



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



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

***“CONVERSIÓN POSTERIOR A TERAPIA BLANCO EN PACIENTES CON GIST INICIALMENTE IRRESECABLE”.***

**TESIS**

**Que para obtener el grado de especialista en  
Cirugía Oncológica (Adultos)**

**Presenta:**

Dr. Camilo José Rodríguez Herrera  
R3 de Cirugía Oncológica de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Dirección Avenida Cuauhtémoc Num. 330. Col. Doctores. Del. Cuauhtémoc, Ciudad de México.  
E-mail: [camilorodher@gmail.com](mailto:camilorodher@gmail.com)  
Tel: (999) 9-00-48-26

**Asesores:**

Dr. Rafael Medrano Guzmán  
Jefe de servicio de Sarcomas y tubo digestivo alto de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Dirección Avenida Cuauhtémoc Num. 330. Col. Doctores. Del. Cuauhtémoc, Ciudad de México.  
E-mail: [rafael.medrano66@prodigy.net.mx](mailto:rafael.medrano66@prodigy.net.mx)  
Tel: (55) 56-27-69-00 ext. 22680 y 22723.

Dra. Marisol Luna Castillo.  
Médico no familiar. Cirujano Oncólogo adscrito de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Dirección Avenida Cuauhtémoc Num. 330. Col. Doctores. Del. Cuauhtémoc, Ciudad de México.  
E-mail: [marylusol@hotmail.com](mailto:marylusol@hotmail.com)  
Tel: (55)37-06-60-05

*Ciudad de México, Mayo de 2018*



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.

---

Dr. Odilón Félix Quijano Castro  
Director de Enseñanza e Investigación en Salud  
Hospital de Oncología IMSS Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

Dr. Rafael Medrano Gúzman  
Médico No Familiar Cirujano Oncólogo  
Jefe de servicio de Tumores de Tubo digestivo alto, Sarcomas y Primario no conocido.  
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

Dra. Marisol Luna Castillo.  
Médico No Familiar Cirujano Oncólogo del servicio de Tumores de Tubo digestivo alto,  
Sarcomas y Primario no conocido.  
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

Dr. Camilo José Rodríguez Herrera.  
Residente de Tercer Año de Cirugía Oncológica  
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina

México, Cd. Mx. a 23 de Mayo de 2018

**DR. JOSÉ HALABE CHEREM**

Jefe de la División de Estudios de Posgrado

Presente

**PROPUESTA DE JURADO**

Por este conducto me permito solicitarle tenga a bien autorizar la fecha, hora,

lugar y jurado que se propone para la realización del examen final de

Especialización en: CIRUGÍA ONCOLÓGICA ADULTOS

del Médico CAMILO JOSÉ RODRÍGUEZ HERRERA

con número de cuenta 515229086 . El día 23 de mayo

de 2018 a las 12:00 hrs. en HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI (IMSS)

Integrantes del Jurado

Cargo	Nombre	Firma
Dr. (a.)	ODILON FELIX QUIJANO CASTRO	
Dr. (a.)	DOMINGO GONZALEZ RODRIGUEZ	
Dr. (a.)	FRANCISCO ISAAC NÁJERA DOMINGUEZ	

Atentamente:

Dr.(a) ODILON FELIX QUIJANO CASTRO  
Jefe de Enseñanza



## **Índice**

1. Título
2. Resumen
3. Marco Teórico
4. Justificación
5. Pregunta de investigación
6. Objetivos
  - a. General
  - b. Específicos
7. Material y métodos
  - a. Universo.
  - b. Población.
  - c. Unidad de Observación.
8. Criterios de selección
  - a. Criterios de inclusión
  - b. Criterios de exclusión
9. Definición de variables
10. Aspectos éticos.
11. Recursos y financiamiento.
12. Resultados
13. Discusión
14. Conclusiones
15. Referencias
16. Anexos

## Resumen

Título: **CONVERSIÓN POSTERIOR A TERAPIA BLANCO EN PACIENTES CON GIST INICIALMENTE IRRESECABLES.**

### - Antecedentes científicos:

Los tumores estromales del tracto gastrointestinal (GIST) son las neoplasias estromales más frecuentes en esta localización (2% de todas las neoplasias del tracto gastrointestinal). Se originan de las células intestinales de Cajal, expresando doble positividad para CD34 y c-kit. La incidencia de los GISTs es de 10-20 casos/millón de habitantes. Se localizan con mayor frecuencia en estómago (50-60%), seguidos de intestino delgado (20%), colon y recto (10%), y esófago (<5%).

Los síntomas dependen del tamaño y la localización, aunque son inespecíficos.

La resección quirúrgica es el estándar actual de tratamiento para GIST localizados en sitio único. El diagnóstico inicial es sugerido inicialmente por endoscopia, ultrasonido endoscópico o por TAC, siendo el diagnóstico histopatológico definitivo realizado posterior a la resección quirúrgica del tumor.

El marcado éxito que ha tenido el imatinib en el tratamiento no quirúrgico del GIST metastásico y su impacto favorable sobre la sobrevida global en el escenario adyuvante hace lógica la especulación del beneficio que pudiese alcanzar en su aplicación como terapia neoadyuvante en pacientes con enfermedad localmente avanzada.

Diversos estudios han demostrado la utilidad del Imatinib para la conversión de GIST inicialmente irresecables a resecables, permitiendo un adecuado control local, impactando en la sobrevida global y en el periodo libre de enfermedad.

### - Justificación:

La incidencia en la población europea de GIST clínicamente relevantes es de 1,5 casos/100.000 habitantes/año, pero podría ser mucho mayor, dado que el 20-30% de la población mayor de 50 años podría tener focos microscópicos de GIST gástrico (74).

Se considera en la literatura que aproximadamente el 90% de los GIST diagnosticados serán inicialmente tratables con cirugía primaria, siendo un 10 % restante inicialmente considerados irresecables por enfermedad metastásicas o enfermedad avanzada irresecable (75).

El tratamiento que se pueda ofrecer en los GIST repercute en su pronóstico. Por lo que se ha reportado que realizándose cirugía inicial y resección completa se alcanza una sobrevida a 5 años de hasta 82% en tumores localizados (76) o alcanzándose hasta 54 a 78 % en enfermedad metastásica resecable (77). En el caso de pacientes inicialmente irresecables con conversión a resecables con uso de Imatinib se ha reportado sobrevida a los 5 años de hasta 80% (63) y en casos candidatos únicamente a manejo paliativo con imatinib la sobrevida a 5 años observada es de 28 % con una sobrevida media de 29 meses (78).

Con el advenimiento del Imatinib como terapia blanco se ha logrado una respuesta tumoral, así como un aumento en la sobrevida y en la estabilidad tumoral. El imatinib ha sido aplicado como terapia neoadyuvante en GIST resecables con el fin de disminuir morbilidad quirúrgica secundario a la extensión de la resección, o, en el caso de GIST irresecables/metastásicos, con el fin de lograr su resecabilidad y un impacto en la sobrevida.

Este abordaje médico-quirúrgico en GIST avanzado se basa en el hecho de que los pacientes respondedores a la terapia preoperatoria, al ser biopsiados/resecados usualmente contienen células viables, que incluso pueden tener clones resistentes a imatinib.

Con lo anteriormente dicho, se pone en claro la utilidad y el beneficio que se logra al poder realizar una resección completa del GIST. Por otro lado, los estudios en caso de GIST irresecables son escasos y se limitan a series pequeñas, y en dichas series se ha observado un potencial beneficio en el uso de imatinib para conversión de GIST irresecables a resecables, lográndose potencialmente una sobrevida similar al lograrse la resección completa. En este estudio se determinará el porcentaje de pacientes que se logran convertir a resecables posterior a administración de Imatinib.

### - Objetivo de trabajo:

Determinar el porcentaje de pacientes que presentan conversión a resecables posterior a terapia en pacientes con GIST inicialmente irresecables.

### - Programa de trabajo

Características del lugar donde se realizó el estudio

- i. Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI
- ii. Revisión de expedientes de pacientes en el periodo comprendido de enero 2012 a diciembre de 2016.

Tipo de estudio: Estudio transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo

El método de recolección de información fue por medio de la revisión de una base de datos creada a partir de los expedientes físicos o electrónicos de pacientes que acudieron al Hospital de oncología del CMN Siglo XXI dentro del periodo comprendido entre enero 2012 y diciembre de 2016, en los que se confirmó el diagnóstico de GIST, y que cumplieron los criterios de inclusión.

La información se almacenó en un instrumento de recolección diseñado especialmente para la investigación (ver anexo 7), en el cual se recolectaron los siguientes datos: Clave, Sexo, edad, Sitio de localización, inicialmente resecable o irresecable, motivo de irresecabilidad, tamaño tumoral inicial e índice mitótico en 50 CGA. En el caso de ser irresecable, se anotaron los pacientes que hayan sido valorados por el servicio de oncología médica y a quienes se le haya otorgado tratamiento con Mesilato de imatinib a dosis de 400 mg diarios. En ellos, se procedió a registrar y anotar de forma individual, en quienes se realizó conversión a resecabilidad, tiempo de tratamiento con imatinib antes de considerarse quirúrgico por parte del servicio de cirugía oncológica designado para dicha valoración. En caso de realizarse cirugía posterior al tratamiento con imatinib, se registró el estado de los márgenes de resección. Una vez el obteniendo el total de pacientes, se procedió a analizar los datos utilizando medidas de tendencia central.

### - Resultados.

Se analizaron un total de 312 pacientes con diagnóstico de GIST. 131 pacientes eran hombres (42 %) con una edad promedio de 57 años; y 181 fueron mujeres (58 %) con una edad promedio de 59 años. La localización más frecuente del GIST observada fue en estómago con 185 casos que representaba el 59.2 %. En cuanto a las características del tumor; el tamaño promedio fue de 9.5 cm. Se observó un mayor predominio de tumores de bajo índice mitótico, comprendido en menos de 5 mitosis por 50 CGA los cuales representaron el 52.2%. Al momento de su diagnóstico, el 67.30 % de los pacientes (210 pacientes) se consideraron resecables de inicio; el 32.69 % (102 pacientes) se consideraron irresecables. La causa más frecuente de irresecabilidad fue por involucre multiorgánico.

Un total de 102 pacientes, considerados irresecables de inicio, fueron sometidos a terapia blanco con imatinib a dosis de 400 mg/día, de los cuales 16 pacientes (15.68%) tuvieron conversión a resecables. El tiempo en el que se observó la conversión fue de 6 meses inicio de tratamiento, con una mediana de igual manera de 6 meses. Por otro lado, 86 pacientes (84.31%) no presentaron conversión. En los pacientes que presentaron conversión a resecables; 15 pacientes presentaron resección completa con márgenes sin neoplasia y 1 paciente presentó neoplasia microscópica en márgenes (R1).

### - Conclusiones

El empleo de Mesilato de imatinib a dosis de 400 mg / día es una terapéutica útil en GIST inicialmente irresecables, ya que más del 15 % de los pacientes van a presentar respuesta clínica que permita la posterior resección completa del tumor con márgenes negativos en la mayor parte de los casos.

**Palabras clave:** GIST, Tumor del estroma gastrointestinal, Metasilato de Imatinib, Tumor del estroma gastrointestinal irresecable, conversión, terapia blanco.

## MARCO TEÓRICO.

### DEFINICION DE TUMOR ESTROMA DEL TRACTO INTESTINAL.

Los tumores estromales del tracto gastrointestinal (GIST) son las neoplasias estromales más frecuentes en esta localización (2% de todas las neoplasias del tracto gastrointestinal) y presentan diferencias clínico-patológicas con respecto a otros tumores mesenquimales como leiomiomas, leiomiosarcomas y schwannomas. Son tumores constituidos por células fusiformes y/o epiteloides que de forma características expresan c-kit (CD117, “receptor del Factor de células madres”) y CD34 (marcador de células intersticiales fibroblásticas dendríticas) (1).

Presentan variabilidad en la expresión de actina y marcadores neurales, aunque generalmente son negativos para desmina (2-3). Esta definición excluye tumores de musculo liso, schwannomas y neurofibromas.

Las características que presentan estos tumores, desde el punto de vista inmunohistoquímico y de microscopia electrónica, ha permitido demostrar que se originan a partir de células intersticiales de Cajal, con positividad para c-kit, CD 34 y vimentina (4). Las células intersticiales de Cajal están situadas en el plexo mientérico, se disponen entre las fibras musculares de la pared intestinal y constituyen la interfase entre la inervación autonómica de la pared intestinal y la musculatura lisa intestinal, cuya función es regular el peristaltismo intestinal.

La identificación en la mayoría de los GIST de mutaciones en uno de los dos genes de receptores de tiroquinasa (c-kit y PDGFRA) es un elemento clave en la patogénesis de los GIST (5) y ha permitido definir esta entidad y distinguirla de otras neoplasias (6).

### HISTORIA DE LOS GIST

La terminología utilizada para clasificar los tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal (TGI) ha sufrido diversas modificaciones durante los últimos 70 años. En 1940, Scout, et al, la mayoría de los tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal se consideraban tumores de músculo liso (leiomiomas, leiomiomas celulares y leiomiosarcomas), en función del grado de celularidad y actividad mitótica. Los tumores mesenquimales de aspecto epiteloides se consideraban leiomioblastomas o leiomiosarcomas epiteloides. La introducción de la microscopia electrónica (ME) en el estudio de tumores, entre finales de 1960 y principios de 1970, reveló que la mayoría de ellos no tenían características típicas de diferenciación de células de musculo liso. Con la introducción de la inmunohistoquímica (IHQ) a principios de los 80s, se corroboró la ausencia de características inmunofenotípicas de diferenciación de músculo liso (7).

El término de “tumor del estroma gastrointestinal” se introdujo como término histogenético arbitrario para referirse a un grupo de tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal que no podían considerarse de origen neurogénico (por ser S.100 negativos) ni de músculo liso (ausencia de miofilamentos en la microscopia electrónica (8), así, la designación de GIST se ha utilizado como término para englobar los diferentes tumores mesenquimales, en ausencia de un marcador específico para su diagnóstico (9). En 1991, Traveek, et al, describen que CD34, además de expresarse en tumores vasculares, también se expresa en sarcomas epiteloides y en una minoría de leiomiosarcomas (10).

En 1994 Van de Rijn, et al y Monihan, et al. Describen la expresión de CD34 en una gran proporción de tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal (11-12). En 1995, Miettinen, et al. También describe alta expresión de CD34 en tumores mesenquimales gastrointestinales, que no son leiomiomas ni schwannomas (3).

Posteriormente se descubrió que los denominados GIST formaban un grupo de tumores mesenquimales biológicamente distintos. Quizá el criterio diagnóstico más específico aplicable fue la determinación inmunohistoquímica de la expresión de c-kit (CD117) (2,4,5).

Los GIST de diferentes localizaciones pueden presentar ligeras diferencias histológicas y en el perfil IHQ, por ejemplo en la expresión de actina (13). Sin embargo, hallazgos recientes IHQ, citogenéticos y moleculares sugieren que los GIST, independientemente de su localización, comparten características fundamentales.

El término “tumores de nervio autonómico gastrointestinal” (GANT), equivalente al anteriormente empleado “plexosarcoma”, se utilizó en los GIST con características ultraestructurales que recordaban a los plexos autonómicos gastrointestinales y mostraban diferenciación neural (14). Los GANT se consideran actualmente una variante morfológica de los GIST, dado que presentan las mismas características morfológicas, IHQ y estado mutacional (15).

#### **ORIGEN CELULAR DE LOS GIST**

En 1998 se propuso que los GIST podrían originarse de las células intersticiales de Cajal (CIC) (5), y diversos autores apoyaron esta teoría (4, 16-17).

Las CIC fueron descritas por primera vez en 1893 por Santiago Ramón y Cajal, como un tipo de célula especial que formaba parte de la red de capas del plexo mientérico del tracto gastrointestinal (TGI) (18). Especuló que estas células podían tener un papel importante en los movimientos del TGI.

Muchos investigadores aplicaron la microscopía electrónica para caracterizar las CIC como células mesenquimales, células de músculo liso o híbridos celulares con ambas características. Algunos autores sugirieron que había diversos tipos de CIC en función de los diferentes niveles y capas del TGI. La microscopía electrónica no aclaraba si las CIC representaban un único tipo de célula con variaciones morfológicas que reflejaban su estado de desarrollo y funcionalidad, o una mezcla de varios tipos celulares entre los que se incluían células que no eran en realidad CIC (19, 20).

Las CIC son las únicas células fusiformes mesenquimales del TGI que expresan doble positividad para CD34 y c-kit, junto con los mastocitos, de los que se diferencian fácilmente con tinciones de histoquímica (giemsa, azul de toluidina o triptasa). Con la tinción inmunohistoquímica c-kit, se demuestra como las CIC forman una red de células en el plexo mientérico intestinal, y en el borde submucoso de la capa muscular circular y entre las capas musculares circulares y longitudinales. Las CIC se pueden observar en el intestino adulto en relación al plexo mientérico y en el intestino fetal en forma de un extenso cinturón en la capa muscular externa.

Estas particularidades hacen que se considere que los GISTs se originen a partir de ellas. Además, la variación regional en la distribución de las CIC a lo largo del TGI (más común en estómago e intestino delgado y menos frecuente en esófago y recto) concuerda con la prevalencia anatómica de los GISTs. Sin embargo, las localizaciones no gastrointestinales de una pequeña proporción de GISTs (omento, peritoneo y retroperitoneo) pone de manifiesto que la histogénesis de estos tumores es todavía incierta (12).

Las CIC integran una parte de la fisiología de las funciones motoras digestivas como células marcapasos, controlando el peristaltismo, la contracción muscular y probablemente como mediadores de neurotransmisión (3).



La incidencia de los GISTs es de 10-20 casos/millón de habitantes. Ocurren típicamente en personas de más de 50 años, con una media de 55-65 años. Son raros en menores de 40 años y excepcionales en niños (21). Predominan ligeramente en varones.

Se localizan con mayor frecuencia en estómago (50-60%), seguidos de intestino delgado (20%), colon y recto (10%), y esófago (<5%). Ocasionalmente se localizan en epiplón, mesenterio y retroperitoneo (5%) (21-22).

La localización es un factor pronóstico independiente, de forma que los tumores localizados en intestino delgado tienen peor pronóstico que los gástricos. Se han descrito variantes morfológicas asociadas a determinada localización: las lesiones epitelioides ocurren con más frecuencia en estómago, mientras que las lesiones fusocelulares en intestino delgado muestran un patrón de tipo paraganglioma-like, organoide y contienen fibras esquenoides.

### **ESPECTRO CLÍNICO**

Los síntomas dependen del tamaño y la localización, aunque son inespecíficos. Algunos GIST gástricos y de intestino delgado son pequeños (<2 cm), asintomáticos, y se detectan de forma incidental durante controles por enfermedad neoplásica o durante la cirugía por otra causa no relacionada.

Según diferentes estudios, los GIST gástricos se presentan de forma más frecuente con discreto dolor abdominal o hemorragia digestiva alta. En GIST de intestino delgado los síntomas son dolor, hemorragia o signos de obstrucción (21).

### **ESPECTRO MACROSCÓPICO**

Los GIST pueden medir entre 0,3 y 38 cm. de diámetro máximo. La mayoría de lesiones pueden presentar un crecimiento endofítico o exofítico, expansivo (21%), pseudoexpansivo con formación de nódulos satélite (45%) o infiltrativo (34%), entre el tejido adiposo de los mesos o disociando las fibras musculares lisas. Este tipo de crecimiento, en ocasiones sin límites netos, puede ser la causa de una resección incompleta del tumor cuando se practica una simple enucleación, aunque en general son tumores bien delimitados. Por su relación con la pared del tubo digestivo, pueden tener localización submucosa (con o sin ulceración de la mucosa suprayacente), intramural o subserosa. A la sección, la superficie de corte puede ser de color variable (grisáceo, blanquecino, rojizo o parduzco), dependiendo del grado de hemorragia; y suelen ser sólidos de aspecto carnoso, con áreas de degeneración quística o necrosis, más frecuentes en lesiones de gran tamaño (23). Suelen ser únicos; si hay más de un GIST, se debe descartar que se trate de un GIST familiar o asociado a otras afecciones concomitantes (neurofibromatosis, tríada de Carney) (24).

El aspecto macroscópico más característico es en forma de masa tumoral dependiente de la pared gástrica o intestinal proyectada hacia la cavidad abdominal, aunque otras veces se presenta como masa polipoide intraluminal.

Algunos tumores pueden crecer en ambos sentidos en forma de "reloj de arena". De forma ocasional, pueden crecer en el omento gastrocólico o gastrohepático, separados de la pared gástrica o intestinal. A veces, son multicéntricos y se presentan en forma de múltiples nódulos intramurales y en el omento.

### **ESPECTRO HISTOLÓGICO**

Los GISTs presentan un amplio espectro histológico debido a las distintas morfologías celulares que pueden presentar: células fusiformes (77%), células epitelioides (8%) y mixtos (15%) (24).

Los GISTs localizados en intestino delgado son generalmente fusocelulares, y en esta localización presentan fibras colágenas extracelulares en madeja, llamadas "fibras esquenoides" (25), intensamente eosinófilas, PAS positivas, que aunque fueron interpretadas como un signo de diferenciación neural, parece que carecen de significado histogenético (1, 16) y se asocian a buen pronóstico.

Los GISTs de colon y recto son frecuentemente fusocelulares. Uno de los elementos clave de la guía consenso de la National Institute of Health (NIH) publicada en 2002 fue definir el papel determinante de la inmunoreactividad para c-kit (CD117) en el diagnóstico de los GISTs (1). Así pues, la expresión de c-kit es una de las características que mejor define a este grupo de tumores, aunque no es un marcador celular o tumoral específico (5, 26).

Se observa positividad para c-kit en el 80-100% de GISTs, independientemente de la citomorfología. La ausencia de expresión de c-kit en tumores de músculo liso y neurales hace que sea de gran utilidad en el diagnóstico diferencial entre GIST y otros tumores mesenquimales del TGI (2, 4, 26). El estudio clinicopatológico realizado por Miettinen et al sobre GISTs primarios de omento, peritoneo y retroperitoneo refuerza la importancia de c-kit para diferenciar GISTs de localizaciones poco frecuentes de otros tumores mesenquimales en estas localizaciones, facilitando un correcto diagnóstico y un adecuado seguimiento clínico.

Debido a la importancia de su implicación terapéutica, el estudio de c-kit debe hacerse de modo exhaustivo, especialmente en casos dudosos o negativos.

La mayoría de los GIST (70-80%) son positivos para CD34, aunque este anticuerpo puede expresarse en una amplia variedad de tumores. Hay que tener en cuenta que hay otros tumores c-kit positivos que pueden afectar el TGI y ser confundidos con GISTs, como por ejemplo metástasis de melanoma, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, mastocitoma, seminoma y carcinoma pulmonar de célula pequeña. Se han descrito nuevos marcadores inmunohistoquímicos en los GISTs, algunos positivos también en las CIC, como PDGFRA, proteínquinasa C (PKC) -theta, nestina, o la forma embrionaria de la cadena pesada de la miosina muscular lisa. Además, se ha descrito positividad para DOG1 (Discovered On GIST-1), CD99 y merlina, entre otros. DOG-1, también conocido como TMEM16A, es una proteína transmembrana que suele estar sobrerregulada en GISTs, y muestra mayor sensibilidad y especificidad que c-kit y CD34 (27); aunque sólo es concluyente en un tercio de los GISTs que son negativos para c-kit, presentando dificultades en los dos tercios restantes para ser validados desde el punto de vista inmunohistoquímico (28). En la práctica, la coexpresión difusa de c-kit y DOG1 podría ser utilizada como característica diagnóstica de GIST.

### ESPECTRO INMUNOHISTOQUÍMICO

Uno de los elementos clave de la guía consenso de la National Institute of Health (NIH) publicada en 2002 fue definir el papel determinante de la inmunoreactividad para c-kit (CD117) en el diagnóstico de los GISTs (1). Así pues, la expresión de c-kit es una de las características que mejor define a este grupo de tumores, aunque no es un marcador celular o tumoral específico (ver anexo 1)

Se observa positividad para c-kit en el 80-100% de GISTs, independientemente de la citomorfología. La ausencia de expresión de c-kit en tumores de músculo liso y neurales hace que sea de gran utilidad en el diagnóstico diferencial entre GIST y otros tumores mesenquimales del TGI (2, 4). El estudio clínico- patológico realizado por Miettinen et al sobre GISTs primarios de omento, peritoneo y retroperitoneo refuerza la importancia de c-kit para diferenciar GISTs de localizaciones poco frecuentes de otros tumores mesenquimales en estas localizaciones, facilitando un correcto diagnóstico y un adecuado seguimiento clínico.

La positividad para c-kit en general es intensa y difusa, de tipo citoplasmático, de membrana o con acentuación paranuclear en la zona de Golgi (2, 4). Esta variedad de patrones de tinción podría correlacionarse con diferentes tipos de mutación de *c-KIT*. En la mayoría de casos la tinción alcanza el 90-100% de las células tumorales, y sólo en pocos casos la tinción es focal (en el 5-20% de las células tumorales). Sin embargo, existen casos en los que la tinción es más débil o sólo membranosa, además de tener una distribución más irregular de las células positivas (20-30%). Estos casos pueden ser motivo de confusión y deben ser evaluados de modo riguroso.

El patrón de tinción paranuclear (Golgi-like) se ha relacionado con la acumulación de proteína c-kit alterada en GISTs con mutaciones que provocan su activación y fosforilación que permanece secuestrada en el retículo endoplásmico o compartimento de Golgi sin completar su maduración y poder dirigirse a la membrana celular. A partir de este hecho, se propuso como posible marcador de mutaciones en *c-KIT* (34-35). En diferentes estudios se ha observado este patrón de tinción tanto en GISTs con mutaciones en *c-KIT* como *PDGFRA* y Wild-type, indicando que este tipo de expresión no es mutuamente excluyente, desde el punto de vista mutacional. Algunos estudios describen asociación estadísticamente significativa con mutaciones en *c-KIT*, principalmente en el exón 11, pero también en el exón 9 (27).

La mayoría de los GISTs (70-80%) son positivos para CD34, aunque este anticuerpo puede expresarse en una amplia variedad de tumores (Ver Anexo 2).

La doble positividad de los GISTs para CD34 y c-kit, hace que su fenotipo sea superponible al de las CIC (4).

La tinción IHQ para otros marcadores es mucho más variable. El 80% de los casos expresan bcl-2, un 30-40% son positivos para actina músculo liso (SMA) y un 5-10% son positivos para proteína S-100. La desmina es positiva en 1-2% de los casos. También se ha observado positividad para marcadores neuroendocrinos, en aquellos casos que antes se consideraban GANT, especialmente cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuronal específica.

En lo que refiere a la controversia sobre un posible origen miogénico, los marcadores musculares como actina músculo específica (HHF-35) y actina de músculo liso (SMA) pueden expresarse de forma focal; en cambio la desmina casi nunca se expresa. Estos hallazgos podrían sugerir una diferenciación mioide incompleta. Algunos de estos tumores expresan proteína S-100 y enolasa, indicando una diferenciación schwanniana/neural. Excepcionalmente, algún caso puede expresar tanto marcadores mioides como neuronales, en forma de diferenciación divergente y podría sugerir un origen a partir de células madre mesenquimales pluripotenciales.

Hay que tener en cuenta que hay otros tumores c-kit positivos que pueden afectar el TGI y ser confundidos con GISTs, como por ejemplo metástasis de melanoma, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, mastocitoma, seminoma y carcinoma pulmonar de célula pequeña.

Se han descrito nuevos marcadores inmunohistoquímicos en los GISTs, algunos positivos también en las CIC, como *PDGFRA*, proteínaquinasa C (PKC)- theta, nestina, o la forma embrionaria de la cadena pesada de la miosina muscular lisa. Además, se ha descrito positividad para *DOG1* (discovered on GIST-1), *CD99* y merlina, entre otros. *DOG-1*, también conocido como *TMEM16A*, es una proteína transmembrana que suele estar sobrerregulada en GISTs, y muestra mayor sensibilidad y especificidad que c-kit y *CD34* (37); aunque sólo es concluyente en un tercio de los GISTs que son negativos para c-kit, presentando dificultades en los dos tercios restantes para ser validados desde el punto de vista inmunohistoquímico (28). En la práctica, la coexpresión difusa de c-kit y *DOG1* podría ser utilizada como característica diagnóstica de GIST. El resto de marcadores, aunque están comercializados, no muestran resultados reproducibles sobre material en parafina.

#### **MÉTODO DIAGNÓSTICO EN NUESTRA UNIDAD.**

En nuestra unidad (en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI) no contamos con estudios moleculares para determinar la mutación puntual, lo cual sería el protocolo óptimo de diagnóstico, por lo que nos basamos en inmunohistoquímica para llegar al diagnóstico de GIST. Tomando esto en cuenta, se tomarán pacientes que en la inmunohistoquímica sean positivos a *CD 117* para realizar la confirmación y el diagnóstico diferencial de GIST y, así, justificar el inicio de tratamiento con Imatinib.

El diagnóstico diferencial de los GISTs depende de la morfología que presenten. GIST con morfología fusocelular se deben diferenciar principalmente de tumores de músculo liso, fibromatosis o tumor desmoide, schwannoma, tumor miofibroblástico inflamatorio, pólipo fibroide inflamatorio y tumor fibroso solitario).

GIST con morfología epitelioide se deben diferenciar de carcinomas, tumores neuroendocrinos y sarcomas de células claras. (ver anexo 3)

### **EVALUACIÓN DEL POTENCIAL MALIGNO**

#### Criterios consenso National Institute of Health (NIH)/criterio Fletcher

La estratificación del riesgo de recurrencia es importante para planificar la estrategia terapéutica postcirugía. El primer esquema aceptado para predecir el riesgo de comportamiento clínico agresivo, basado en estudios previos, fue publicado en 2002 por Fletcher y colaboradores, después de un taller de consenso celebrado en el NIH. El esquema de evolución de riesgo propuesto (NIH-Fletcher 2001) se basa en dos parámetros estructurales bien reconocidos, el tamaño tumoral y el número de mitosis en 50 CGA; de esta forma se establecen los diferentes grupos de riesgo: muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo (1).

La aplicación de este esquema de riesgo a un grupo de 288 pacientes que nunca recibieron mesilato de imatinib mostró que el 50% de los que tenían un riesgo alto fallecía a los 2,5 años después del diagnóstico, el 68% de ellos a causa del tumor; el 50% de los casos con un tumor diseminado moría en 1,5 años (el 69% a causa del tumor). El resto de los grupos de riesgo tuvo una supervivencia semejante a la esperada en la población sana. (Ver anexo 4)

#### Criterios Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)/criterios Miettinen

Entre 2005 y 2006 Miettinen y colaboradores realizan dos grandes estudios sobre GISTs de localización gástrica y GISTs de yeyuno/íleon con largos tiempos de seguimiento clínico (29,30), que proporcionaron una fuerte evidencia de que los GISTs gástricos tienen un comportamiento menos agresivo que los GISTs intestinales de yeyuno e íleon, con similar tamaño y actividad mitótica (31). En base a estos estudios, se considera la localización anatómica como un parámetro adicional para la evaluación del riesgo de los GIST. Según esta guía, un GIST de menos de 2 cm puede ser considerado como benigno. De esta manera se discriminan mejor las poblaciones de riesgo que con el índice de Fletcher, especialmente entre grupos de riesgo intermedio y bajo. El rango de riesgo para la recidiva varía desde un 2% en los tumores gástricos con menos de 5 mitosis/50 CGA y con un tamaño de 5 cm o menos y del 90% en GISTs intestinales de más de 10 cm y más de 5 mitosis/50 CGA. (Ver anexo 5)

#### Nomograma Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Gold y colaboradores realizan un estudio en 2009 con 127 pacientes del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), validado posteriormente con los pacientes del grupo español de investigación en sarcomas (GEIS) y con los de la Clínica Mayo de Rochester, que permite diseñar y validar un nomograma que es capaz de individualizar de una manera más concreta el riesgo de progresión de cada paciente.

Un nomograma es una interfaz gráfica para un modelo estadístico con variables de importancia pronóstica para predecir con precisión la evolución de los pacientes de forma individual. Este nomograma pronóstico predice la supervivencia libre de recurrencia (SLR) a los 2 y 5 años después de la cirugía, en GIST localizados, en ausencia de tratamiento (32).

Tiene en cuenta los factores pronósticos independientes ya conocidos (tamaño, índice mitótico y localización), y asigna puntos según el tamaño del tumor (de forma continua, pero no lineal), la localización (estómago, intestino delgado, colon/recto o localizaciones extraintestinales) y el número de mitosis del tumor primario (<5 o >5 mitosis/50 CGA). La suma total de los puntos determina la probabilidad de SLR a los 2 y 5 años, expresado en forma de porcentaje.

Las predicciones del nomograma, basadas en modelos estadísticos, presentan mejor calibración sobre la SLR que las que aportan la clasificación de AFIP-Miettinen, y es capaz de calcular el riesgo de recurrencia de forma individual, para cada paciente, y no para todo el grupo de riesgo. Sin embargo, se tiene que seguir analizando si el nomograma predeciría la SLR a largo plazo, en GIST de curso indolente y progresión lenta.

En los últimos años se han publicado diferentes estudios que analizan el impacto de distintos factores pronósticos clínicos, patológicos y moleculares sobre la SLR. El nomograma puede ser útil para el cuidado del paciente, la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos, y la selección de pacientes para la terapia adyuvante con mesilato de imatinib. (ver anexo 6).

### **FACTORES CLÍNICOS**

La edad, raza y sexo, en principio no influyen en la SLR, pero sí la localización, pues tienen peor pronóstico los GISTs originados en intestino delgado y recto, que los originados en otras localizaciones (30).

La presencia de metástasis peritoneales o hepáticas en el momento del diagnóstico se considera un factor pronóstico adverso que comporta menor supervivencia según múltiples estudios clinicopatológicos (33). Pequeños tumores en la serosa, detectados de forma incidental, tienen un curso favorable (34).

### **FACTORES ANATOMOPATOLÓGICOS**

El número de mitosis/50 CGA y el tamaño del tumor primario son los factores pronósticos más importantes y aceptados, como ya se ha mencionado, para predecir la SLR. Otros parámetros anatomopatológicos estudiados, como la presencia de necrosis, atipia nuclear, el subtipo histológico (epitelioide o fusocelular), la invasión mucosa, la invasión muscular, la densidad celular, fenotipo neural o muscular (35), diferenciación o grado histológico (definido en base a criterios propuestos para sarcomas de partes blandas por la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer -FNCLCC), han mostrado importancia pronóstica en el análisis univariable (36).

### **TRATAMIENTO**

#### EVALUACION PREOPERATORIA Y BIOPSIA

La resección quirúrgica es el estándar actual de tratamiento para GIST localizados en sitio único. El diagnóstico inicial es sugerido inicialmente por endoscopia, ultrasonido endoscópico o por TAC, siendo el diagnóstico histopatológico definitivo realizado posterior a la resección quirúrgica del tumor. El diagnóstico histológico previo a la resección es posible en pacientes con dificultad para interpretar los estudios mencionados (37). Los estudios útiles para detectar metástasis incluyen TAC trifásica del abdomen y pelvis y/o resonancia magnética (38). Tac de tórax es raramente requerido, ya que las metástasis extraabdominales son extremadamente raras.

La realización de biopsia es absolutamente necesaria cuando se considera terapia con Imatinib en términos de tratamiento neoadyuvante. La biopsia preoperatoria debe ser realizada con intento para evitar diseminación del tumor o metástasis. En este supuesto, de ser posible, la biopsia guiada con ultrasonido endoscópico es preferida a la biopsia percutánea (29). Si el tumor es francamente sugestivo de GIST y se considera resecable, la biopsia puede ser omitida (30). En caso de enfermedad metastásica, la biopsia guiada por imagen puede ser permitida.

Cuando un tumor es fuertemente sugestivo de GIST, se debe considerar la resección quirúrgica curativa debido al alto potencial maligno (41-42). La cirugía es el tratamiento de elección para pacientes con GIST localizado o potencialmente resecable. En caso de GIST gástrico, la resección quirúrgica es altamente recomendada cuando el tumor mide 2 cm o más de tamaño, o, si presenta crecimiento o si tiene signos de malignidad, tales como márgenes irregulares, ulceración, sangrado, cambios quísticos, necrosis o ecogenicidad heterogénea en endoscopia y/o ultrasonido endoscópico (37). Los tumores menores de 2 cm sin signos de malignidad pueden ser manejados con monitoreo y vigilancia estrecha. Sin embargo, un tumor pequeño (menor a 2 cm) no excluye potencial maligno en GIST, por lo que los pacientes deben ser informados de la posibilidad de dicho potencial maligno. Para los GIST no gástricos, la resección es recomendada sin importar el tamaño o morfología.

#### MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA.

Para una resección completa, la pseudocápsula tumoral no debe ser dañada durante la manipulación y se deben obtener márgenes macroscópicos libres de tumor, así como adecuados márgenes de seguridad. En casos de infiltración tumoral a órganos circundantes, se debe realizar una resección completa en bloque con márgenes negativos, independientemente del tamaño tumoral (39,42). Cuando el tumor esta adherido a órganos adyacentes, la resección completa en bloque debe realizarse para evitar ruptura tumoral o diseminación intraabdominal (39). La resección en bloque de igual forma está indicada para GIST del omento o del mesenterio. En GIST gástrico se sugiere gastrectomía subtotal o gastrectomía total, dependiendo del tamaño tumoral y localización. En muchos casos de GIST gástrico es factible realización de resección en cuña, así como resección estrecha en caso de GIST intestinal. Sin embargo, la enucleación simple o la resección endoscópica no se recomienda aunque el tumor sea pequeño.

Cuando el margen quirúrgico es macroscópicamente positivo (R2) se recomienda reintervención quirúrgica en lo posible. En caso de margen de resección positivo microscópicamente (R1), se recomienda terapia postquirúrgica con imatinib cuando el riesgo es alto (basado en tamaño, índice mitótico y localización). Si el riesgo de recurrencia es bajo, se recomienda vigilancia sin adyuvancia. Un estudio retrospectivo sugiere que el estado de los márgenes puede no ser un factor pronóstico significativo de sobrevida libre de recurrencia en la era de la terapia blanco (43).

Aunque la evidencia se basa principalmente en GIST gástrico, la cirugía laparoscópica ha sido realizada para tumores pequeños en localizaciones favorables (curvatura mayor o pared gástrica anterior, yeyuno o íleon) (44). Se debe evitar el pinzamiento tumoral o la ruptura del mismo, recomendándose realización de técnica de grapado mecánico y extracción con bolsas extractoras. Al compararse con la cirugía abierta, la cirugía laparoscópica ha demostrado resultados oncológicos similares con las ventajas propias de la cirugía de mínima invasión (45).

#### IMATINIB

El mesilato de imatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa con actividad contra ABL, BCR-SBL, KIT, PDGFRA, PDGFRB y CSFR1R. Su estructura mimetiza la adenosina trifosfato (ATP) y su estructura compite por los sitios de unión de la ATP en las quinasas blanco. Esta competencia por los sitios de unión inhibe la fosforilación y señalizaciones consecuentes, lo que inhibe la proliferación y supervivencia (46). Los pacientes con GIST avanzado que inician con imatinib muestran una sobrevida a 9 años de 35-40%. La presencia de mutación de KIT o PDGFRA predice una respuesta al uso de imatinib. Los tumores con mutación del exón 11 tienen mejor respuesta al uso de imatinib y ha demostrado un aumento en la sobrevida libre de progresión y en la sobrevida global. Mutaciones en el exón 9, que son específicas del GIST intestinal, se asocian a una pobre respuesta, lo que repercute en un menor periodo libre de progresión (47).

Existen múltiples estudios en los cuales se ha demostrado que dosis de 400 mg/día presenta respuesta similares y aumento en la sobrevida global similar que al emplear dosis mayores, las que se asocian a mayores efectos adversos. La indicación para usar dosis mayores (800 mg/día) incluyen a los pacientes con mutación del exón 9 del KIT o a aquellos tumores con progresión a pesar del uso de la dosis estándar de 400 mg/día (48-49).

Imatinib es rápidamente absorbido vía oral y presenta una biodisponibilidad rápida: 98% de una dosis oral presenta concentración sérica. El metabolismo se realiza a nivel hepático mediado por el citocromo p450. La principal vía de eliminación es enterobiliar y una pequeña porción es eliminada vía urinaria. La vida media del imatinib y de su metabolito principal es de 18 y 40 horas respectivamente (50).

#### IMATINIB Y CIRUGIA EN GIST LOCALMENTE AVANZADOS /METASTASICOS.

El objetivo terapéutico para el GIST es el tratamiento quirúrgico con resección siempre que se pueda obtener márgenes negativos (R0) con preservación de órgano y evitando la ruptura tumoral. Teóricamente, este abordaje quirúrgico es el que se asocia con tasas más bajas de recurrencia local o falla sistémica, manteniendo la máxima función fisiológica posible. Sin embargo, la realidad es que el amplio espectro de tamaño tumoral, mutaciones genéticas, localización anatómica y el riesgo relativo asociado a obtener márgenes positivos (R1) se ha modificado en la era del imatinib como terapia adyuvante.

Los pacientes que se presentan con GIST localmente avanzado, los que se consideran como resecciones limítrofes debido a proximidad con estructuras anatómicas vitales o a aquellos que el tamaño de la lesión o el involucro anatómico ocasionen una morbilidad postquirúrgica excesiva o una resección multivisceral extensa, requieren una consideración terapéutica especial. El marcado éxito que ha tenido el imatinib en el tratamiento no quirúrgico del GIST metastásico y su impacto favorable sobre la sobrevida global en el escenario adyuvante hace lógica la especulación del beneficio que pudiese alcanzar en su aplicación como terapia neoadyuvante en pacientes con enfermedad localmente avanzada (51-54). El potencial beneficio de la neoadyuvancia con imatinib es lograr citorreducción para facilitar una resección R0, la potencial preservación de órgano, un procedimiento quirúrgico menos invasivo, así como el beneficio de disminuir la vascularidad y fragilidad capsular del tumor con el fin de disminuir el sangrado o ruptura tumoral transoperatoria. Si no se realiza la resección quirúrgica, el resultado final de los pacientes con enfermedad localmente avanzada se considera similar a la enfermedad metastásica, obteniéndose transformación tumoral a clones imatinib-resistentes después de 2-3 años posterior al control tumoral, siendo la justificación de realizar el procedimiento quirúrgico, con el fin de reseca el tumor, erradicando clones en transformación y así evitar la resistencia farmacológica (55,56).

La evidencia escrita del uso combinado de imatinib neoadyuvante en combinación con cirugía definitiva para GIST localmente avanzado se basa en series institucionales individuales con población limitada y población mixta, con algunos pacientes sometidos a cirugía por enfermedad metastásica localizada y con esquemas sumamente variables de tratamiento con imatinib (55,57-59).

Fiore et al (60) publicó una de las series más grandes uni-institucional de casos de GIST localmente avanzados con un total de 15 pacientes quienes recibieron neoadyuvancia en un intento de citorreducción previo a una resección quirúrgica definitiva. Obtuvo que 14 de los 15 casos obtuvieron al menos alguna evidencia de respuesta radiológica con el uso de imatinib neoadyuvante y consiguió una sobrevida libre de enfermedad a los 3 años de 77% en grupos de alto riesgo. Blesus et al (55) analizó un subgrupo de pacientes extraídos del BFR14, un estudio fase III, que fueron aleatorizados para interrupción vs continuar imatinib en pacientes con GIST localmente avanzado y metastásico (61). 25 pacientes fueron identificados en el estudio BFR14 para GIST localmente avanzado de los cuales 60% respondieron al uso de imatinib y 9 fueron sometidos a resección quirúrgica, logrando sobrevida libre de progresión de 67% y sobrevida global de 89% a los 3 años. A los pacientes que no fueron sometidos a resección quirúrgica, la evolución de la enfermedad fue similar a los pacientes con enfermedad metastásica (55). En el ROTG 0132, el cual fue un estudio no aleatorizado, prospectivo, fase II, que evaluó el uso de imatinib neoadyuvante (600 mg/día) en pacientes con GIST

localmente avanzado y aquellos con enfermedad metastásica/recurrente potencialmente operable (62). El cohorte de pacientes con enfermedad primaria avanzada fueron de 30 pacientes y recibieron una relativamente corta duración de tratamiento preoperatorio (8-12 semanas) seguido de 2 años de adyuvancia. La respuesta radiológica fue medida con los criterios RECIST, obteniéndose respuesta parcial en 2, estabilidad en 25 y desconocida en 3 pacientes. La resección R0 se logró en 77% de los pacientes logrando una sobrevida global de 93.3% a los 2 años con un seguimiento promedio de 36 meses.

En 2013 Rutkowski, et al. (63) realizó un estudio con 10 centros de EORT-STBSG incluyendo a 161 pacientes con GIST localmente avanzado no metastásico recibiendo 400 mg/día de imatinib. Todos los casos fueron histológicamente confirmados continuaron tratamiento hasta la máxima respuesta obtenido o hasta que el cirujano decidió que la lesión fuese resecable. El tratamiento postquirúrgico se continuó en 91 pacientes (56%). El 8 % de los pacientes demostró una respuesta a la neoadyuvancia con imatinib lográndose una enfermedad estable en el 18.6%. Se logró una resección R0 en el 83% de los casos, observándose 37 casos con recurrencia en promedio de 46 meses. Se logró una sobrevida global de 87% y una sobrevida específica de la enfermedad de 95% a los 5 años.

En un estudio realizado en 2006 incluyendo 32 pacientes con GIST localmente avanzado irresecable/metastásico a quienes se le otorgó 400 mg /día de imatinib preoperatoriamente. El 17% logró una respuesta al tratamiento considerándose resecables y llevándose a tratamiento quirúrgico con R0 a 22/32 pacientes (64).

La resecabilidad y extensión de la resección necesaria para realizar una resección tumoral está relacionado con el sitio anatómico relacionado. Los tumores que no son claramente resecables sin dejar R2, son sometidos a neoadyuvancia con imatinib con el fin de reducir al máximo el tumor y realizar una resección R0. Hohenberger et al. (65) administró imatinib por 6 meses a 45 pacientes en el estudio alemán fase II CST1571-BDE43. Los 26/45 pacientes sometidos a cirugía, se logró una resección completa y de menor magnitud que la inicialmente planeada.

En teoría, la manipulación quirúrgica de tumores de menor tamaño y respondedores a la terapia adyuvante con imatinib, puede traducirse en una menor extravasación de células tumorales viables en el transquirúrgico, así como una menor pérdida sanguínea. De igual manera se ha demostrado una mejoría en la sensibilidad farmacológica in vivo, lo cual justifica terapia adyuvante. (66).

El número de respondedores parciales al imatinib registrado en el estudio EORT-STBSG con 40 semanas preoperatorias comparado con la tasa relativamente baja a respuesta en el RTOG 012 con una duración de 12 semanas (62, 63), así como la respuesta demostrada a las 4 a 12 meses de tratamiento alcanzando una máxima respuesta en la disminución del volumen tumoral (67), ha permitido determinar que la respuesta óptima al tratamiento se obtiene dentro de los primeros 4 a 12 meses. Esta respuesta conlleva el riesgo de aumento en el número de clones resistente en el tumor residual. Sin embargo se ha demostrado que desde el tercer mes de inicio de tratamiento se puede evaluar la respuesta al tratamiento y valorar resecabilidad.(68).

Un estudio retrospectivo de pacientes con GIST metastásico que reciben imatinib preoperatoriamente, y que fueron sometidos a cirugía y se logró R0 demostró una sobrevida a los 2 años de 84%, por lo que los autores concluyen que un abordaje multimodal en GIST metastásico (imatinib mas cirugía) otorga un beneficio terapéutico. (69).

## **SUPERVIVENCIA**

Los reportes de supervivencia de pacientes con GIST han variado dependiendo de la era en la que se realizan los estudios (preimatinib o era de imatinib). Los reportes tempranos (previo a uso de imatinib) han



reportado hasta un 90% de recurrencia que eventualmente causa una alta mortalidad (70). Nu et al. Reportaron en 1992 una tasa de supervivencia a 5 años de 28% y una supervivencia media de 29 meses (70).

La supervivencia por GIST avanzados o metastásicos se han reportado en varias series, por ejemplo en un estudio fase II de 147 pacientes con GIST, realizado en la era postimatinib, se reportó una sobrevida global de 57 meses (71). En un estudio canadiense fase III que incluyó 746 pacientes, se observó una sobrevida global de 53 meses (72) y en un estudio fase III europeo de 946 pacientes se describió una sobrevida global de 45 meses.

La información sobre sobrevida global en pacientes con GIST con uso de imatinib adyuvante es limitada. En un estudio aleatorizado en el que comparan 12 meses de adyuvancia vs 36 meses de adyuvancia. Se observó que a los 54 meses, la sobrevida de los pacientes con 36 meses de adyuvancia tuvo una sobrevida de 92%, comparado con 82% de los pacientes con 12 meses de adyuvancia. (73).

Como se ha observado, desde 2000 que es la fecha de inicio de imatinib como terapia blanco y la aprobación de su uso por la FDA, se ha observado un aumento en la sobrevida global con el empleo del fármaco.

## JUSTIFICACIÓN

La incidencia en la población europea de GIST clínicamente relevantes es de 1,5 casos/100.000 habitantes/año, pero podría ser mucho mayor, dado que el 20-30% de la población mayor de 50 años podría tener focos microscópicos de GIST gástrico (74).

Se considera en la literatura que aproximadamente el 90% de los GIST diagnosticados serán inicialmente tratables con cirugía primaria, siendo un 10 % restante inicialmente considerados irresecables por enfermedad metastásicas o enfermedad avanzada irresecable (75).

El tratamiento que se pueda ofrecer en los GIST repercute en su pronóstico. Por lo que se ha reportado que realizándose cirugía inicial y resección completa se alcanza una supervivencia a 5 años de hasta 82% en tumores localizados (76) o alcanzándose hasta 54 a 78 % en enfermedad metastásica resecable (77). En el caso de pacientes inicialmente irresecables con conversión a resecables con uso de Imatinib se ha reportado supervivencia a los 5 años de hasta 80% (63) y en casos candidatos únicamente a manejo paliativo con imatinib la supervivencia a 5 años observada es de 28 % con una supervivencia media de 29 meses (78).

Como se ha demostrado en la epidemiología el GIST es el tumor de origen estromal más frecuente intrabdominalmente. Su curso clínico es indolente, hasta que por su localización y efecto masa secundario al volumen tumoral causa síntomas, lo cual hace de manifiesto que un gran número de pacientes se van a diagnosticar como tumores voluminosos, con involucro de órganos adyacentes lo cual conlleva a un intento de resección multivisceral con alta morbilidad e, incluso en un gran número de pacientes, con una enfermedad irresecable o metastásica.

Con el advenimiento del Imatinib como terapia blanco se ha logrado una respuesta tumoral, así como un aumento en la supervivencia y en la estabilidad tumoral. El imatinib ha sido aplicado como terapia neoadyuvante en GIST resecables con el fin de disminuir morbilidad quirúrgica secundario a la extensión de la resección, o, en el caso de GIST irresecables/metastásicos, con el fin de lograr su resecabilidad.

Este abordaje médico-quirúrgico en GIST avanzado se basa en el hecho de que los pacientes respondedores a la terapia preoperatoria, al ser biopsiados/resecados usualmente contienen células viables, que incluso pueden tener clones resistentes a imatinib.

Con lo anteriormente dicho, se pone en claro la utilidad y el beneficio que se logra al poder realizar una resección completa del GIST. Por otro lado, los estudios en caso de GIST irresecables son escasos y se limitan a series pequeñas, y en dichas series se ha observado un potencial beneficio en el uso de imatinib para conversión de GIST irresecables a resecables, lográndose potencialmente la resección completa. En este estudio se determinará el porcentaje de pacientes que se logran convertir a resecables posterior a administración de Imatinib.

De igual forma este estudio, por medio de sus objetivos secundarios, aunado al objetivo principal, nos permitirá conocer algunas características epidemiológicas del comportamiento de esta entidad en nuestro hospital (CMN Siglo XXI), así como determinar el porcentaje de pacientes que inicialmente eran irresecables, y posterior a administración de imatinib, se logra la resección.

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál será el porcentaje de pacientes que presentan conversión a resecables posterior a la administración de terapia blanco en pacientes con GIST inicialmente irresecables?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Determinar el porcentaje de pacientes que presentan conversión a reseables posterior a terapia blanco con imatinib en pacientes con GIST inicialmente irresecables.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

Determinar la localización que con mayor frecuencia se presenta el GIST en los pacientes derechohabientes del CMN Siglo XXI.

Determinar la edad y sexo que con mayor frecuencia se presenta el GIST en los pacientes derechohabientes del CMN Siglo XXI.

Reportar el porcentajes de los pacientes que se presentan con GIST inicialmente operable en la población derechohabientes del CMN Siglo XXI.

Reportar el porcentajes de los pacientes que se presentan con GIST inicialmente inoperable en la población derechohabientes del CMN Siglo XXI.

Reportar el éxito en porcentaje de los pacientes que responden a la neoadyuvancia con Mesilato de Imatinib, para obtener una resección completa del tumor con márgenes negativos.(R0).

Reportar el porcentaje de los pacientes que responden a la neoadyuvancia con Mesilato de Imatinib, para obtener una resección incompleta del tumor con márgenes positivos (R1 o R2).

Determinar el número de ciclos de Mesilato de Imanitib otorgados antes de considerarse candidato a tratamiento quirúrgico, en pacientes previamente caracterizados como irresecables.

Determinar la causa más frecuente de irresecabilidad en población derechohabiente del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó estudio descriptivo, retrospectivo de revisión de expedientes de pacientes con el diagnóstico de GIST de la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano Seguro Social (IMSS), en el periodo de enero de 2012 a diciembre de 2016.

Las fuentes de información se basaron en artículos originales y de revisión completos, obtenidos físicamente de la biblioteca del Hospital de oncología del CMN Siglo XXI, así como vía internet indexados en MEDLINE.

El método de recolección de información fue por medio de la revisión de una base de datos creada a partir de los expedientes físicos o electrónicos de pacientes que acudieron al Hospital de oncología del CMN Siglo XXI dentro del periodo comprendido entre enero 2012 y diciembre de 2016, en los que se confirmó el diagnóstico de GIST, y que cumplieron los criterios de inclusión.

La información se almacenó en un instrumento de recolección diseñado especialmente para la investigación (ver anexo 7), en el cual se recolectaron los siguientes datos: Clave, Sexo, edad, Sitio de localización, inicialmente resecable o irresecable, motivo de irresecabilidad, tamaño tumoral inicial y número de mitosis en 50 CGA. En el caso de ser irresecable, se anotaron los pacientes que hayan sido valorados por el servicio de oncología médica y a quienes se le haya otorgado tratamiento con Mesilato de imatinib a dosis de 400 mg diarios. En ellos, se procedió a registrar y anotar de forma individual, en quienes se realizó conversión a resecabilidad, tiempo de tratamiento con imatinib antes de considerarse quirúrgico por parte del servicio de cirugía oncológica designado para dicha valoración. En caso de realizarse cirugía posterior al tratamiento con imatinib, se registró el estado de los márgenes de resección. Una vez obteniendo el total de pacientes, se procedió a analizar los datos utilizando medidas de tendencia central (como media y porcentajes) para obtener los resultados que cumplieran los objetivos del trabajo. Posteriormente los resultados fueron analizados para elaboración de discusión y conclusiones, y así redactar el informe final presentando los resultados en forma de tablas y gráficas de barras y circulares.

Se evaluaron las variables cuantitativas, siendo las de tendencia central de distribución normal en medias; y las de libre distribución en medianas y rangos intercuartiles.

Las Cualitativas se describieron en porcentajes de cada grupo. Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS y Microsoft Excel 2010.

### **UNIVERSO.**

Todos los pacientes con diagnóstico clínico, imagenológico e histológico de GIST CD 117 positivo atendidos en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido de enero 2012 a diciembre de 2016.

### **POBLACIÓN.**

Pacientes con diagnóstico clínico, imagenológico e histológico de GIST CD 117 positivo atendidos en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido de enero 2012 a diciembre de 2016, que cumplan los criterios de inclusión.

### **UNIDAD DE OBSERVACIÓN**

Todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de GIST.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Todos los pacientes que acudan al CMN Siglo XXI, en el periodo de enero de 2012 a diciembre de 2016, en quienes se confirme el diagnóstico histopatológico de GIST, cuyo resultado se encuentre registrado en el expediente.
- Ser hombre y mujer dentro del rango de edad, de 18 a 90 años.
- Pacientes con diagnóstico de GIST CD 117 positivo corroborado por histología e inmunohistoquímica.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que hayan acudido fuera del periodo determinado para la recolección de datos.
- Pacientes en quienes no se confirme diagnóstico de GIST CD 117 positivo.

**VARIABLES**

- Edad, Sexo, localización, Resecabilidad, Causa de irresecabilidad, tiempo de tratamiento con imatinib, conversión a resecable, Estado de márgenes de resección posterior a tratamiento con imatinib, índice mitótico, tamaño tumoral inicial.

INDEPENDIENTES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la muerte del mismo.	Edad cumplida en años desde el nacimiento hasta la consulta.	Independiente	Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Condición biológica que distingue a las personas en hombre y mujer.	Características fenotípicas que cataloga a las personas en hombre y mujer	Independiente	Cualitativa Dicotómica nominal.	Masculino Femenino
Localización	Sitio anatómico de origen del Tumor primario.	Órgano donde se localiza el tumor primario por imagen o transoperatorio.	Independiente	Cualitativa Politémica Nominal	1. Estómago 2. Intestino delgado 3. Colon 4. Recto 5. Duodeno 6. Intra peritoneal sin identificar sitio primario de origen.
Índice Mitótico	Coficiente entre el número de células que experimentan mitosis (multiplicación de células) y el número de estas que no experimentan mitosis.	El número de células que experimentan mitosis (multiplicación de células) por en 50 campos microscópicos de gran aumento.	Independiente	Cuantitativa Discreta	1. 0 a 5 mitosis x campo. 2. 6 a 10 mitosis por campo 3. 3. Más de 10 mitosis por campo.
Tamaño Tumoral Inicial	Medición del eje mayor del tumor expresado en centímetros.	Medición del eje mayor del tumor en centímetros al momento de ser valorado para tratamiento quirúrgico.	Independiente	Cuantitativa Continua	Centímetros

DEPENDIENTES

“Conversión posterior a terapia blanco en pacientes con GIST inicialmente irresecable”.

Resecabilidad	Condición del tumor primario que permite la resección quirúrgica completa.	Extensión del tumor que permite la resección quirúrgica completa, sin morbilidad quirúrgica que contraindique la resección	Dependiente	Cualitativa Dicotómica Nominal	1. Si 2. No
Motivo de irresecabilidad	Condición del tumor, tal como extensión o diseminación del mismo que impida una resección completa o que al realizar dicha resección cause alta morbilidad que contraindique dicha intervención.	Extensión del tumor, que al momento del diagnóstico, impida una resección completa o que agregue una alta morbilidad en caso de intento de resección completa del mismo.	Dependiente	Cualitativa Politómica Nominal	1. Involucro de estructura vascular. 2. Involucro multiorgánico (más de 3 órganos circundantes) 3. Enfermedad metastásica.
Tiempo de tratamiento con imatinib.	Periodo de tiempo transcurrido desde inicio de tratamiento con imatinib hasta suspensión del mismo.	Tiempo transcurrido en meses desde inicio de tratamiento con imatinib hasta considerarse que el tumor cumpla criterios de resecabilidad o suspensión del mismo.	Dependiente	Cuantitativa Discreta	Meses
Conversión a resecable.	Respuesta del tumor a un tratamiento, que al momento de diagnóstico se consideró irresecable, caracterizado por disminución del mismo, que permita la resección quirúrgica.	Respuesta del tumor, ya sea parcial o completa, al tratamiento con imatinib, que permita la resección quirúrgica, en un tumor que al momento del diagnóstico se consideró irresecable.	Dependiente	Cualitativa Dicotómica Nominal	1. Si 2. No
Estado de márgenes de resección quirúrgica posterior a respuesta con imatinib.	Presencia macroscópica/microscópica o ausencia de células neoplásicas en márgenes de resección quirúrgica.	Presencia o ausencia de células neoplásicas viables, observadas en los bordes macroscópicos o a nivel microscópicos en los bordes entinados de resección quirúrgica.	Dependiente	Cualitativa Politómica Ordinal.	0. R0 (ausencia) 1. R1 (microscópico) 2. R2 (macroscópico)

#### **ASPECTOS ÉTICOS.**

El presente estudio se rige bajo los acuerdo y clarificaciones de la declaración de Helsinki, el código de Nuremberg, Informe Belmont y Normas CIOMS, buenas prácticas clínicas para las Américas y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación Para la Salud; en particular por los artículos 13 respecto al respeto, dignidad y protección de los derechos del paciente; 20 y 21 regulando el consentimiento informado así como la Norma Oficial Mexicana NOM 012-SS3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Este estudio según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud está catalogado como un estudio sin riesgo. Aunado al artículo 23 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el comité de ética estará informado del mismo. Al tratarse de un estudio retrospectivo no se requiere de consentimiento informado. La identidad de los pacientes cuyos datos sean recolectados se mantendrá en el anonimato.

#### **RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.**

El desarrollo de la investigación se realizó por el investigador principal y no se requirieron recursos financieros u otros particulares. Como únicos recursos se consideró el consumo de material de papelería (hojas para impresión de hoja de recolección de datos, impresión del protocolo y bolígrafos) los cuales fueron proporcionados por el investigador principal.

El estudio se realizó con los expedientes físicos o digitales de los pacientes, personal médico, equipo, material e infraestructura con que habitualmente cuenta la unidad médica.



**RESULTADOS.**

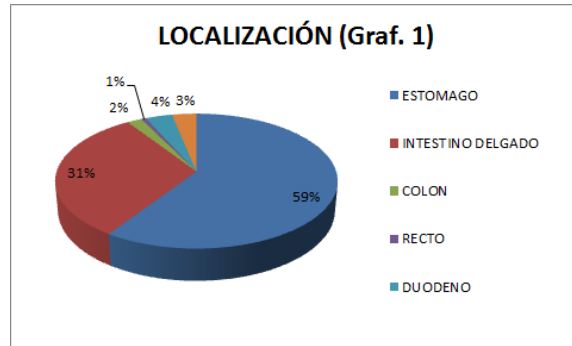
Se analizaron un total de 312 pacientes con diagnóstico de GIST en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre de 2016, los cuales fueron atendidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y cumplían con los criterios de inclusión.

De los 312 pacientes, 131 pacientes eran hombres (42 %) con una edad promedio de 57 años; y 181 fueron mujeres (58 %) con una edad promedio de 59 años (ver tabla 1).

**TABLA 1.**

	NUMERO CASOS	EDAD PROMEDIO
POBLACION TOTAL	312 (100 %)	58 AÑOS
HOMBRES	131 (42 %)	57 AÑOS
MUJERES	181 (58%)	59 AÑOS
<b>LOCALIZACIÓN</b>		
	NUMERO CASOS	%
ESTOMAGO	185	59.29%
INTESTINO DELGADO	98	31.41%
COLON	6	1.92%
RECTO	2	0.64%
DUODENO	11	3.52%
INTRAABDOMINAL (SITIO NO ESPECIFICADO)	10	3.20%
<b>RESECABILIDAD</b>		
	NUMERO CASOS	%
INICIALMENTE RESECABLES	210	67.30%
INICIALMENTE IRRESECABLES	102	32.69%
<b>INDICE MITOTICO MITOSIS /50 CGA</b>		
	NUMERO CASOS	%
0-5	163	52.20%
6 A 10	55	17.62%
MAS DE 10	11	3.52%
SIN ESPECIFICAR	83	26.60%
<b>TAMAÑO TUMORAL</b>		
	MEDIA (CENTIMETROS)	
TOTAL	9.5	
RESECABLES	7.78	
IRRESECABLES	13.2	

La localización más frecuente del GIST observada fue en estómago con 185 casos que representaba el 59.2 %; seguida de intestino delgado con 98 casos (31.4%), seguido por duodeno, colon y recto, con 3.5 %, 1.9 % y 0.6 % de los casos respectivamente. Se reportaron 10 casos (3.2%) con localización intraabdominal sin especificar sitio de origen (ver Gráfico 1).



En cuanto a las características del tumor; el tamaño promedio fue de 9.5 cm. En el caso de los inicialmente resecables el tamaño promedio fue de 7.8 cm y en el de los inicialmente irresecables fue de 13.2 cm.

Se observó un mayor predominio de tumores de bajo índice mitótico, comprendido en menos de 5 mitosis por 50 CGA, los cuales representaron el 52.2%.

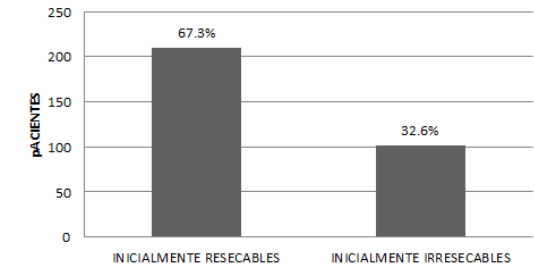
No se pudo determinar el índice de mitosis en el 26.6% de los casos por omisión en reporte histopatológico.

En el caso de los pacientes que fueron inicialmente resecables, el índice mitótico predominante fue el rango comprendido entre 0 a 5 mitosis / 50 CGA representando el 19.52%, seguido por el rango comprendido entre 6 a 10 mitosis/ 50 GA que representó el 19.52%, los pacientes con índice mayor a 10 mitosis /50 CGA representó el 3.33 % y los no especificados en el reporte histopatológico fue de 2.38 %. En los inicialmente irresecables predominante fue el rango comprendido entre 6 a 10 mitosis / 50 CGA representando el 13.72%, seguido por el rango comprendido entre 0 a 5 mitosis/ 50 GA que representó el 5.88 %, los pacientes con índice mayor a 10 mitosis /50 CGA representó el 3.92 % y los no especificados en el reporte histopatológico fue de 76.47%.

Al momento de su diagnóstico, el 67.30 % de los pacientes (210 pacientes) se consideraron resecables de inicio; el 32.69 % (102 pacientes) se consideraron irresecables (ver Gráfico 2).

“Conversión posterior a terapia blanco en pacientes con GIST inicialmente irresecable”.

**RESECABILIDAD INICIAL (Graf 2.)**

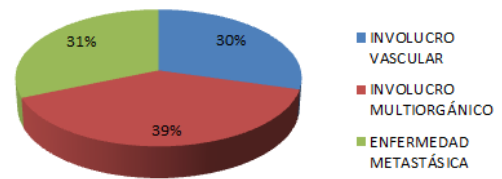


De los pacientes irresecables, el 39.2% fue por involucro multiorgánico; el 29.4% por involucro vascular, y el 31.3% por enfermedad metastásica irresecable (Ver tabla 2 y Gráfico 3).

**TABLA 2.**

MOTIVO IRRESECABILIDAD	NUMERO PACIENTES	%
INVOLUCRO VASCULAR	30	29.41%
INVOLUCRO MULTIORGÁNICO	40	39.21%
ENFERMEDAD METASTÁSICA	32	31.37%

**MOTIVO IRRESECABILIDAD (Graf 3.)**



De los pacientes con enfermedad metastásica el principal sitio de metástasis fue el hígado con 18 pacientes (56.25%), seguido por pulmón, peritoneo y retroperitoneo con 3 pacientes cada uno (9.37%). Dos pacientes (6.25%) presentaron metástasis a colon; y se presentaron metástasis a omento, hueso y vagina en 1 paciente cada uno (3.12%).

Un total de 102 pacientes, considerados irresecables de inicio, fueron sometidos a terapia blanco con imatinib a dosis de 400 mg/día, de los cuales 16 pacientes (15.68%) presentaron respuesta a imatinib.

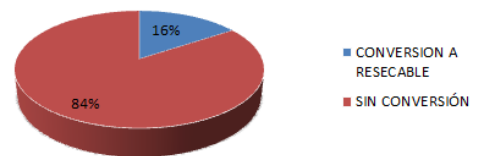
15.6% tuvieron conversión a resecables. El tiempo en el que se observó la conversión fue de 6 meses inicio de tratamiento, con una mediana de igual manera de 6 meses.

Por otro lado, 86 pacientes (84.31%) no presentaron conversión. (Ver tabla 3 y gráfico 4).

**TABLA 3.**

CONVERSIÓN	NÚMERO PACIENTES	%
CONVERSION A RESECABLE	16	15.68%
SIN CONVERSIÓN	86	84.31%

**PORCENTAJE DE CONVERSIÓN (Graf 4.)**



“Conversión posterior a terapia blanco en pacientes con GIST inicialmente irresecable”.

---

De esos pacientes observados que no presentaron conversión; 3 pacientes presentaron cambio de fármaco debido a progresión; a 6 pacientes se les incrementó la dosis de Imatinib a 800 mg ; 5 pacientes presentaron toxicidad (3 pacientes hemorragia gastrointestinal, 1 paciente tromboembolismo y 1 hepatotoxicidad), de los cuales a 4 se les suspendió el tratamiento; 4 pacientes fallecieron durante la administración del medicamento. De los 68 pacientes restantes, 6 presentaron progresión de la enfermedad y 62 pacientes presentaron estabilidad de la misma.

Con respecto a los márgenes obtenidos; de los pacientes resecables inicialmente; en 97.6 % de los pacientes se obtuvieron márgenes libres de neoplasia y en un 2.38 % se observó neoplasia microscópica en márgenes (R1). Ningún caso de reportó como R2.

En el caso de los pacientes que presentaron conversión a resecables; 15 pacientes presentaron resección completa con márgenes sin neoplasia y 1 paciente presentó neoplasia microscópica en márgenes (R1) (ver tabla 4).

**TABLA 4.**

MÁRGENES	NUMERO PACIENTES	%
INICIALMENTE RESECABLES		
R0	205	97.61%
R1	5	2.38%
INICIALMENTE IRRESECABLES CON CONVERSIÓN		
R0	15	93.75%
R1	1	6.25%

## DISCUSIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal son las neoplasias estromales más frecuentes en esta localización (2% de todas las neoplasias del tracto gastrointestinal).

Las características que presentan estos tumores, desde el punto de vista inmunohistoquímico y de microscopía electrónica, ha permitido demostrar que se originan a partir de células intersticiales de Cajal, con positividad para c-kit, CD 34 y vimentina (4).

La incidencia reportada en el mundo de los GISTs es de 10-20 casos/millón de habitantes. En la literatura se ha reportado que ocurren típicamente en personas de más de 50 años, con una media de 55-65 años y tienen un predominio ligeramente en varones (21). En el presente estudio, se mostró una edad promedio situada dentro del rango descrito en la literatura, ya que se observó una edad promedio de presentación de 58 años. Sin embargo, en nuestra serie analizada se observó un ligero predominio en el sexo femenino.

Se ha descrito en estudios que los GIST se localizan con mayor frecuencia en estómago (50-60%), seguidos de intestino delgado (20%); y colon y recto (10%). Ocasionalmente se localizan en epiplón, mesenterio y retroperitoneo (5%), como lo reportaron Soreide, K. et al. y Miettinen, M, et al. (21-22). En la población estudiada en este estudio, se observó una distribución de comportamiento similar, siendo de mayor predominio a nivel gástrico con un 59 %, seguido por intestino delgado en un 31%. Se observaron localizaciones intraabdominales no determinadas en un 3.2%, las cuales corresponderían a las localizaciones mesentéricas, epiploicas o retroperitoneales.

Al momento de la presentación y diagnóstico inicial, se determinaron como enfermedad reseable y candidatos a tratamiento quirúrgico inicial al 67.3 % de los pacientes y el 32.6 % de los pacientes se trataron de enfermedad inicialmente irresecable. Estas cifras son discordante a lo publicado por Schwameis, K, et al, ya que determina 90% de pacientes que serán inicialmente reseables al momento del diagnóstico. Esto puede ser atribuido a la realización de un diagnóstico más temprano en países desarrollados, en contraste con nuestra serie que hablaría de un comportamiento diferente en nuestra población a la reportada en la literatura mundial, lo que influye en la posibilidad de resección inicial.

De los pacientes que no fueron inicialmente candidatos a resección, la mayor parte (39.21 %) se debió a involucro de múltiples órganos que, por riesgo de morbilidad elevada, no permitían la resección. La segunda causa más frecuente de irresecabilidad fue presencia de enfermedad metastásica irresecable (31 %) predominantemente hepática (56%). De este grupo que inicialmente se presentó con enfermedad irresecable y que fueron manejados con imatinib a dosis de 400 mg/día, el 15.68 % presentó respuesta suficiente que permitió realizar una resección completa obteniéndose márgenes libres de neoplasia en el 93.7% de este grupo. En un estudio publicado por Rutkowski, P, et al. en el cual se analizaron a 24 pacientes con GIST irresecables que recibieron imatinib, obtuvieron una respuesta en 17 %, llegando a la resección y así mismo, obteniendo una resección con bordes libres de neoplasia en el 83 % de los mismos (64).

En otro artículo publicado por el mismo autor principal (Rutkowski, P) se realizó un estudio con 10 centros de EORT-STBSG incluyendo a 161 pacientes con GIST localmente avanzado no metastásico recibiendo 400 mg/día de imatinib. El 8 % de los pacientes demostró una respuesta a la neoadyuvancia con imatinib lográndose una enfermedad estable en el 18.6%. Se logró una resección R0 en el 83% de los casos, observándose 37 casos con recurrencia en promedio de 46 meses. Se logró una sobrevida global de 87% y una sobrevida específica de la enfermedad de 95% a los 5 años (63). Por lo que se ha mencionado en los estudios previos se ha observado el beneficio de la administración de imatinib en pacientes inicialmente irresecables en cierto porcentaje de los pacientes, así mismo el autor mencionado ha demostrado el impacto en la sobrevida al lograrse la resección completa posterior a la terapia con imatinib. Con esto se

demuestra que nuestro estudio ha sido congruente con las cifras de respuesta y reseccabilidad de GIST inicialmente irresecables reportados en la literatura.

Los pacientes que presentaron aumento de la dosis de imatinib a 800 mg/día, podría ser debido a una mutación en los exones 9,17 y 18, ya que a pesar que cerca del 90% de los pacientes que tienen mutación a nivel de cd 117 responde al tratamiento con imatinib, existe un subgrupo de pacientes que no responden pudiéndose justificar en mutaciones en los exones ya mencionados, por lo que es necesario y justificable realizar estudios moleculares acerca del cd 117 para ampliar esta información.

Nuestro estudio realizado en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, ha demostrado que el porcentaje de pacientes con GIST inicialmente irresecable que responderá hacia la conversión a reseccable posterior al empleo de imatinib, se sitúa en el 16%, lo que es congruente y apoyado por la literatura hasta el momento, por lo que se pone en manifiesto la importancia de esta opción terapéutica en pacientes a quienes no es posible ofrecer inicialmente resección quirúrgica, lo que trae beneficio en el pronóstico de los pacientes.

Este estudio sirve como base para realizar estudios prospectivos que ampliarán el conocimiento acerca de esta opción terapéutica, y así lograr estandarizar los lineamientos para el empleo de esta terapéutica.

### **CONCLUSIONES**

El empleo de Mesilato de imatinib a dosis de 400 mg / día es una terapéutica útil en GIST inicialmente irresecables, ya que más del 15 % de los pacientes van a presentar respuesta clínica que permita la posterior resección completa del tumor con márgenes negativos en la mayor parte de los casos.

## REFERENCIAS.

1. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002 May;33(5):459-65.
2. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol.* 1998 Aug;11(8):728-34.
3. Miettinen M, Virolainen M, Maarit Sarlomo R. Gastrointestinal stromal tumors--value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol.* 1995 Feb;19(2):207-16.
4. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 1998 May;152(5):1259-69.
5. 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 Jan 23;279(5350):577-80.
6. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 2008 Sep;53(3):245-66.
7. Weiss RA, Mackay B. Malignant smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: an ultrastructural study of 20 cases. *Ultrastruct Pathol.* 1981 Jul-Sep;2(3):231-40.
8. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983 Sep;7(6):507-19.
9. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology.* 8th ed. St. Louis: Elsevier- Health Sciences Division; 1995.
10. Traweek ST, Kandalaf PL, Mehta P, Battifora H. The human hematopoietic progenitor cell antigen (CD34) in vascular neoplasia. *Am J Clin Pathol.* 1991 Jul;96(1):25-31.
11. van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV. CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol.* 1994 Aug;25(8):766-71.
12. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, et al. 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 Sep;23(9):1109-18.
13. APPLEMAN. Mesenchymal tumors of the gut: histological perspectives, new approaches, new results, and does it make a difference. *Monogr Pathol* 1990;31:26.
14. Herrera GA, Pinto de Moraes H, Grizzle WE, Han SG. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci.* 1984 Mar;29(3):275-84.
15. Lee JR, Joshi V, Griffin JW, Jr., Lasota J, Miettinen M. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg Pathol.* 2001 Aug;25(8):979-87.
16. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 1999 Apr;23(4):377-89.
17. Robinson TL, Sircar K, Hewlett BR, Chorneyko K, Riddell RH, Huizinga JD. Gastrointestinal stromal tumors may originate from a subset of CD34- positive interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 2000 Apr;156(4):1157-63.
18. Ramon y Cajal S. Sur les ganglions et plexos nerveux de l'intestine. *C R Soc Biol* 1893;45:6.



19. Komuro T, Seki K, Horiguchi K. Ultrastructural characterization of the interstitial cells of Cajal. *Arch Histol Cytol.* 1999 Oct;62(4):295-316.
20. Komuro T. Comparative morphology of interstitial cells of Cajal: ultrastructural characterization. *Microsc Res Tech.* 1999 Nov 15;47(4):267-85.
21. Soreide K, Sandvik O, Soreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies. *Cancer epidemiology.* 2016;40: 39-46.
22. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001 Jan;438(1):1-12.
23. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol.* 1996 Nov;13(4):297-313.
24. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006 Oct;130(10):1466-78.
25. Min KW. Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers. *Clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural investigations.* *Am J Surg Pathol.* 1992 Feb;16(2):145-55.
26. Chan JK. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: a paradise for acronyms (STUMP, GIST, GANT, and now GIPACT), implication of c-kit in genesis, and yet another of the many emerging roles of the interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal diseases? *Adv Anat Pathol.* 1999 Jan;6(1):19-40.
27. West RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol.* 2004 Jul;165(1):107-13.
28. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol.* 2009 Mar;33(3):437-46.
29. 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 Jan;29(1):52-68.
30. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. 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.* 2006 Apr;30(4):477-89.
31. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006 May;23(2):70-83.
32. Gold JS, Gonen M, Gutierrez A, Broto JM, Garcia-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Nov;10(11):1045-52.
33. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000 Jan;231(1):51-8.
34. 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.* 2000 Oct;13(10):1134-42.
35. Newman PL, Wadden C, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumours: correlation of immunophenotype with clinicopathological features. *J Pathol.* 1991 Jun;164(2):107-17.

36. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer*. 1984 Jan 15;33(1):37-42.
37. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors: report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol*. 2005;16:566-78.
38. Ryu MH, Lee JL, Chang HM, Kim TW, Kang HJ, Sohn HJ, et al. References Dong-Hoe Koo, Asian GIST Guidelines VOLUME 48 NUMBER 4 OCTOBER 2016 1165 al. Patterns of progression in gastrointestinal stromal tumor treated with imatinib mesylate. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36:17- 24.
39. . Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg*. 2006;244:176-84.
40. . Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A, Vilmann P, Giovannini M, Frossard JL, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2011;43: 897-912.
41. Yeh CN, Hwang TL, Huang CS, Lee PH, Wu CW, Chen-Guo K, et al. Clinical practice guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumor in Taiwan. *World J Surg Oncol*. 2012; 10:246.
42. Iwahashi M, Takifuji K, Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Nakatani Y, et al. Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg*. 2006;30:28- 35.
43. . McCarter MD, Antonescu CR, Ballman KV, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence. *J Am Coll Surg*. 2012;215:53-9.
44. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg*. 2006;243:738-45. 34. Koh YX, Chok AY, Zheng
45. HL, Tan CS, Chow PK, Wong WK, et al. A systematic review and meta-analysis comparing laparoscopic versus open gastric resections for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3549-60.
46. Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 363-371 [PMID: 19365407 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.43]
47. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1247-1253 [PMID: 20124181 DOI: 10.1200/ JCO.2009.24.2099].
48. Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, Schlemmer M, Van Glabbeke M, Brown M, Judson IR. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751-1757 [PMID: 16098458 DOI: 10.1016/j.ejca.2005.04.034]
49. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, Hoffman JP, Okuno S, Kane JM, von Mehren M, Eisenberg BL. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1074-1080 [PMID: 22203182 DOI: 10.1245/s10434-011-2190-5]
50. Joensuu H, Eriksson M, Sundby HK, Hartmann JT, Pink D, Schutte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1265e72.

51. Eisenberg BL, Trent JC. Adjuvant and neoadjuvant imatinib therapy: current role in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Int. J. Cancer* 2011;129:2533e42.
52. Gronchi A, Raut CP. The combination of surgery and imatinib in GIST: a reality for localized tumors at high risk, an open issue for metastatic ones. *Ann. Surg. Oncol.* 2012;19:1051e5.
53. Koontz MZ, Visser BM, Kunz PL. Neoadjuvant imatinib for borderline resectable GIST. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2012;10: 1477e82.
54. Tielen R, Verhoef C, van Coevorden F, Gelderblom H, Sleijfer S, Hartgrink HH, et al. Surgical treatment of locally advanced, nonmetastatic, gastrointestinal stromal tumours after treatment with imatinib. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2013;39:150e5.
55. Blesius A, Cassier PA, Bertucci F, Fayette J, Ray-Coquard I, Bui B, et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial. *BMC Cancer* 2011;11:72.
56. Gold JS, DeMatteo RP. Neoadjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumor (GIST): racing against resistance. *Ann. Surg. Oncol.* 2007;14:1247e8.
57. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PW, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann. Surg. Oncol.* 2007;14: 14e24.
58. Bonvalot S, Eldweny H, Pechoux CL, Vanel D, Terrier P, Cavalcanti A, et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann. Surg. Oncol.* 2006;13:1596e603.
59. Lo SS, Papachristou GI, Finkelstein SD, Conroy WP, Schraut WH, Ramanathan RK. Neoadjuvant imatinib in gastrointestinal stromal tumor of the rectum: report of a case. *Dis. Colon Rectum* 2005;48:1316e9.
60. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, Pilotti S, Tamborini E, Stacchiotti S, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009;35:739e45.
61. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C, et al. Prospective multicentric randomized phase III S.J. Ford, A. Gronchi / *European Journal of Cancer* 63 (2016) 154e167 165 study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:1107e13.
62. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J. Surg. Oncol.* 2009;99:42e7.
63. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, Bonvalot S, Schoffski P, Bauer S, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Ann. Surg. Oncol.* 2013;20:2937e43.
64. Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P, et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) during therapy with Imatinib mesylate. *Journal of Surgical Oncology* 2006;93:304-311.
65. Hohenberger P, Langer C, Pistorius S, Iesalnieks I, Wardelmann E, Reichardt P. Indication and results of surgery following imatinib treatment of locally advanced or metastatic GI stromal tumors (GIST). *J. Clin. Oncol.* 1-6-2006;24(Suppl. 18). Abstract 9500.

66. Eisenberg BL. Combining imatinib with surgery in gastrointestinal stromal tumors: rationale and ongoing trials. *Clin. Colorectal Cancer* 2006;6(Suppl. 1):S24e9.
67. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13:265e74.
68. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, Wasag B, Verweij J, Brown M, Dimitrijevic S, Sciot R, Stul M, Vranck H, Scurr M, Hagemeyer A, van Glabbeke M, van Oosterom AT. Use of c-KIT/PDGFRα mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2004; 40: 689-695 [PMID: 15010069 DOI: 10.1016/j.ejca.2003.11.025].
69. Gold JS, van der Zwan SM, Gonen M, Maki RG, Singer S, Brennan MF, et al. Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. *Ann. Surg. Oncol.* 2007;14:134e42.
70. Nu EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM: Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas Implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992, 215:68-77.
71. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, Corless CL, Fletcher CDM, Roberts PJ, Heinz D, Wehre E, Nikolova Z, Joensuu H: Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing kit. *J Clin Oncol* 2008, 26:620-625.
72. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST): Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010, 28:1247-1253.
73. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Scühlte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran S-E, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E, Sarlomo-Rikala M, Nilsson B, Sihto H, Monge OR, Bono P, Kallio R, Vehtari A, Leinonen M, Alvegård T, Reichardt P: One Vs Three Years of Adjuvant Imatinib for Operable Gastrointestinal Stromal Tumor A Randomized Trial. *JAMA* 2012, 307:1265-1272.
74. Casali PG, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practical Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:98-102.
75. Schwameis, K, et al. Surgical treatment of GIST- An Institutional experience of a high-volume center. *International Journal of Surgery* 11 (2013) 801e806
76. Medrano, R, et al. Factores pronosticos de recurrencia y supervivencia en tumores del estroma gastrointestinal. Experiencia del hospital de oncología del centro medico nacional siglo xxi, instituto mexicano del seguro social. *Gaceta mexicana de oncología.* 2015;14(5):259---267
77. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J. Natl. Compr. Canc. Netw* 2010;8(Suppl. 2):S1e41.
78. Gold JS, DeMatteo RP. Neoadjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: racing against resistance. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1247-8.

ANEXOS

Anexo 1

Expresión de c-kit en tejido normal

<i>Tracto gastrointestinal</i>	<i>Tejido extragastrointestinal</i>
<b>CIC</b> <b>Mastocitos</b>	<i>Células precursoras hemopoyéticas CD34 positivas</i> <i>Melanocitos</i> <i>Células basales epidérmicas</i> <i>Células de Langerhans inmaduras epidérmicas</i> <i>Células epiteliales (mama, glándula salival, túbulos renales)</i> <i>Células gliales</i> <i>Precursores osteoclasto</i>

Tumores c-kit positivos

<i>Tumores gastrointestinales</i>
<i>GIST</i>
<i>Tumores de localización extragastrointestinal</i>
<i>Melanoma (ausente en fase de crecimiento vertical y metástasis)</i>
<i>Sarcoma de células claras de tendones y aponeurosis</i>
<i>Carcinoma endometrial</i>
<i>Carcinoma oat-cell pulmonar</i>
<i>Grupo de sarcoma de Ewing</i>
<i>Linfoma anaplásico</i>
<i>Células de Reed-Sternberg de linfoma de Hodgkin</i>
<i>Mastocitosis</i>
<i>Leucemia mieloide aguda</i>
<i>Glioma</i>
<i>Germinoma</i>

**Anexo 2**

Tumores CD34 positivos

<i>Tumores gastrointestinales</i>
<i>GIST</i>
<i>Tumores de localización extragastrointestinal</i>
<i>Tumores de músculo liso</i>
<i>Tumor fibroso solitario</i>
<i>Dermatofibrosarcoma protuberans</i>
<i>Sarcoma de Kaposi</i>
<i>Lipoma de células fusiformes</i>
<i>Neurofibroma</i>
<i>Tumores vasculares</i>
<i>☒Sarcoma epiteliode</i>

**Anexo 3.**

Diagnóstico diferencial IHQ de los tumores GIST						
Diagnóstico	KIT	Actina ML	Desmina	S-100	CD34	Queratina
GIST	+++	+ (40)	-	-	+++	-
Leiomioma	-	+++	+++	-	-	-
Leiomiosarcoma	-	+++	+ a +++ (80)	-	+ (10)	+ (25)
Schwannoma	-	-	-	+++	-	-
Fibromatosis	-	++	-	+ (ocasional)	-	-
Carcinoma	-	+ a +++	-	-	-	+ a +++
Melanoma	+ (50)	-	-	+++	-	-

Entre paréntesis se presenta el porcentaje aproximado de casos.  
 -: no células positivas; +: < 25% de células positivas; ++: 25-50% células positivas; +++: > 50% de células positivas.

Anexo 4

**Tabla. 1** Grupos de riesgo en GIST según Fletcher

Índice mitótico (50CGA)**	Tamaño*	Grupo de riesgo
<5 mitosis	<2 cm	Muy bajo riesgo (MBR)
<5 mitosis	2-5 cm	Bajo riesgo (BR)
6-10 mitosis	<5 cm	Riesgo intermedio (RI)
<5 mitosis	5-10 cm	
>5 mitosis	>5 cm	Alto riesgo (AR)
Cualquier índice	>10 cm	
> 10 mitosis	Cualquier tamaño	

\*Tiene en cuenta la dimensión mayor. Se admite la variabilidad al medir el tumor antes o después de la fijación y la existente entre distintos observadores.

\*\*Idealmente se debería expresar el índice mitótico en relación con la superficie examinada a partir del tamaño de un CGA.

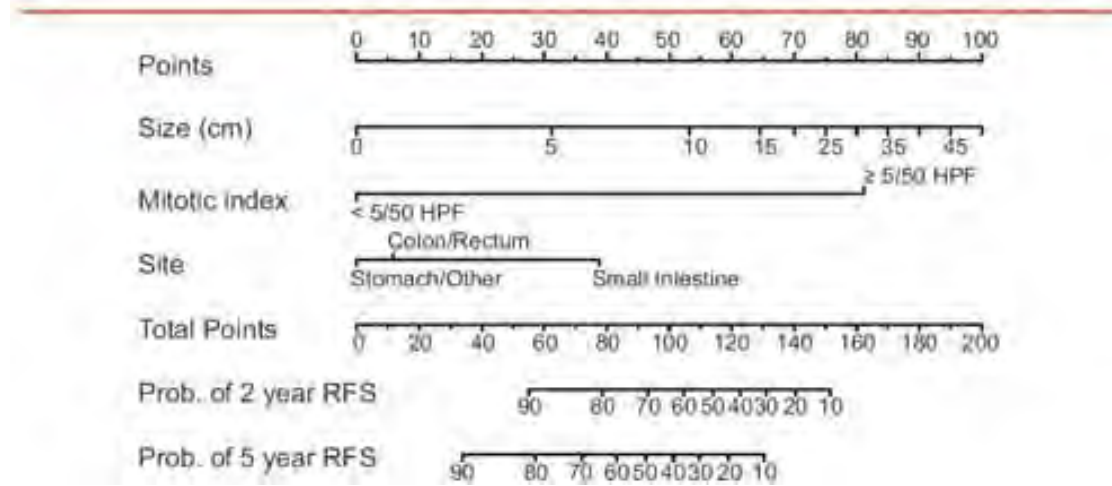
Anexo 5.

Grupos de riesgo en GIST según Miettinen

Índice mitótico (50 CGA)	Tamaño	Estómago	Intestino delgado	Intestino grueso	Otras localizaciones
≤ 5 mitosis	≤2 cm	MBR	MBR	MBR	MBR
	>2 ≤5 cm	MBR	BR	BR	BR
	>5 ≤10 cm	BR	RI	RI	RI
	>10 cm	RI	AR	AR	AR
>5 mitosis	≤2 cm	BR	AR	AR	AR
	>2 ≤5 cm	RI	AR	AR	AR
	>5 ≤10 cm	AR	AR	AR	AR
	>10 cm	AR	AR	AR	AR

Anexo 6.

Nomograma MSKCC (SLR en GIST)



Se asigna una puntuación en función del tamaño, índice mitótico y localización. La suma de estas tres puntuaciones corresponde a la predicción de SLR a 2 y 5 años.



**Anexo 7**

- Hoja de recolección de datos

**Instituto Mexicano del Seguro Social**

**Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI**

**Protocolo: CONVERSIÓN POSTERIOR A TERAPIA BLANCO EN PACIENTES CON GIST INICIALMENTE IRRESECABLES.**

NOMBRE	NSS	E D A A Ñ O S	SEXO	LOCALIZACION	RESECABLE	MOTIVO IRRESECABLE	DURACION IMATINIB  MESES	CONVERSI O N A R E S E C A B L E	ESTADO MARGENES	INDICE MITOTICO (mitosis en 50 CGA)	TAMAÑO TUMORAL INICIAL  CENTIMETROS
PAC 1	000 0 00 000 0	00	MAS	1. Estómago 2. Intestino delgado 3. Colon 4. Recto 5. Duodeno Intraperitoneal sin identificar sitio primario de origen.	1 SI  2 NO	1. Involucro de estructura vascular. 2. Involucro multiorgánico (más de 3 órganos circundantes) 3. Enfermedad metastásica	6	1	1 R0 2 R1 3 R2	2	12
PAC 2	000 0 00 000 0	00	FEM	4	1	2	2	1	2	1	11
PAC 3	000 0 00 000 0	00	MAS	5	2	1	5	1	3	2	10
PAC 4											