: Targeted therapy of cancer: new roles for pathologists in identifying GISTs and other sarcomas. *Mod Pathol* 21 (Suppl 2): S31-6, 2008.

18. Casali PG, Jost L, Reichardt P, et al.: Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 19 (Suppl 2): ii35-8, 2008.
19. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al.: PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 299 (5607): 708-10, 2003.
20. Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, et al.: NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. *Am J Surg Pathol* 29 (9): 1170-6, 2005.
21. Agaimy A, Pelz AF, Corless CL, et al.: Epithelioid gastric stromal tumours of the antrum in young females with the Carney triad: a report of three new cases with mutational analysis and comparative genomic hybridization. *Oncol Rep* 18 (1): 9-15, 2007.
22. Carney JA: Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 74 (6): 543-52, 1999.
23. 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* 29 (1): 52-68, 2005.
24. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, et al.: Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 30 (4): 477-89, 2006.
25. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, et al.: Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol* 27 (5): 625-41, 2003.
26. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, et al.: 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.
27. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al.: NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 5 (Suppl 2): S1-29; quiz S30, 2007.
28. Gold JS, van der Zwan SM, Gönen M, et al.: Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. *Ann Surg Oncol* 14 (1): 134-42, 2007.
29. Drs. Roberto Oyanedel Q, Andrés O'Brien S, Alejandra Pizarro G, Elizabeth Zamora E, Christine Menias O. tumor estromal gastrointestinal (gist): formas de presentacion. *Rev Chil Radiol*; 11(1):13-18, 2005.
30. Granados García Martín, Herrera Gomez Angel. manual de Oncologia. Mc Graw Hill. 5ª edición. pp 583-592.

PRESUPUESTO

La presente investigación será realizada bajo el presupuesto total del investigador, cubriendo este, todos los gastos que se hagan durante la investigación y hasta la culminación de la misma.

1. LAPICES 10.....20 PESOS
2. PLUMAS 10.....20 PESOS
3. BORRADORES 5.....10 PESOS
4. IMPRESIONES 30.....30 PESOS
5. LAPTOP.....

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO) 1/1

- 1.- Nombre (Iniciales): _____
- 2.- Edad: _____
- 3.- Sexo: _____
- 4.-Manifestaciones Clínicas _____
- 5.-Diagnostico de Ingreso _____
- 6.-Protocolo de Diagnostico _____
- 7.- Hallazgos quirúrgicos: sitio anatómico _____ único
_____ múltiple _____ tamaño tumoral _____
- 8.-Reporte HP: _____

- 9.-Inmunohistoquímica _____
- 10.- Tratamiento quirúrgico _____
- 11.-Tratamiento adyuvante _____
12. Evolución _____
- 13.-Pronostico _____

OBSERVACIONES.