



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL**

**UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

TÍTULO:

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS Y PERFIL
INMUNOHISTOQUÍMICO DE TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL**

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
CIRUGÍA GENERAL**

PRESENTA:

DR. VÍCTOR HUGO VARGAS GUZMÁN

TUTOR PRINCIPAL:

M. EN C. VANESSA ORTIZ HIGAREDA

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

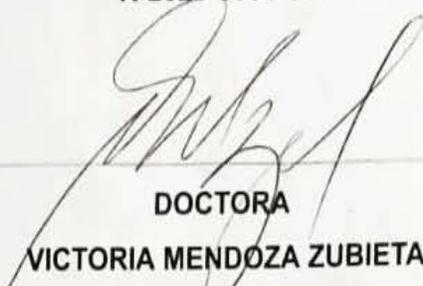
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS Y PERFIL
INMUNOHISTOQUÍMICO DE TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL**

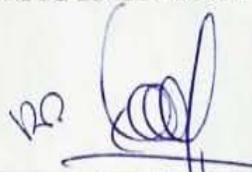
R-2020-3601-256



DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

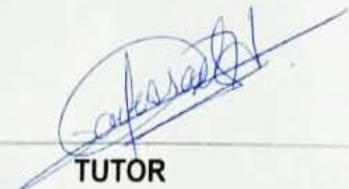


DOCTOR

ROBERTO BLANCO BENAVIDES

PROFESOR TITULAR DE CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
CIRUGÍA GENERAL

JEFE DE SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



TUTOR

M. EN C. VANESSA ORTIZ HIGAREDA

PROFESOR ADJUNTO DE CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
CIRUGÍA GENERAL

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROCIRUGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA **Viernes, 18 de septiembre de 2020**

M.C. VANESSA ORTIZ HIGAREDA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS Y PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DE TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2020-3601-256

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

1. Datos del Alumno	
Apellido paterno	Vargas
Apellido materno	Guzmán
Nombre (s)	Victor Hugo
Teléfono	5526672516
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera/Especialidad	Cirugía General
Número de cuenta	517222344
Correo electrónico	victorh_9876@hotmail.com
Matrícula	97380714
2. Datos de los Tutores	
Apellido paterno	Ortiz
Apellido materno	Higareda
Nombre (s)	Vanessa
Correo electrónico	higared@icloud.com
Dirección	IMSS. UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Gastrocirugía. Av. Cuauhtémoc 330, 3er piso, Ciudad de México, CP 06700, Teléfono (55) 56276900, extensión 21530
3. Datos de la Tesis	
Título	“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS Y PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DE TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL”
Número de páginas	41
Año	2021
Número de Registro	R-2020-3601-256

Agradecimientos:

A Dios, mis padres, mi familia, mis maestros de todo tiempo, índole y grado; pues la formación del médico es; si no otra, evidenciar la verdad que se oculta dentro del propio corazón y liberarla para sanarlo y así fluir como instrumento de la voluntad divina.

Fragmento “Para una versión del I Ching”, Jorge Luis Borges.

El porvenir es tan irrevocable
Como el rígido ayer. No hay una cosa
Que no sea una letra silenciosa
De la eterna escritura indescifrable
Cuyo libro es el tiempo.

ÍNDICE

Resumen	7
Introducción	8
Marco Teórico	9
Planteamiento de problema	24
Justificación	24
Material y métodos	24
Criterios de Selección	25
Variables	26
Procedimiento de estudio	28
Aspectos éticos	28
Análisis estadístico	28
Financiamiento	29
Resultados	29
Discusión	33
Conclusión	37
Bibliografía	38
Anexos	40

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS Y PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DE TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

RESUMEN

Introducción: Los tumores del estroma gastrointestinal (Gastrointestinal Stromal Tumors – GIST) son los sarcomas de tejidos blandos más comunes del tracto gastrointestinal (GI). El estómago (60%) y el intestino delgado (30%) son los sitios primarios más frecuentes. La mayoría (95%) expresan KIT (CD117). La cirugía es el tratamiento primario en todos los pacientes con GIST de 2 cm o mayores que son resecables y que no cuenten con un riesgo significativo de morbilidad.

Planteamiento del problema: Los GIST representan menos del 5% de los tumores gastrointestinales. En nuestro país no se cuenta con un registro estandarizado y no contamos con estudios poblacionales. Por lo tanto se busca conocer el perfil de los pacientes atendidos en el Servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Justificación: Actualmente no se cuenta con un estudio donde se documenten datos epidemiológicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos de los tumores del estroma gastrointestinal atendidos en nuestro hospital.

Objetivo General: Conocer las características epidemiológicas, así como el perfil histológico e inmunohistoquímico de los GIST de los pacientes atendidos en nuestra unidad.

Objetivos Específicos: 1) Determinar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con GIST atendidos en el Servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2) Conocer el tipo histológico y el perfil inmunohistoquímico de la pieza quirúrgica de cada paciente del grupo.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo, incluyendo pacientes ingresados en el Servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, con diagnóstico de Tumor de Estroma Gastrointestinal (GIST) del 01 de Febrero de 2014 al 31 de Marzo de 2020.

Resultados: Se incluyeron un total de 17 pacientes, con una edad promedio de 54 años, y una preponderancia del género masculino. Respecto a la localización fueron más frecuentes los tumores de intestino delgado con el 52.94%; En cuanto al tamaño tumoral, la media fue de 5 cm (1.7-12cm). El 70.6% correspondieron a tumores de bajo grado histológico. Dentro del perfil inmunohistoquímico 82.4% se reportaron como CD117 positivos y el 47.1% CD34 +.

Conclusiones: Se encontró una distribución por edad y sexo congruente con la literatura, existe predominio discreto de localización intestinal que gástrica, la mayoría se presentó de forma sintomática con sangrado de tubo digestivo. La mayoría fueron mayores a 5 cm y menores a 10 cm, el predominio fue menor a 5 mitosis / 50 HPF, con morfología fusiforme, cuentan con expresión CD117 por debajo de lo reporta en otras series.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS Y PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DE TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

1. Introducción

Las enfermedades no transmisibles ahora son responsables de la mayoría de las muertes globalmente, y se espera que el cáncer llegue a la causa líder de muerte y la única barrera más importante para aumentar la expectativa de vida en cada país del mundo durante el siglo XXI. De acuerdo a estimaciones de la Organización Mundial de la Salud en 2015, el cáncer es la primera y segunda causa de muerte antes de la edad de 70 años en 91 de 172 países, y se coloca como la tercer y cuarta en 22 países adicionales.¹

El cáncer de estómago permanece como un importante cáncer mundialmente y es responsable de más de 1 millón de nuevos casos en 2018 y un estimado de 783,000 muertes (equivale a 1 de cada 12 muertes globalmente), volviéndose el 5to cáncer más frecuentemente diagnóstico y la 3er causa de muerte por cáncer.¹ Esta estadística engloba como un todo las distintas estirpes tumorales, destacan factores de riesgo de adenocarcinoma gástrico; y no distingue entre origen epitelial y mesenquimatoso. Siendo el segundo más raro y subregistrado.

Aunque existen patrones de características, virtualmente cualquier tumor de tejido blando puede crecer en cualquier sitio al menos en raras ocasiones.² La incidencia de sarcomas de tejido blando es consistente en 30-50 casos por millón de personas-año. Las neoplasias benignas del tejido blando son un grupo que muestra una incidencia al menos 100 veces mayor. Entidades mesenquimatosas benignas individuales oscilan de frecuentes (lipomas) a raras (hemangioma de células en huso). Los sarcomas son relativamente raros en el subsitio gastrointestinal, por mucho sobrepasados en número por carcinomas y tumores mesenquimatosos benignos gastrointestinales.²

Los tumores del estroma gastrointestinal (GISTs) son por mucho el sarcoma más común del tracto gastrointestinal, con una incidencia aproximada de 10 casos por millón de personas al año. Otros sarcomas gastrointestinales primarios son excepcionalmente raros. Los GISTs subcentímetro clínicamente ocultos están entre las neoplasias humanas más comunes, identificados hasta en el 35% de los especímenes de gastrectomía; la mayoría nunca progresa a malignidad. Otros tumores mesenquimatosos benignos del tracto gastrointestinal son lipomas, leiomiomas, lesiones vasculares, tumores de vaina nerviosa.²

Inmunofenotípicamente, la mayoría de los GISTs muestran expresión fuerte y difusa de KIT (CD117), la cual aparece asociada a membrana citoplasmática o algunas veces como una tinción perinuclear a manera de puntillero. Sin embargo, una pequeña minoría (menos del 5%), especialmente los GISTs con mutaciones de PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alfa (PDGFR- α)), pueden contar con ausencia de expresión de KIT o mostrar una tinción limitada. La proteína de canal de cloro ANO1/DOG1 es un marcador

igualmente sensible y específico, y puede rescatar diagnósticamente tantos como 50% de los GISTs KIT-negativos.²

Los Tumores del Estroma Gastrointestinal (Gastrointestinal stromal tumor (GIST)) son el tumor mesenquimatoso más común del tracto gastrointestinal. Los GISTs fueron alguna vez vistos como uno de los tumores más refractarios a tratamiento, con muy pocos pacientes mostrando respuesta clínica a la quimio y radioterapia convencional. Además, los tumores mesenquimatosos no fueron propiamente reconocidos como entidades específicas hasta antes de la emergencia de herramientas diagnósticas apropiadas. El reconocimiento de las células intersticiales de Cajal como precursor de la células y la identificación de las mutaciones en c-KIT y del receptor alfa de factor de crecimiento derivado de plaquetas (platelet-derived growth factor receptor alfa (PDGFR- α)) llevaron a un mayor entendimiento de la biología tumoral.³

Estos tumores han activado mutaciones del oncogen c-KIT que da lugar a una fosforilación independiente de ligandinas y a la activación del receptor KIT de la tirosin-cinasa. El receptor KIT es un tipo de receptor glicoprotéico transmembrana que una vez activado, produce una cascada de señales intracelulares regulatorias de la proliferación y diferenciación celular. El proto-oncogen c-KIT codifica a un receptor de tipo III de la kinasa de tirosina CD117, también llamado KIT.⁴

2. Marco Teórico

2.1 Epidemiología

La incidencia reportada muestra variaciones entre estudios de países del Europa del Norte-Noruega, China (Hong Kong) y Shanghai, y Corea reportando incidencias tan altas hasta de 19-22 casos por millón de habitantes, la cual representa el límite superior reportado en la literatura mundial.

Datos de la provincia de Shanxi en China, la República Checa y Eslovaquia, así como America del Norte (Canadá y EE.UU.) mostraron una baja incidencia entre 4.3 y 6.8 por millón. Sin embargo, la mayoría reportan incidencias entre 10 y 15 casos de GISTs por millón. La mayoría de los estudios reportan un incremento en la incidencia a lo largo del tiempo incluyendo material previo al año 2000, indicando probablemente una identificación aumentada a un verdadero aumento a la incidencia. La edad reportada oscila entre los 10 y 100 años, con una edad media reportada de los 60s para la mayoría de los estudios. El género muestra una distribución consistente entre ambos sexos.³⁻⁴

Estimaciones sugieren que la prevalencia es más de 10 veces que la incidencia, con sobrevivientes de GIST ahora siendo entre 135-155 por millón por año en múltiples estudios.³⁻⁴

En EE.UU. se estima una prevalencia aproximada de 15 a 20 casos por millón, pero esta cifra ha ido incrementando en la medida que la inmunohistoquímica ha facilitado su diagnóstico.

Debido a su prevalencia, al menos con las cifras con las que se cuentan, el GIST debe ser considerado un tumor raro: los estándares aceptados consideran que una enfermedad es rara cuando la prevalencia es menor de un caso entre cada 2000 personas. En el caso de los tumores los indicadores señalan como rara una neoplasia que se presenta en menos de 3 de cada 100,000 individuos. Todos los reportes coinciden que los actuales datos están por debajo de las cifras reales.⁴

La Asociación Mexicana de Cirugía General llevó a cabo el análisis de una serie de 44 casos que se denominó Proyecto GIST (México, 2005-2007). En este Proyecto nacional multicéntrico, multidisciplinario e interinstitucional participaron 37 investigadores que encontraron una incidencia de 54.5% de casos en mujeres. El total de la serie reportó pacientes desde 8 a 87 años, con una media de 57.6 años. 40.9% de los casos ocurrió en el estómago. En esta misma serie Mexicana, el tamaño promedio de los tumores encontrados fue de 11.6 cm. En cuanto a la presentación clínica al momento del diagnóstico, 46% de estos tumores se encuentran confinado al órgano de origen.⁴

La estimación de la incidencia de GIST por region geográfica podrá permitir asumir la distribución de casos y la posibilidad de reclutar pacientes para futuras series e intervenciones. Existe una variación significativa en la incidencia reportada de GISTs, esto debido a múltiples factores. Entre ellos detalles metodológicos, y la evolución del criterio diagnóstico a lo largo del tiempo. Además de tumores pequeños, incidentales o de bajo riesgo pueden estar sub-representados en varios estudios. Dejando variaciones entre regiones con alta y baja incidencia, con diferencias de hasta de 4-5 veces la cantidad reportada.³⁻⁴

En un estudio de Ma et al. se refiere una tasa de incidencia anual de 0.68 por 100,000 (95% IC, 0.66-0.69 por 100,000). La incidencia anual también aumentó con la edad, de 0.01 por 100,000 (95% IC, 0.01-0.02/100,000) para aquellos debajo de 20 años de edad, a 2.72 por 100,000 (95% IC, 2.53-2.91 por 100,000) para aquellos mayores de 80 años, con un pico de 2.06 por 100,000 (95% IC, 2.91-2.32/100,000) para aquellos entre 70 y 79 años.⁵ La media de edad al diagnóstico fue de 64 años, con un rango extendido entre 8 y 101 años. El GIST fue 36% más común en hombres que en mujeres, y 23% más común en no-Hispanos que en Hispanos (RR, 1.23).⁵ Para los pacientes con GIST, la tasa de supervivencia cáncer-específica a 5 años fue de 79% (95% IC, 77%-80%), y la tasa de sobrevida global a 5 años fue de 65% (95% IC, 64%-67%).

Factores asociados con peor sobrevida global: edad aumentada al diagnóstico, (hazard ratio (HR), 1.58), sexo masculino (HR, 1.41), enfermedad regional (HR, 1.59), o metastásica (HR, 2.81) al momento del diagnóstico.⁵

2.2 Antecedente histórico

Los GISTs representan el sarcoma más común del tracto gastrointestinal. Sin embargo, hasta finales de 1990s, generalmente era confundido con tumores submucosos o abdominales, incluyendo leiomiomas, leiomiosarcomas, así como tumores de células en huso (fusiformes) S100-positivas, tumor miofibroblástico, desmoide, y melanoma metastásico KIT-positivo. La falta de nomenclatura uniforme y distinción histológica resultó en errores diagnósticos por patólogos, así como registros de cáncer no concordantes.⁵

Seguido de descripciones en la década de 1940's por Stout et al, los tumores estromales derivados del tracto gastrointestinal previamente se mencionaban como neoplasias de músculo liso (con términos como leiomioma, leiomiosarcoma, leiomioblastoma y leiomioma bizarro) hasta los 1960's tardíos.

La aplicación de microscopía electrónica (EM) al estudio de tumores humanos entre la década de 1960 – 1970 reveló que relativamente pocas de estas neoplasias mostraban evidencia ultraestructural convincente de diferenciación hacia músculo liso.⁶

Con la introducción de la inmunohistoquímica en los 1980's tempranos, también se apreció que muchas de estas lesiones, no contaban con características inmunofenotípicas de diferenciación de músculo liso, esto llevó a Mazur y Clark en 1983 a introducir una designación más genérica de “tumor estromal”. Estos mismos autores junto a otros, se dieron cuenta de que al menos algunos de estos tumores estromales expresaban antígenos de cresta neural como proteína S-100, y enolasa neurona-específica (NSE), algunos notaron que ciertos casos mostraban diferenciación Schwanniana o neuroaxonal.

Un subtipo de estas lesiones, en donde había clara evidencia ultraestructural de diferenciación neuronal autónoma, se designaron como “plexosarcoma” por Herrera et al. en 1984, estas lesiones subsecuentemente se llamarían tumores de nervio autónomo gastrointestinal (Gastrointestinal autonomic nerve tumours – GANTs).⁶

Para los 1990's tempranos existía considerable confusión respecto a la línea o líneas de diferenciación (Histogénesis) mostrada por estos tumores estromales, y había una sensación de que algunos eran verdaderamente miogénicos (músculo liso), algunos eran neurales, otros parecía que tenían una diferenciación bidireccional. Se apreció eventualmente que una proporción significativa de estas lesiones de ambos tipos celulares tanto en huso como epitelioides mostraban inmunopositividad a CD34, y este antígeno ubicuo se pronunció como el marcador más reproducible para GIST. Sin embargo, se volvió evidente que tras ser efectivo durante pocos años, no más del 60-70% de los GISTs eran inmunopositivos a CD34, y además las neoplasias de células de Schwann y una proporción de verdaderos tumores de músculo liso también mostraban positividad a CD34.⁶

Las revelaciones concernientes a mutaciones y expresión de KIT transformaron este campo. Ahora se aprecia que la inmunoreactividad a KIT, en el contexto específico de lesiones mesenquimatosas en el tracto gastrointestinal, define a un grupo de tumores mostrando diferenciación hacia células intersticiales de Cajal. Estas células llamadas en ocasiones el marcapasos gastrointestinal, forman una interface entre la inervación autónoma de la pared intestinal y el músculo liso por sí mismo. Tienen características inmunofenotípicas y ultraestructurales de ambos: músculo liso y diferenciación neuronal en varios grados y sirven para regular la peristalsis.

La mayoría de las lesiones mesenquimatosas del tracto gastrointestinal ahora caen en esta categoría "histogénica". En contraste, la neoplasia de músculo liso (infrecuente) y la neoplasia de células de Schwann del tracto gastrointestinal no cuentan con mutaciones de KIT y no sobre-expresan la proteína KIT (CD117) detectadas por inmunohistoquímica.⁶

2.3 Descripción Histológica y Localización Anatómica

Los GISTs varían de un hallazgo incidental a tumores sintomáticos que más comunmente se manifiestan como sangrado de tubo digestivo oculto o visible, malestar abdominal vago, y más raro obstrucción, perforación y masa palpable.⁷ Comunmente metastatiza a hígado y tejido blando abdominal, y raro a hueso (Esqueleto axial). Las metástasis a ganglio linfático y pulmón son excepcionales.⁷

El conocimiento del espectro histológico, inmunohistoquímico KIT (CD117), y análisis mutacional son clave en el reconocimiento de GISTs; se describe brevemente a continuación las características por localización de GIST (siendo el gástrico y de intestino delgado los más frecuentes, además que este patrón morfológico es compartido por los demás subsitios en diferentes proporciones).

GIST Gástrico

Los GISTs gástricos forman un grupo complejo clinopatológico que comprende a la mayoría de estos tumores. Su relativa frecuencia varía en un rango estrecho entre el 59% y 61%. La media de edad en los pacientes oscila entre los 63 y 70 años, y múltiples estudios han encontrado un leve predominio masculino de 51% a 55%. Menos del 1% ocurren en niños, y menos del 10% de diagnostican en pacientes menores a 40 años.⁷ Un estudio encontró GISTs gástrico incidental en resecciones gastroesofágicas por carcinomas en menos del 10% de pacientes. Esto eleva la posibilidad de que GISTs pequeños, subclínicos, son más comunes en estómago que lo previamente pensado. Esos mismos tumores no son infrecuentes como hallazgo incidental de autopsias. La frecuencia global de malignidad clínica de GIST gástrico se ha estimado no mayor de 20 al 25%.⁷

El tamaño tumoral puede variar de nódulo mínimo de milímetros hasta más de 40 cm. En la serie más larga, la media de tamaño fue de 6 cm. La actividad mitótica es variable, pero la mayoría cuenta con más de 5 mitosis por 50 HPF (high power fields – campo de gran aumento).⁷ Los GISTs gástricos pequeños normalmente forma masas sólidas, subserosas o intramurales, o aumento de volumen intraluminal, y menos comunmente masas intraluminales. Algunos GISTs gástricos más grandes forman masas pediculadas externas adheridas a aspectos externos de la pared gástrica e involucran muscularis propia. Muchos tumores grandes son císticos centrales, y algunos casos tienen un delgado rodete de tumor viable en la periferia. Algunos se extienden externamente formando masas omentales o de omento menor, y los tumores de la curvatura menor pueden impactar en el hígado, simulando un tumor hepático.⁷

La mayoría de los GISTs gástricos, son KIT-positivos, pero hasta el 5% son negativos. Globalmente el GIST gástrico, tiene mejor pronóstico que el GIST intestinal, con tamaño y tasa mitótica similar. Tumores menores de 10 cm y con menos de 5 mitosis por 50 HPFs tienen baja tasa metastásica (menor 5%). Los GISTs gástricos mayores de 10 cm con similar tasa mitótica baja y tumores de 3 a 5 cm con más de 5 mitosis tienen solo 10 a 15% de tasa de metástasis.⁷

GIST Duodenal

Aproximadamente 4 a 5% de todos los GISTs con una localización específica se originan del duodeno. Estos pueden ocurrir en cualquier parte del duodeno, pero más frecuentemente en la 2da porción. Esos tumores originados de la 2da porción pueden involucrar páncreas y clínicamente similar un tumor pancreático. Series clinopatológicas han mostrado mortalidad relacionada a tumor de 35% a 50%.⁷

GIST Intestino delgado

Los GIST de intestino delgado, que involucran el yeyuno e íleon comprometen el 30% de todos los GISTs. Como grupo, estos tumores cuentan con una mortalidad del 40% al 50%. La localización en yeyuno es más común que en íleon por factor de 1.6:1. El patron macroscópico incluye nódulos externos y masas quísticas externas grandes, algunas de las mismas crean fístulas a la luz dando un aspecto diverticular. El tipo intestinal no forma distintos subtipos histológicos como el GIST gástrico.⁷

GIST Colon y apéndice

Los GISTs apendiculares son muy raros: menor a 0.2% de todos los GISTs con un origen definido. Al momento se han reportado 5 pacientes con una edad media de 62 años (rango 56 a 72 años). Todos los tumores reportados han sido pequeños (entre 0.25 y 1.5 cm), KIT-positivos, hallazgos incidentales. Histológicamente, los GISTs apendiculares semejan a los de intestino delgado y colon.⁷

GIST extragastrointestinales

Se han reportado GISTs fuera del tracto tubular gastrointestinal como tumores aparentemente primarios, algunas veces designados como GIST extraintestinales (EGISTs). Sin embargo, la mayoría de los GISTs fuera del tracto GI corresponden a metástasis de otros GISTs primarios. Es importante reconocer a los GIST en este contexto, y la inmunohistoquímica KIT debe entonces ser realizada en neoplasias epiteloides o mesenquimatosas no clasificadas en el abdomen, y también metástasis de GIST en tejidos periféricos. La frecuencia de los EGIST es baja, no mayor a 1% de todos los GISTs de origen definido. El hecho contra la naturaleza metastásica de todos los EGISTs es el aparente buen pronóstico de algunos de ellos, especialmente algunos reportados en omento y retroperitoneo.⁷

Las características histológicas de los GISTs se componen de tipos de células en huso (Fusiforme), mixto huso-epitelial y epitelial. El más común es en células de huso (fusiforme). De manera subsecuente el tipo células de huso puede dividirse en subtipos histológicos: esclerosante, palizada-vacuolado, hiper celularidad difusa y características sarcomatoides. Los subtipos epiteliales consisten en esclerosante, discohesivo, hiper celularidad difusa, patrón pseudopapilar.⁸ Los GISTs deficientes de SDH (Succinato deshidrogenasa), usualmente muestran morfología epitelial, involucro mural plexiforme, permeación linfovascular, y metástasis ganglionares.⁸ Los márgenes quirúrgicos de resección se clasifican como R0-R2 de acuerdo al Union for International Cancer Control (UICC) International Union Against Cancer. Resección R0 se define como resección completa de tumores localizados, Resección R1 se define como remanente tumoral microscópico, y R2 como tumor macroscópico residual.⁸

2.4 Inmunofenotipo y estado mutacional

Clinicamente, el tamaño tumoral, el sitio tumoral y el índice mitótico son 3 factores pronósticos mayores del GIST. Actualmente la resección quirúrgica ofrece una terapia potencialmente curativa en etapas tempranas. Sin embargo se encuentran metástasis en aproximadamente el 40% de los pacientes al momento del diagnóstico, con 10-20% de ellos presentando actividad a distancia.

Se encontró que aproximadamente el 80% de los pacientes con GIST contaban con ganancia de función en KIT. Permitiendo el uso de imatinib, un inhibidor de tirosin cinasa, para el tratamiento de GIST metastásico o irreseccable en el año 2001. Adicionalmente al KIT, otro avance fue el descubrimiento en 2003 de mutaciones en el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (platelet-derived growth factor receptor alfa (PDGFRA), el cual compromete cerca del 10% de los pacientes con GIST. Interesantemente, las mutaciones en KIT o PDGFRA son mutuamente excluyentes. El resto de casos sin mutaciones en KIT y PDGFRA son llamados GIST wild-type.⁹

Mutaciones en KIT y PDGFRA como biomarcadores pronósticos de GIST

Entre los pacientes con GIST, aproximadamente el 80% de ellos cuentan con mutaciones de activación en KIT mientras que el 10% de los mismos muestra mutaciones en PDGFRA. Ambos KIT y PDGFRA son un receptor tipo III de tirosin cinasa que comparte la misma topología, incluyendo un dominio de unión a ligando extracelular que se compone de 5 repeticiones tipo inmunoglobulina, una secuencia transmembrana, un dominio yuxtamembrana y un dominio cinasa citoplasmático separado por un inserto. Mutaciones en KIT ocurren con una frecuencia disminuida en el exón 11 (65%, dominio citoplásmico), exón 9 (10%, dominio extracelular), exón 13 (1%) y exón 17 (1%). Se ha reportado en meta-análisis que mutaciones en el exón 11 de KIT en pacientes de Asia, Europa y EE.UU. tienen mayor tasa de respuesta y mayor supervivencia a largo término que pacientes con mutaciones en el exon 9.⁹ También se ha revelado que mutaciones en el exón 18 de PDGFRA en pacientes con GIST europeos son menos agresivos y tienen mayor supervivencia y mejor pronóstico (HR 0.23; 95% CI 0.1-0.6; P= 0.002).⁹

En un estudio de Jumniensuk et al. respecto a estudios inmunohistoquímicos encontraron que de casi todos los casos fueron positivos a CD117 (98.7%), solo uno de los casos fue CD117 negativo, el cual fue positivo a DOG1. La otra positividad corresponde CD34 80%, SMA 20.3%, Desmina 2.3%, y DOG1 90.7%. S100 fue negativo en 71 casos (100%).⁸

KIT (CD117)

La positividad inmunohistoquímica a KIT proteína de receptor de tirosin cinasa es típicamente fuerte en GIST, usualmente apareciendo como pancitoplasmática aunque el KIT sea una proteína transmembrana. La expresión de KIT en GIST es una característica consitucional del tumor y no una consecuencia de una mutación. Anticuerpos KIT-específicos deben reaccionar con componentes KIT positivos, como los mastocitos o las células intersticiales de Cajal y no con células de músculo liso normales o fibroblastos.⁷⁻⁹

CD34

Aproximadamente 80 al 85% de los GIST gástricos y 50% de los de intestino delgado, son positivos a CD34, un antígeno de células progenitoras hematopoyéticas también expresado en células endoteliales, subtipos de fibroblastos, y muchas neoplasias relacionadas a estos tipos celulares. Los GIST esofágicos y de recto son consistentemente CD34 positivos (95-100%).

Entre los GISTs gástricos las variantes en células en huso son usualmente CD34 positivas (más del 90%), mientras que en las epitelioides son CD34 variables (58%). La expresión de CD34 no ha sido factor pronóstico significativo en GISTs gástrico e intestinal.⁷⁻⁹

Marcadores de células musculares

Aproximadamente el 20% de los GISTs gástricos y 35% de GISTs de intestino delgado son positivos a Actina de músculo liso alfa (SMA). La positividad a SMA ha sido estadísticamente significativa como factor pronóstico favorable para GISTs gástrico e intestinal. La positividad a Desmina (DES), una proteína de filamento intermedio muscular, ocurre raro en GISTs gástricos (5%), especialmente en tipo epiteliode, pero se ve raramente en más del 30% de las células tumorales. Sin embargo la Desmina se ve en raras ocasiones en GIST de intestino delgado (menor 1%).⁷⁻⁹

Marcadores neurales

La expresión de proteína S100 es relativamente rara en GISTs y es más común en GISTs de intestino delgado que en gástrico.⁷⁻⁹

El término de GIST debe emplearse para neoplasias con Inmunopositividad a KIT con raras excepciones, estas excepciones pueden incluir lesiones con características citoarquitectónicas típicas pero que:

- Aparezcan a ser inmunohistoquímicamente inertes (por artefactos de fijación, calor excesivo durante el corte y el secado, o por almacén prolongado o cortes no teñidos.
- Que sean KIT negativos por error en la muestra (biopsias de aspiración con aguja con control de antígenos normales, en tumores donde la expresión de KIT es focal en su distribución)
- Que dejara de expresar KIT por contar con algún tipo de evolución clonal, probablemente seguido de terapia con STI-571 (mesilato de imatinib)
- En una minoría (menor 2%) donde de otra forma sean típicos tumores con falta de mutaciones de KIT y/o sobreexpresión de KIT.

Así como con todas las inmuno-tinciones, la inmunopositividad a KIT no es, de forma aislada, tierra para diagnóstico de GIST y siempre debe ser interpretada en luz de hallazgos morfológicos.

El diagnóstico de GIST se sospecha histológicamente, debido a que la mayoría de los casos tienen una apariencia relativamente uniforme que cae en 3 categorías: tipo célula en huso (fusiforme) (70%), tipo epiteliode (20%), o tipo mixto.⁷⁻⁹

Dos grandes series han evaluado el comportamiento de más de 1000 GISTs gástricos y más de 600 GISTs intestinales, dando información de la historia natural de los GISTs con diferentes parámetros en tamaño y tasa mitótica ayudando a establecer criterios más acertados para la predicción del potencial biológico.

Las razones de el mayor potencial biológico de GIST de intestino delgado son:

- GISTs de intestino delgado tiende a ser más grande y avanzado al momento del diagnóstico.
- Los GISTs de intestino delgado tienen un comportamiento más agresivo que el GIST gástrico con un tamaño similar y parámetros de mitosis, especialmente en aquellos con tumores mayores de 5 cm con baja tasa mitótica.

Los más poderosos y bien documentados criterios para determinar el potencial biológico de los GISTs son el tamaño tumoral y la actividad mitótica. Estas variables continuas se adaptan a convertir a variables dicotómicas en análisis estadístico usando un corte de tasa mitótica de 5 mitosis por 50 HPF, y 2, 5 y 10 cm de dimension. Se cita en la Tabla 1. El modelo propuesto por Fletcher respecto al comportamiento por estos hallazgos. ⁷⁻⁹

En un estudio de Fletcher et al. Además de encontrar una consistente positividad para KIT (CD117), cerca del 60-70% de los GISTs muestran inmunopositividad a CD34, y 30-40% para actina de músculo liso (SMA), y cerca del 5% para proteína S-100. Ninguno de los últimos antígenos es específico para GIST. El inmunofenotipo de los GISTs verdaderamente KIT-positivos varía en cierto grado por la localización, como la positividad a CD34 es más consistente en GIST colorrectales y esofágicos, mientras que la positividad a SMA se ve más frecuentemente en tumores de intestino delgado.⁶ Además de la consistencia para positividad de KIT (CD117), en otro estudio alrededor de 60-70% de los GIST muestran inmunopositividad para CD34, 30-40% para la actina, alrededor del 5% para la proteína S100 y 1-2% para desmina.¹⁰

El origen celular del GIST no se ha determinado claramente, algunos autores proponen que se trata de tumores que se desarrollan de las células intersticiales de Cajal, un marcapasos celular intestinal, basado en características ultraestructurales y la expresión común del receptor de tirosin cinasa c-kit (CD117) en ambos tanto células de Cajal como en GIST. Algunos otros sugieren que se originan de un precursor celular en común con las células de Cajal. Eso explicaría el por qué existen GISTs primarios de omento y mesenterio.

Muchas mutaciones en el gen c-KIT se han incriminado en la oncogenesis del GIST, llevando a una expresión constitutiva del receptor de tirosin cinasa involucrado en diferenciación y proliferación celular.¹¹

2.5 Imatinib y Sunitinib

Los GISTs cuentan con distintos grados de agresividad, resultando en un tiempo variable para desarrollar metástasis. La media de supervivencia de pacientes con sarcomas de tejido blando metastásicos o irresecables incluyendo GISTs se ha estimado en 53 semanas posterior al diagnóstico. Y la quimioterapia convencional es inefectiva en el impacto a la supervivencia.¹²

Se han descrito mutaciones en el proto-oncogen KIT que lleva a la activación constitutiva de KIT tirosin cinasa (CD117) en la mayoría de los GISTs humanos. Se piensa que KIT promueve el crecimiento tumoral y previene la apoptosis en la enfermedad.

El Imatinib (Glivec, previamente llamado STI571) es un biodisponible oral, inhibidor de pequeñas-moléculas de algunas tirosin-cinasas involucradas en la señalización celular, incluyendo KIT, receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (platelet-derived growth-factor receptor (PDGFR)), y la proteína de fusión BCR-ABL.¹² El imatinib es metabolizado por isoenzimas de CYP450 2D6 y 3A4, como la warfarina. Causa inhibición del 50% de KIT a los 100 nmol/L, similar a la concentración requerida para la inhibición de BCR-ABL. Estos y otros datos justifican el uso imatinib como un agente antineoplásico dirigido en los GISTs conducidos por KIT.¹²

Imatinib, un inhibidor selectivo de la proteína KIT tirosin cinasa, ha producido un beneficio clínico duradero y respuestas objetivas en la mayoría de pacientes con GIST. Durante su desarrollo, en estudios de Fase II y Fase III, el imatinib resultó en una alta tasa de respuesta global en pacientes con GIST irresecable o metastásico. En Febrero de 2002, la FDA aprobó el uso de imatinib para el tratamiento de pacientes con GISTs malignos irresecables o metastásicos.¹³

Datos disponibles confirman la seguridad y eficacia del imatinib a 400 mg/dl como una dosis de tratamiento inicial estándar para alcanzar respuesta a la inducción. La escala de dosis a 800 mg/dl es una opción razonable para pacientes progresando de 400 mg/dl.¹³

Sunitinib

El Sunitinib es un inhibidor de tirosin cinasa multiblanco que induce respuestas objetivas y control de enfermedad progresiva en pacientes con GIST resistentes a Imatinib GIST deficientes de SDH pueden tener mayor probabilidad de respuesta a sunitinib.¹³

2.6 Estadificación y Factores pronósticos

Factores pronósticos

El tamaño tumoral y la tasa mitótica son las características patológicas más ampliamente usadas en la estratificación de riesgo de GIST. Sin embargo es difícil predecir el potencial maligno de GIST basado en estas características por sí mismas. En un seguimiento a largo plazo de 1765 pacientes con GIST gástrico, Miettinen et al. reportaron que la tasa de metástasis era de 86% en tumores mayores a 10 cm con un índice mitótico de más de 5 mitosis/50 HPF, mientras que tumores del mismo tamaño pero con un índice mitótico menor a 5 mitosis/50 HPF tenían una tasa metastásica relativamente baja (11%).¹³

Tabla 1. Riesgo de comportamiento de GIST de acuerdo al número de mitosis por campo

Abordaje propuesto para definir el riesgo de comportamiento agresivo en Tumores del Estroma Gastrointestinal. Fletcher et al. 2002.		
Riesgo	Tamaño*	Cuenta mitótica+
Riesgo muy bajo	Menor a 2 cm	menor a 5 por 50 HPF
Bajo riesgo	entre 2-5 cm	menor a 5 por 50 HPF
Riesgo intermedio	menor a 5 cm	6-10 por 50 HPF
	5-10 cm	menor a 5 por 50 HPF
Alto riesgo	mayor a 5 cm	mayor a 5 por 50 HPF
	mayor a 10 cm	Cualquier tasa mitótica
	Cualquier tamaño	mayor a 10 por 50 HPF

HPG= high power fields. *El tamaño está representado por la dimensión mayor. Esto puede variar antes y después de la fijación y entre observadores. +Idealmente la cuenta mitótica debe de estandarizarse de acuerdo al área de superficie examinada (basada en el tamaño de High power fields (HPF) - "campos de alta potencia". Pero no hay acuerdos en las definiciones de esta condición. Apesar de la inevitable subjetividad en el reconocimiento de mitosis y la variabilidad en el área de HPFs, la cuenta mitótica ha demostrado utilidad.

El tratamiento primario de elección en pacientes con GIST localizado potencialmente resecable es la cirugía.¹³

El uso de Imatinib preoperatorio se puede considerar para disminuir la morbilidad de la cirugía. Si persiste tumor metastásico o residual tras la cirugía, entonces se debe continuar con imatinib tan pronto como el paciente tolere la vía oral.¹³

Los GISTs son frágiles y se deben de manejar con cuidado para evitar la ruptura tumoral. La meta es alcanzar una resección macroscópica completa del tumor con su pseudocápsula intacta. Tras remover cualquier GIST sospechoso, la confirmación patológica postoperatoria es esencial para confirmar el diagnóstico. La resección segmentaria o en cuña para obtener márgenes negativos es apropiada.

La linfadenectomía usualmente no es requerida dada la baja incidencia de metástasis nodal, pero la resección de nódulos agrandados patológicamente debe ser considerada en pacientes con GIST SDH-deficientes. La re-resección generalmente no está indicada en márgenes microscópicamente positivos en patología final.¹³

Cirugía preservadora de esfínter o cirugía preservadora esofágica debe considerarse para GISTs rectales y de la unión gastroesofágica, respectivamente. El papel de la resección laparoscópica para GIST se continúa expandiendo. Aunque existe falta de estudios prospectivos, reportes de la literatura basados en pequeñas series de pacientes y análisis retrospectivos han demostrado que no solo las resecciones laparoscópicas o asistidas por laparoscopia son posibles, si no que también están asociadas a bajas tasas de recurrencia, estancia intrahospitalaria disminuida y baja morbilidad.¹³

Las Guías del American Joint Committee on Cancer (AJCC) presentan el Sistema de Clasificación TNM para GIST gástrico y GIST intestinal (8va edición 2017). Mostrada en la Tabla 4. A su vez se señalan en la Tabla 2. Y Tabla 3. los predictores del comportamiento biológico de GIST según guías de NCCN (Soft Tissue Sarcoma) de GIST gástrico y GIST no gástricos respectivamente. Se muestran las tablas a continuación.¹³

Tabla 2. Guía para determinar potencial maligno en GIST Gástrico.

Predictores del comportamiento biológico de GIST (NCCN Guidelines)		
Tabla 2. GISTs Gástricos: Guías propuestas para determinar el potencial maligno		
Tamaño tumoral	Tasa mitótica	Comportamiento biológico predicho
menor o igual a 2 cm	menor o igual a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 0%
	mayor a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 0%
mayor a 2 cm y menor a 5 cm	menor o igual a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 1.9%
	mayor a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 16%
Mayor a 5 cm y menor o igual a 10 cm	menor o igual a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 3.6%
	mayor a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 55%
Mayor a 10 cm	menor o igual a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 12%
	mayor a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 86%

GISTs: tumores del estroma gastrointestinal; HPF: High-power fields (Campos de gran aumento). 50 HPF es un total de 5 mm². Para la mayoría de los microscopios modernos, 20 a 25 HPF 40 x lentes/fields encuadrando 5 mm².

Tabla 3. GIST no gástrico guía para determinar potencial maligno.

Predictores del comportamiento biológico de GIST (NCCN Guidelines)		
Tabla 3. GISTs no-gástricos: Guías propuestas para determinar el potencial maligno		
Tamaño tumoral	Tasa mitótica	Comportamiento biológico predicho
menor o igual a 2 cm	menor o igual a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 0%
	mayor a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 50-54%
mayor a 2 cm y menor a 5 cm	menor o igual a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 1.9% a 8.5%
	mayor a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 50 a 73%
Mayor a 5 cm y menor o igual a 10 cm	menor o igual a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 24%
	mayor a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 85%
Mayor a 10 cm	menor o igual a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 34-52%
	mayor a 5 mitosis/50HPF	Tasa de metástasis: 71-90%
<p>GISTs: Tumores del estroma gastrointestinal; HPFs: High power fields (Campos de gran aumento)</p>		

Tabla 4. AJCC (8va edición. 2017). Sistema TNM de GIST gástrico y GIST intestinal. Guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Soft Tissue Sarcoma.¹³

American Joint Committee On Cancer (AJCC) Sistema de Estadificación para Tumores del Estroma Gastrointestinal (8va edición, 2017)						
Tabla 4. Definición para T, N, M			Tabla 5. AJCC grupos de estadio anatómico/pronóstico (GIST Gástrico)			
T	Tumor primario		GIST Gástrico*			
TX	Tumor primario no puede confirmarse		T	N	N	Tasa mitótica
T0	No hay evidencia de tumor primario	Estadio IA	T1 o T2	N0	M0	Baja
T1	Tumor de 2 cm o menos	Estadio IB	T3	N0	M0	Baja
T2	Tumor de más de 2 cm pero menos de 5 cm		T1	N0	M0	Alta
T3	Tumor de más de 5 cm pero no más de 10 cm	Estadio II	T2	N0	M0	Alta
T4	Tumor de más de 10 cm en su dimensión más grande		T4	N0	M0	Baja
N	Nódulos linfáticos regionales	Estadio IIIA	T3	N0	M0	Alta
N0	No metástasis a nódulos linfáticos regionales o status de nódulos linfáticos no conocido	Estadio IIIB	T4	N0	M0	Alta
N1	Metástasis a nódulos linfáticos		Cualquier T	N1	M0	Cualquier tasa
M	Metástasis a distancia	Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier tasa
M0	No metástasis a distancia					
M1	Metástasis a distancia					
			GIST Intestinal**			
			T	N	M	Tasa mitótica
Bajo	5 o menos mitosis por 5mm ² , por 50 HPF	Estadio I	T1 o T2	N0	M0	Baja
Alto	Más de 5 mitosis por 5mm ² , o por 50 HPF	Estadio II	T3	N0	M0	Baja
		Estadio IIIA	T1	N0	M0	Alta
			T4	N0	M0	Baja
			T2	N0	M0	Alta
		Estadio IIIB	T3	N0	M0	Alta
			T4	N0	M0	Alta
		Estadio IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier tasa
			Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier tasa

*Nota: También usado para omento. **Nota: también usado par esófago, colorrectal, mesentérico y peritoneal.

2.7 Síndromes de GIST y GIST Succinato deshidrogenasa (SDH) deficientes.

Aunque la mayoría de los GISTs son esporádicos, casi el 5% están asociados a un síndrome tumoral, incluyendo síndromes familiares de GIST, neurofibromatosis tipo 1 (NF1), la tríada de Carney y el síndrome de Stratakis-Carney.¹⁴ El GISTs familiar se origina de la línea de mutación germinal en exónes 8, 11, y 14 de KIT y un exón 12 de PDGFRA, idéntico a las mutaciones identificadas en GIST esporádicos.¹⁴

Los GISTs que se desarrollan en casi todos los pacientes que cuentan con mutaciones de línea germinal típicamente son en estómago e intestino delgado. Estas lesiones más comunmente se desarrollan en pacientes de mediana edad. Otras manifestaciones clínicas de la activación de KIT, son la mastocitosis (urticaria pigmentosa) y máculas hiperpigmentadas en la piel del periné, axila, manos y cara, también se puede encontrar una hiperplasia difusa de células intersticiales de Cajal en la pared intestinal.¹⁴

Los GISTs que crecen de pacientes con NF1 (Neurofibromatosis tipo 1) son el tumor de tracto gastrointestinal más común con NF1. Los pacientes con NF1 tienen un riesgo incrementado de GIST tan alto como 180-veces más comparado con la población general. La mayoría de los tumores asociados a NF1 crecen en intestino delgado, con una disposición multifocal. La mayoría de los GISTs asociados a NF1 son relativamente pequeños, mitoticamente inactivos y siguen un curso indolente. Por ende, el índice de sospecha de NF1 debe ser alto cuando uno se encuentra con múltiples GISTs pequeños, particularmente en intestino delgado.¹⁴

La hiperplasia difusa de células intersticiales de Cajal se ve normalmente adyacente al plexo mioentérico en estos tumores. La patogénesis del GIST asociado a NF1 parece ser diferente de la del GIST esporádico, múltiples estudios muestran una muy baja frecuencia de mutaciones en KIT y PDGFRA asociadas.¹⁴

La identificación de GIST originados en contexto de mutación de línea germinal de la familia del complejo SDH ha llevado al reconocimiento de un grupo distintivo de GISTs SDH/deficientes que se encuentran en estómago y comparten similitudes histológicas, inmunohistoquímicas y clínicas. Estos GISTs crecen en contexto de Síndrome de Carney-Stratakis, Tríada de Carney, GIST pediátrico o GIST de “tipo pediátrico” en adultos. Tienen un crecimiento multinodular o plexiforme en lóbulos de tumor separados por bandas de músculo liso, son hipercelulares y tienen citomorfología epiteloide. En contraste con los GISTs convencionales, los cuales muestran un tñido citoplasmático granular para la subunidad B de Succinato deshidrogenasa (Succinate dehydrogenase subunit B (SDHB)). Clínicamente, estos tumores metastatizan a nódulos linfáticos y son insensibles a mesilato de imatinib; sin embargo, a pesar de la recurrencia y las metástasis a distancia, son típicamente de un curso clínico indolente.¹⁴

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores de estroma gastrointestinal representan el tumor mesenquimatoso más frecuente del tracto gastrointestinal, que a su vez representa menos del 5% de todos los tumores gastrointestinales; siendo el protocolo diagnóstico y el abordaje terapéutico diferente entre uno y otro. Existe un subregistro de la epidemiología en Latinoamérica así como en nuestro país. Se cuentan con diversos registros en diferentes nosocomios de las ciudades más grandes del país, sin embargo no se cuenta con una estandarización del registro del mismo y se desconoce por ende la distribución en México. El Servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, es un centro de referencia que atiende la región suroeste del país y cuenta con pacientes que presentan esta entidad tumoral, por lo que se buscó conocer el perfil clínico, epidemiológico, histológico e inmunohistoquímico de dichos tumores en la población de este centro.

4. JUSTIFICACIÓN

Actualmente no se conocen las características epidemiológicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas de los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal atendidos en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

a. OBJETIVO GENERAL

Se documentaron las características epidemiológicas, así como el perfil histológico e inmunohistoquímico de GIST de los pacientes atendidos en nuestra unidad.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Se Determinaron las características epidemiológicas de pacientes con Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST) atendidos en el Servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.
2. Se conoció el reporte histológico de la pieza quirúrgica de cada paciente del grupo.
3. Se caracterizó el perfil inmunohistoquímico usado como complementación diagnóstica de cada caso.

a. TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo

b. POBLACIÓN DE ESTUDIO

- **UNIVERSO DE ESTUDIO:** Pacientes admitidos en el Servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de GIST en el período comprendido del 01 de Febrero de 2014 al 31 de Marzo de 2020
- **LUGAR DE ESTUDIO:** El estudio se llevó a cabo en Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, con dirección en Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Código postal 06720, alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México, México.
- **POBLACIÓN SUSCEPTIBLE A PARTICIPAR:** Fue incluido todo paciente con diagnóstico de GIST admitido y con resección quirúrgica en el Servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

6. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes mayores de 16 años.
- 2) Casos con resección quirúrgica con obtención de pieza enviada a departamento de Patología.
- 3) Contar con reporte histopatológico definitivo con descripción histológica.
- 4) Diagnóstico por inmunohistoquímica (KIT (CD117), CD24, SMA, DES, S100); que hayan sido tratados por el servicio de Gastrocirugía.

Criterios de no inclusión:

- 1) Pacientes que no cuenten con diagnóstico histopatológico definitivo en nuestra unidad.
- 2) Expedientes sin reporte de histopatología donde se documente descripción histológica y pruebas de inmunohistoquímica en su protocolo diagnóstico.

Criterios de eliminación:

- 1) Ausencia de expediente clínico.
- 2) No contar con registro de variables a analizar.
- 3) No contar con reporte de histopatología/inmunohistoquímica oficial validado por departamento de Anatomía patológica de esta sede.

7. VARIABLES.

Tabla 5. Tabla de Variables

Nombre de Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Tipo de escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Edad en años del paciente con GIST	Independiente	Años	Cuantitativa discreta
Sexo	Conjunto de características que definen el sexo biológico	Género del paciente con GIST	Independiente	Masculino / Femenino	Cualitativa Dicotómica
Antecedente oncológico familiar	Registro de las relaciones entre miembros de una familia con sus antecedentes médicos (oncológicos)	Antecedentes oncológicos familiares en pacientes con GIST	Independiente	Si / No	Cualitativa Dicotómica
Sitio del tumor	Localización anatómica de origen del tumor del estroma gastrointestinal primario.	Sitio de tumor primario al momento del diagnóstico en pacientes con GIST	Independiente	Estómago, intestino delgado, colon-apéndice, recto, peritoneo-omental-mesenterio, retroperitoneo, esófago, hepatopancreatobiliar, canal anal, no específico	Cualitativa Nominal
Presentación clínica	Descripción de acontecimientos que ocurren a un paciente en el curso de una enfermedad	Manifestación clínica inicial de pacientes con GIST	Independiente	Asintomático, Sangrado de tubo digestivo, Dolor abdominal, Obstrucción, Pérdida ponderal, Masa palpable, Síntomas inespecíficos	Cualitativa Nominal
Tamaño de GIST (T)	La medida de la dimensión mayor del tumor	Medida más grande citada en reporte de tumor resecado	Independiente	< 0 = a 2 cm, >2 cm y <5 cm, >5 cm y < 10 cm, >10 cm	Cuantitativa Continua
Nódulos linfáticos (N)	Estructuras de tejido linfático que son parte del sistema inmune del cuerpo.	Presencia de nódulos linfáticos con actividad tumoral en la pieza quirúrgica de pacientes con GIST	Independiente	Si, No	Cualitativa Dicotómica
Metástasis	La diseminación de células de cáncer del lugar donde se formaron inicialmente a otra parte del cuerpo	Evidencia de actividad a distancia en pacientes con GIST	Independiente	Si, No	Cualitativa Dicotómica
Tipo Histológico	Descripción de un tumor basada en que tan anormales son las células del cáncer y el aspecto del tejido bajo microscopio y que tan rápido estas células	Patrón de disposición de células tumorales en pieza quirúrgica de pacientes con GIST	Independiente	tipo célula en huso (fusocelular), tipo célula huso-epitelial (mixto), tipo epitelioide	Cualitativa Nominal

	tienden a crecer y diseminarse.				
Grado histopatológico (Tasa mitótica)	Bajo microscopio, descrito en reporte de patología: Presencia de menos o igual de 5 mitosis/50 HPF o en 5 mm2 (Bajo), presencia de más de 5 mitosis/50m HPF o en 5 mm2 (Alto). HPF: High power fields (campo de gran aumento - campo microscópico)	Presencia de baja o alta tasa mitótica en pieza quirúrgica de pacientes con GISTs	Independiente	Bajo, Alto	Cualitativa Dicotómica
Resección quirúrgica	Resección quirúrgica oncológica concretada en la primer cirugía en el manejo de GISTs	Refiere a Resección oncológica: R0 resección completa de tumores localizados, R1 tumor microscópico residual, R2 resección con residuo tumoral macroscópico	Independiente	R0, R1, R2	Cualitativa Nominal
Comorbilidades	Presencia de una o más enfermedades crónicas diagnosticadas en un individuo	Enfermedades crónicas de pacientes con GIST	Independiente	DM2, HAS, Otros	Cualitativa Nominal
Tratamiento con mesilato de imatinib	Fármaco inhibidor selectivo de receptor de KIT tirosin cinasa, tratamiento para tumores límite reseables, recurrencia y metastasis	Pacientes que recibieron mesilato de imatinib como terapia blanco como pauta del tratamiento oncológico	Independiente	Si, No	Cualitativa Dicotómica
KIT (CD117)	Proteína encontrada en la superficie de muchos tipos celulares. Se une a una sustancia llamada factor de célula madre (stem cell factor), lo que causa a cierto tipo de células de la sangre a crecer.	Reactividad inmunohistoquímica a KIT (CD117) en pieza quirúrgica de pacientes con GIST	Independiente	Positivo, Negativo	Cualitativa Dicotómica
CD34	Fosfoglicoproteína transmembrana encontrada en la superficie de algunas células de médula ósea y células sanguíneas, funcionando como un factor de adhesión entre células	Reactividad inmunohistoquímica a CD34 en pieza quirúrgica de pacientes con GIST	Independiente	Positivo, Negativo	Cualitativa Dicotómica

SMA (actina de músculo liso)	Isoforma de actina, positiva en miofibroblastos y es un marcador de transición epitelial-mesenquimatosa	Reactividad inmunohistoquímica a SMA en pieza quirúrgica de pacientes con GIST	Independiente	Positivo, Negativo	Cualitativa Dicotómica
DES (Desmina)	Filamento intermedio, presente cerca de la línea Z en los sarcomeros, presentes en músculo liso, estriado y cardíaco	Reactividad inmunohistoquímica a DES en pieza quirúrgica de pacientes con GIST	Independiente	Positivo, Negativo	Cualitativa Dicotómica
S100	Familia de proteínas de bajo peso molecular, normalmente presente en células derivadas de cresta neural, se usa como marcador de ciertos tumores y diferenciación epidérmica	Reactividad inmunohistoquímica a S100 en pieza quirúrgica de pacientes con GIST	Independiente	Positivo, Negativo	Cualitativa Dicotómica

8. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Previa autorización del Comité de Investigación y de Ética de la unidad; se revisaron las libretas de patología para identificar todas las piezas con diagnóstico de Tumor del Estroma Gastrointestinal. Una vez identificados, se recabaron y revisaron expedientes clínicos obtenidos del Archivo Clínico de la Unidad, y se recolectó la información a través de la hoja de recolección de datos. Se realizó el análisis estadístico correspondiente.

9. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio es considerado sin riesgo, dado que solo se revisaron expedientes. Así pues, queda de manifiesto que el investigador se compromete a apegarse a la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y lo establecido en las normas y leyes vigentes (estatales, nacionales e internacionales): Declaración de Helsinki, Código de Núremberg, Ley General de Salud y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (ver anexo 2. Consentimiento informado).

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis estadístico descriptivo e inferencial.

11. FINANCIAMIENTO

No se contó con ningún tipo de financiamiento. No se tienen conflictos de intereses por parte de los investigadores.

12. RESULTADOS

En el período comprendido del 01 de Febrero de 2014 al 31 de Marzo de 2020, se encontraron 114 tumores gastrointestinales, de los cuales 50 (43.84%) fueron de estirpe epitelial, siendo el más frecuente el adenocarcinoma gástrico con 34 casos (29.82%), seguido del adenocarcinoma duodenal con 6 casos (5.26%). Treinta y tres (28.93%) fueron de origen mesenquimatoso; de los cuales 16 (14.03%) corresponden al diagnóstico de GIST. De estos, 7 (43.75%) son GIST's Gástricos, y 9 son GIST intestinales (56.25%), de los cuales 4 se localizaron en duodeno (25%), 3 en yeyuno (18.8%) y 2 en íleon (12.5%).

Respecto a las características epidemiológicas, el promedio de edad de la cohorte fue de 55 años, con un rango de 18-81 años. Se identificaron en el grupo estudiado 5 mujeres (31.3%) y 11 hombres (68.8%). Dentro de las comorbilidades, las más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica en 4 casos (25%), y 2 casos con Diabetes Mellitus tipo 2 (12.5%).

El 12.5% de los casos (2) tenían antecedentes oncológicos familiares (un caso con padre con cáncer gástrico no específico y un hermano con cáncer de páncreas), y un segundo paciente con familiares con cáncer no específico.

Respecto a la presentación clínica, 87.5% (14 casos) fueron sintomáticos y 12.5% (2 casos) fueron hallazgos incidentales. Como síntoma inicial reportado destaca el sangrado de tubo digestivo en 10 casos (62.5%), seguido del dolor abdominal (18.8%), y la pérdida ponderal (6.3%). Dentro del protocolo prequirúrgico, destaca como estudio de inicial el Ultrasonido endoscópico en 4 casos (25%), la tomografía computarizada y contrastada de abdomen en 5 casos (31.3%) y los estudios endoscópicos (panendoscopia 1 caso (6.3%) y enteroscopia en 2 (12.5%) casos).

Por su localización anatómica, el 43.8% (7) correspondió a tumores gástricos, y el 56.25% (9) intestinales, de los cuales fueron 2 (12.5%) en duodeno, 2 (12.5%) en ampula de Vater, 3 (18.8%) en yeyuno y 2 (12.5%) de íleon. **Figura 1.**

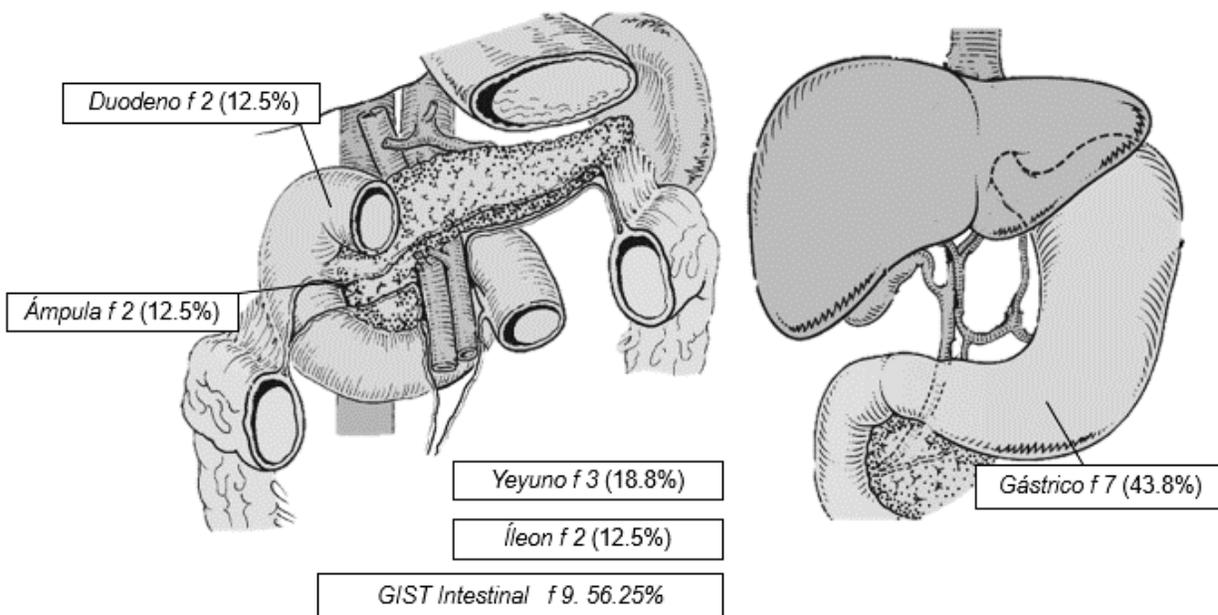


Figura 1. Frecuencia por localización

Respecto al tratamiento quirúrgico en 15 casos (93.75%) la cirugía fue electiva y en un caso de urgencia (6.25%), siendo este un GIST en íleon distal perforado. El abordaje elegido fue en 11 de los casos cirugía abierta (68.75%), en 4 de los casos laparoscópica (25%) y en 1 caso (6.25%) endoscópico. Dentro de los procedimientos, se realizó resección en cuña con cierre primario en 5 de los casos (31.25%), resección intestinal en 5 casos (31.25%), de los cuales en 4 casos (25%) se realizó en el mismo tiempo quirúrgico restitución del tránsito con enteroenteroanastomosis laterolateral y en el quinto caso ileostomía terminal; gastrectomía subtotal en 2 casos (12.5%), con reconstrucción en Y de Roux, pancreaticoduodenectomía (procedimiento de Whipple) en 2 casos (12.5%), resección de 3era y 4ta porción del duodeno en 1 caso (6.25%) con duodenoeyunoanastomosis, y disección submucosa con resección endoscópica y cierre primario endoscópico en 1 caso (6.25%).

Como hallazgos transoperatorios, en 15 casos se reportó tumor único en 15 (93.75%). El sangrado transoperatorio promedio fue de 118 ml (rango de 10-500 ml). El tamaño del tumor (T) se agrupó de

acuerdo a TNM y estratificación de riesgo siendo menor o igual a 2 cm en 1 (6.3%), mayor a 2 cm y menor a 5 cm 7(43.8%), Mayor a 5 cm y menor a 10 cm en 5 (31.3%), mayor a 10 cm 1 (6.3%).

Del estudio de la pieza quirúrgica, de la descripción morfológica microscópica destaca el tipo histológico fusiforme 5 casos (31.3%), Mixto 3 casos (18.8%), Epitelioide 2 (12.5%) y en 6 casos no fue especificado. Respecto al índice de mitosis, hubo 12 casos (75%) con menos de 5 mitosis por 50 HPF (High Power Fields, o 5 mm²), no se documentaron casos con más de 5 mitosis por 50 HPF. Margen de resección R0 (sin tumor residual) se logró en 15 casos (93.8%), ningún caso contó con R1 (margen microscópico residual), y solo un caso (6.3%) se reportó como resección R2 (tumor residual macroscópico).

Respecto a la extensión, de los tumores solo 1 (6.25%) contaba con infiltración local, 2 (12.5%) contaban con extensión a nódulos linfáticos (N), y 4 contaban con metastasis (25%) no especificando sitio, número, temporalidad (desde el diagnóstico o en seguimiento), ni seguimiento descrito. De los casos 6 (37.5%) contaron con tratamiento con mesilato de Imatinib (no especificando si en modalidad de terapia neoadyuvante, adyuvante, dosis y duración de tratamiento).

En cuanto al perfil inmunohistoquímico se observó positividad para CD117 en 14 (87.5%), para CD34 en 8 (50 %), para Actina músculo liso (SMA) 1 (6.3%), Ningún caso fue positivo a Desmina, con S100 positivo 4 casos (25%). La expresión de Ki67 fue menor a 5% 8 (50%), de 6-8% 1 (6.3%) y mayor a 8% 3 (18.8%).
Tabla 6.

Tabla 6. Distribución de variables, epidemiológicas, histológicas e inmunohistoquímicas según localización tumoral

n: 16 (100%) Variable	Estómago 7 (43.8%)	Intestino delgado				
		Duodeno 2 (12.5%)	Ámpula de Vater 2 (12.5%)	Yeyuno 3 (18.8%)	Íleon 2 (12.5%)	
Género						
Femenino	3 (42.9%, 60%)	1 (20%, 50%)	0 (0%, 0%)	1 (33.3%, 20%)	0 (0%, 0%)	Chi2: 2.59
Masculino	4 (57.1%, 36.4%)	1 (33.3%, 20%)	2 (100%, 18.2%)	2 (66.7%, 18.2%)	2 (100%, 18.2%)	p 0.373
Antecedente oncológico						
Si	1 (50%, 14.3%)	0 (0%, 0%)	1 (50%, 50%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	Chi2: 3.592
No	6 (85.7%, 42.9%)	2 (100%, 14.3%)	1 (50%, 7.1%)	3 (100%, 21.4%)	2 (100%, 14.3%)	p 0.428
Presentación clínica						
Sangrado de tubo digestivo	4 (57.1%, 40%)	1 (50%, 100%)	1 (50%, 10%)	3 (100%, 30%)	1 (50%, 10%)	Chi2: 13.524
Dolor abdominal	1 (14.3%, 33.3%)	1 (50%, 33.3%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	1 (100%, 33.3%)	p 0.677
Pérdida ponderal	1 (14.3%, 100%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	
Tamaño de tumor (T)						
menor o igual a 2 cm	1 (14.3%, 100%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	Chi2: 13.878
mayor a 2 cm y menor a 5 cm	2 (28.6%, 28.6%)	1 (50%, 14.3%)	1 (50%, 14.3%)	1 (33.3%, 14.3%)	2 (100%, 28.6%)	p 0.682
mayor a 5 cm y menor a 10 cm	3 (42.9%, 60%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	2 (66.7%, 40%)	0 (0%, 0%)	
mayor a 10 cm	1 (14.3%, 100%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	
Nódulos linfáticos (N)						
Si	1 (14.3%, 50%)	0 (0%, 0%)	1 (50%, 50%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	Chi2: 11.33
No	6 (85.7%, 50%)	1 (50%, 8.3%)	0 (0%, 0%)	3 (100%, 25%)	2 (100%, 16.7%)	0.644
Metástasis (M)						
Si	0 (0%, 0%)	1 (50%, 25%)	2 (100%, 50%)	0 (0%, 0%)	1 (50%, 25%)	Chi2: 19.273
No	7 (100%, 63.6%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	3 (100%, 27.3%)	1 (50%, 9.1%)	p 0.739
Tipo Histológico						
Fusocelular	0 (0%, 0%)	2 (100%, 40%)	0 (0%, 0%)	3 (100%, 60%)	0 (0%, 0%)	Chi2: 20.47
Mixto	2 (28.6%, 66.7%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	1 (50%, 33.3%)	p 0.749
Epitelioide	2 (28.6%, 100%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	
Tasa mitótica						
menor a 5 mitosis /50 HPF	5 (71.4%, 41.7%)	1 (50%, 8.3%)	1 (50%, 8.3%)	3 (100%, 25%)	2 (100%, 16.7%)	Chi2: 3.048
mayor a 5 mitosis / 50 HPF	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	p 0.4
Margen de Resección						
R0	7 (100%, 46.7%)	2 (100%, 13.3%)	1 (50%, 6.7%)	3 (100%, 20%)	2 (100%, 13.3%)	Chi2: 7.467
R1	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	p 0.564
R2	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	1 (50%, 100%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	
Tratamiento Imatinib						
Si	3 (42.9%, 50%)	0 (0%, 0%)	2 (100%, 33.3%)	0 (0%, 0%)	1 (50%, 16.7%)	Chi2: 8.317
No	3 (42.9%, 50%)	1 (50%, 16.7%)	0 (0%, 0%)	2 (66.7%, 33.3%)	0 (0%, 0%)	p 0.585
Imágen diagnóstica						
USE	3 (42.9%, 75%)	1 (50%, 25%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	Chi2: 25.029
TAC	3 (42.9%, 60%)	1 (50%, 20%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	1 (50%, 20%)	p 0.781
Endoscopia	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	1 (33.3%, 100%)	0 (0%, 0%)	
Enteroscopia	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	2 (66.7%, 100%)	0 (0%, 0%)	
Técnica Quirúrgica						
Laparoscópica	1 (14.3%, 25%)	1 (33.3%, 25%)	0 (0%, 0%)	2 (66.7%, 50%)	1 (50%, 25%)	Chi2: 12.234
Abierta	6 (85.7%, 54.5%)	1 (33.3%, 9.1%)	1 (50%, 9.1%)	1 (33.3%, 9.1%)	1 (50%, 9.1%)	p 0.658
Endoscópica	0 (0%, 0%)	1 (33.3%, 100%)	1 (50%, 100%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	
Inmunohistoquímica						
KIT (CD 117) +	6 (85.7%, 42.9%)	2 (100%, 14.3%)	1 (50%, 7.1%)	3 (100%, 21.4%)	2 (100%, 14.3%)	Chi2: 3.592 p 0.428
CD34 +	4 (57.1%, 50%)	1 (50%, 12.5%)	1 (50%, 12.5%)	1 (33.3%, 12.5%)	1 (50%, 12.5%)	Chi2: 6.029 p 0.523
SMA +	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	1 (33.3%, 100%)	0 (0%, 0%)	Chi2: 12 p 0.655
DES +	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	Chi2: 7.467 p 0.564
S100 +	2 (28.6%, 50%)	1 (50%, 25%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	1 (50%, 25%)	Chi2: 7.853 p 0.574
Ki 67%						
menor 5%	4 (57.1%, 50%)	2 (100%, 25%)	0 (0%, 0%)	2 (66.7%, 25%)	0 (0%, 0%)	Chi2: 18.857
6-8%	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	1 (50%, 100%)	p 0.736
mayor 8%	2 (28.6%, 66.7%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	0 (0%, 0%)	1 (50%, 33.3%)	

(% correspondiente a la variable, % correspondiente a sitio de tumor)

13. DISCUSIÓN

En el presente estudio se identificaron las características epidemiológicas, histológicas e inmunohistoquímicas de los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal reportados en el lapso temporal descrito, se encontraron 2 estudios nacionales con resultados comparables. En nuestro estudio se identifico proporcion similar en rango de edad (6ta década de vida) y distribución por sexo, con predominio del masculino. ¹⁵⁻¹⁷. **Tabla 7 discusión.**

Autor	N	Edad		Sexo	
		Media	Rango	M	%
Soreide 2016	13,550	60	10-100	M	.
Miettinen 2005	1869	63		M	55
González-Aviles 2011	7	57.1	42-72	6:1	
Tapia 2011	30	60	17-81	12:18	40/60
Tran 2005	1458	62.9	20-98	787:670	54/46
Jumniensuk 2018	76	61.18	15-88	38:38	50/50
Lopes 2008	513	.	.	255:258	49.7/50.3
Alvarado-Cabrero 2007	275	61	5-96	137:138	49.8/50.18
Kim 2005	747	56.3	10-87	374/373	.
HE 2021	16	54.56	18-81	11/6	64.7/35.3

Tabla 7. Comparación resultados series en variable de edad y sexo.

En este estudio se identifico un predominio de GIST no gástrico (Intestinal respecto Gástrico), discrepando a la tendencia reportada de predominio gástrico. ¹⁷

Respecto a la presentación clínica la mayoría de los pacientes contaron con presentación sintomática, siendo el sangrado de tubo digestivo ¹⁵⁻²²

En la mayoría de los casos fueron documentados los casos por ultrasonido endoscópico, siendo el protocolo diagnóstico no escalonado. Respecto a la conducta quirúrgica, el abordaje principal fue para resección de GIST gástricos fueron por cirugía abierta, a su vez mayoría de resección de tumores intestinales fue por modalidad abierta, siendo congruente con la literatura internacional. El papel de laparoscopia en la resección de GIST continua expandiendo, aunque faltan estudios prospectivos, existen reportes en la literatura basados en pequeñas series de pacientes y analisis retrospectivos han demostrado que no solo son posibles resecciones laparoscópicas, pero también se asocian a menor tasa de recurrencia, disminución de estancia intrahospitalaria, y baja morbilidad. ¹⁸⁻¹⁹

Autor	N	Localización		Presentación clínica			Tamaño					
		Gástrico	Intestino delgado	Sintomático	Incidental	Síntoma más frecuente	Media tamaño	Rango	menor a 2 cm	Mayor a 2 cm menor a 5 cm	Mayor a 5 cm menor a 10 cm	Mayor a 10 m
Soreide 2016	13,550	55.60%	31.80%	81.30%	18.70%				13%	.	49%	.
Miettinen 2005	1869			199(69%)	60 (21%)	Sangrado	6	0.5-44				
González-Aviles 2011	7	2 (28.57%)	2 (28.57%)	3 (42.8%)	3 (42.8%)	Dolor abdominal 6 (85.71)	12.91	5-35
Tapia 2011	30	12 (40%)	12(40%)	.	.	.	5+-3		2 (6.6%)	9 (30%) (43.3%)	13 (43.3%)	5 (16.6%)
Tran 2005	1458	51%	36%
Jumniensuk 2018	76	49 (64.5%)	.	.	.	sangrado 29 (39.7%)	8.78	0.6-25.5	.	.	31 (40.8%)	.
Lopes 2008	513	38.40%	27.10%	.	22 (4.28%)	sangrado 25%	8
Alvarado-Cabrero 2007	270	110 (40%)	97 (35%)	250 (90%)	.	sangrado 144 (52.56%)	9.1	3.5-34	92 (33%)	.	.	95 (34%)
Kim 2005	747	.	.	.	59 (8%)	.	6.1	0.2-53
HE 2021	16	8 (47.05%)	9 (56.25%)	14 (87.5%)	2 (12.5%)	Sangrado 10 (62.5%)	5.06	1.7-12	1 (6.3%)	7 (43.8%)	5 (31.3%)	1 (6.3%)

Tabla 8. Comparación resultados series en variable de localización, presentación clínica y tamaño.

Un metaanálisis de 19 estudios (n=1060 casos de GIST no demostró diferencia en el pronóstico a largo término de resecciones de GIST usando laparotomía y laparoscopia, pero abordaje laparoscópico se asocio a menor pérdida hemática, menor tasa de complicación y estancias hospitalarias más pequeñas ²⁴.

Tabla 8.

De acuerdo a la descripción morfológica mayoría contaron con tipo histológico fusiforme, correspondiendo a series citadas. La mayoría de los pacientes tuvieron un tamaño que oscila entre los 2 a 5 cm y 5 a 10 cm, con índice mitótico de bajo grado menor a 5 mitosis / 50 HPF (5 mm²) correspondiendo a estudios reportados, mayoría cuenta con compartimiento bilógico de bajo grado o de grado intermedio. ¹⁶⁻²³

Siendo entonces la mayoría de los tumores de este estudio de riesgo bajo, alcanzando resecciones sin márgenes patológicos (0) en la mayoría de los casos. Cabe destacar que respecto a la metástasis, los 4

casos reportados en este estudio fueron en GIST intestinal, congruente con compartamiento más agresivo a pesar de contar con menor índice mitótico y menor tamaño tumoral, a su vez cabe destacar que se encontraron 2 pacientes con GIST de ámpula de Vater, ambos contaron con actividad a distancia, correspondiendo a tendencia al mal pronóstico del mismo. ¹⁵⁻²⁴. **Tabla 9.**

Autor	N	Número de Mitosis				Tipo Celular		
		Media	Rango	menor 5 mitosis /50 HPF	mayor 5 mitosis /50 HPF	Fusiforme	Epitelioide	Mixto
González-Aviles 2011	7	.	.	.	6 (85.71%)	.	.	.
Tapia 2011	30			15 (50%)	15 (50%)	23 (77%)	4 (13%)	3(10%)
Jumniensuk 2018	76	5.29	0-43	55 (77.5%)	16 (22.5%)	57 (75%)	6 (7.9%)	13 (17.1%)
Lopes 2008	513	3	.	.	6.50%	63.50%	11.90%	24.60%
Alvarado-Cabrero 2007	270	28	1-395	.	.	68%	46%	41%
Kim 2005	747	578 (77.4%)	66 (8.8%)	103 (13.8%)
HE 2021	16	1.75	0-4	12 (75%)	0 (0%)	5 (31.3%)	2 (12.5%)	3 (18.8%)

Tabla 9. Comparación resultados series en variable de número de mitosis y tipo celular.

En este estudio se encontró un seguimiento a largo plazo subregistrado y detalles sobre la extensión limitados: no específica sitio de metástasis, número de metástasis, si contaba con actividad metastásica desde el diagnóstico, no se especifica nódulos linfáticos afectados, ni sitios de infiltración abdominal, a su vez no se especifica si iniciaron con inhibidores de tirocinkinasa desde a manera de neoadyuvancia o adyuvancia, ni el tiempo de terapia con imatinib, a su vez no se reporta del mismo, su dosis, si presenta toxicidad al mismo, o el apego del paciente. ²⁰⁻²²

Respecto al estudio inmunohistoquímico, la expresión de GIST de KIT CD117 fue predominante, congruente con la universalidad de la expresión de este inmunofenotipo, a su vez fue congruente la expresión de CD34 siendo la 2da más elevada, la expresión de DES y S100 fue ausente en todos los casos, y la de Actina de músculo liso fue mínima, siendo congruente con el inmunofenotipo expresado por GIST.²¹⁻²³. **Tabla 10.**

Autor	N	Margen de Resección			Inmunohistoquímica			
		R0	R1	R2	Kit (CD117)	CD34	SMA	DES
González-Aviles 2011	7	90%	.	.	6 (85.71%)	.	.	.
Tapia 2011	30				30 (100%)	28 (93.33%)		
Jumniensuk 2018	76	60 (78.9%)	2 (2.6%)	.	98.70%	80%	20.30%	2.30%
Lopes 2008	513	.	.	.	95.50%	82.60%	.	5.40%
Alvarado-Cabrero 2007	270	.	.	.	265 (96%)	255 (92%)	89 (32%)	13 (4.7%)
Kim 2005	747	.	.	.	699 (93.6%)	597 (80.2%)	597 (80.2%)	.
HE 2021	16	15 (93.8%)	0	1 (6.3%)	14 (87.5%)	8 (50%)	1 (6.3%)	0

Tabla 10. Comparación resultados series en variable de margen de resección e Inmunohistoquímica

Cabe destacar la relevancia de la adecuada estandarización de la recolección de datos, siguiendo lineamientos compatibles con los otros estudios descriptivos en este rubro presentes en la literatura mundial, así como adecuado protocolo quirúrgico, e indicación precisa de terapia con inhibidores de tirocin kinasa, a su vez seguimiento a largo plazo para determinar apego a tratamiento, progresión o estabilización de enfermedad con terapia sistémica, y mortalidad.²³⁻²⁴

14. CONCLUSIONES

En este estudio encontramos una distribución por edad y sexo similar a lo reportado previamente en la literatura; la presentación clínica más frecuente fue el sangrado gastrointestinal; respecto a la localización se encontró un predominio discreto de los tumores intestinales respecto a los gástricos. Morfológicamente, predominaron aquellos tumores con morfología fusiforme, con un tamaño entre 5 cm y 10 cm, con menos de 5 mitosis / 50 HPF, y la mayoría con expresión de CD117 (ligeramente menor a lo reportado).

Como conclusiones secundarias cabe destacar que falta estandarizar el protocolo prequirúrgico, así como los reportes quirúrgicos e histopatológicos, incluyendo el perfil inmunohistoquímico, enfatizando morfología, índice mitótico, y batería de tinción. Al contar con un reporte más completo, se busca identificar aquellos pacientes candidatos a terapia adyuvante, y durante el seguimiento es importante valorar índice de recurrencia, progresión, y mortalidad.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries CA: Cancer J Clin 2018; 68:394-424.
- 2.- The WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumors. 5ta Edición. 2019; 439-444.
- 3.- Soreide K, Sandvik OM, Soreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. Cancer epidemiology. 2016; 40:39-46.
- 4.- Azcoitia-Moraila F. Tumores del estroma gastrointestinal, definición, generalidades y epidemiología. Cirjuano General. 2008; 30:1.
- 5.- Ma GL, Murphy JD, Martínez ME, Sicklick JK. Epidemiology of Gastrointestinal Stromal Tumors in the Era of histology Codes: Results of a Population-Based Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015; 24: 298-302.
- 6.- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, BJ Longley, M. Miettinen. Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach. Int J Surg Pathol. 2002; 10(2):81-89.
- 7.- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. Seminars in Diagnostic Pathology. 2006; 23: 70-83.
- 8.- Jumniensuk C, Charoenpitakchai M. Gastrointestinal stromal tumor: clinicopathological characteristics and pathologic prognostic analysis. World J Surg Oncol. 2018; 16:231.
- 9.- Liu X. Chu KM. Molecular biomarkers for prognosis of gastrointestinal stromal tumor. Clinical and Translational Oncology. 2019; 21:145-151.
- 10.- Vázquez-Guerrero AL, Medina-Morín JL, Piña-Osuna AK, Vázquez-Reta JA, Vázquez-Guerrero A, Méndez-Pérez JA, et al. Tumores del estroma gastrointestinal. Perfil clínico, epidemiológico, histopatológico, e inmunohistoquímico en un hospital de tercer nivel. Cir Gen. 2010; 32:2.
- 11.- Bucher P, Taylor S, Villiger P, Morel P, Blundler MA. Are there any prognostic factor for small intestinal stromal tumors? Am J Surg. 2003; 187;761-766.
- 12.- Van-Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Di-Paola ED, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. Lancet. 2001; 358: 1421-1423.
- 13.- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma Version 6.2019. 2020 Feb. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf.
- 14.- Odze RD, Goldbrum JR. Odze & Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. Capítulo 30: Tumores mesenquimatosos del tracto gastrointestinal. 3era edición. Elsevier. 2015. 822-835.

- 15.- Reith JD, Golblum JR, Lyles R+H, Weiss SW. Extragastrintestinal (Soft Tissue) Stromal Tumor: An analysis of 48 Cases with Emphasis on Histologic Predictors of Outcome. *MOD Pathol.* 2000;13(5):577-585
- 16.- Nilsson B, Bümning P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, Gastrointestinal Stromal Tumors: The Incidence, Prevalence, Clinical Course, and Prognostication in the Preimatib Mesylate Era A Population-Based Study in Western Sweden. *Cancer.* 2005; 103:821-829.
17. González-Áviles JM, Ortega-Meza BA, Rosas Zuñiga L, D'Obadía-Castillo G, De La Fuente-González M, Reyes-Pérez AS. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Siete casos tratados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. *AN Med (Mes)* 2011; 56(4): 184-195.
18. Tapia EO, ROA SJC. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): características clínico-morfológicas y perfil inmunohistoquímico. *Int J. Morphol.* 2011; 29 (1): 244-251.
19. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The Epidemiology of Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors: An Analysis of 1458 Cases from 1992 to 2000. *AM J Gastroenterol* 2005;100:162-168.
20. Bejarano PA, Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach: A clinopathologic Immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow up. *Am J Surg Pathol* 29: 52-68, 2005.
21. Lopes LF, Ojopi EB, Bacchi CE. Gastrointestinal stromal tumor in Brazil: Clinicopathology, immunohistochemistry, and molecular genetics of 513 cases. *Pathol Int.* 2008; 58: 344-352.
22. Alvarado-Cabrero I, Vázquez G, Sierra-Santiesteban FI, Hernández-Hernández DM, Zavala Pompa A. Clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centers in Mexico. *Ann. Diagn. Pathol.* 2007; 11: 39-45.
23. Kim KM, Kang DW, Moon WS, Park JB, Oark CK, Sohn JH, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors in Koreans: It's incidence and the Clinical, Pathologic and Immunohistochemical Findings. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 977-84.
24. Chen K, Zhou YC, Mou YP, et al. Systematic review and metaanalysis of safety and efficacy of laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Surg Endosc* 2015; 29:355-367

16. ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de Recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS						
"CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOLÓGICAS Y PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL"						
TABLA DE VARIABLES						
Edad	_____	años				
Sexo	Masculino		Femenino			
Antecedente oncológico familiar	Si		No		Cuál	
Sitio de Tumor	Estómago	Intestino Delgado	Colon-apéndice	Recto	Peritoneo-omental-mesentérico	Retroperitoneo
	Esófago	Hepatopancreático biliar	Canal anal	No específico		
Presentación clínica	Asintomático	Sangrado de tubo digestivo	Dolor abdominal	Obstrucción	Pérdida ponderal	Masa palpable
	Síntomas inespecíficos					
Tamaño de GIST (T)	< o = 2 cm	> 2 cm y < 5 cm	> 5 cm y < 10 cm	>10 cm		
Nódulos linfáticos	Si		No			
Metástasis	Si		No		Dónde	
Tipo Histológico	Tipo célula en huso (fusocelular)		Tipo Célula huso-epitelial (mixto)		Tipo epitelioide	
Grado Histopatológico (Tasa mitótica)	Bajo		Alto			
Resección quirúrgica	R0		R1		R2	
Comorbilidades	DM2		HAS		Otros	
Tratamiento con mesilato de imatinib	Si		No			
KIT (CD117)	Positivo		Negativo			
CD34	Positivo		Negativo			
SMA	Positivo		Negativo			
DES	Positivo		Negativo			
S100	Positivo		Negativo			

Anexo 2. Carta de Consentimiento Informado:

Consentimiento informado	
 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	
Nombre de estudio:	"CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTÓLOGICAS Y PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DE TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL"
Lugar y Fecha:	México, Ciudad de México, Junio 2020
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio	Justificación.- Actualmente no se cuenta con un estudio de distribución poblacional donde se documenten datos histopatológicos e inmunohistoquímicos diagnósticos de esta entidad en el servicio. Así como la realización de una base de datos estandarizada de estos pacientes.
	Objetivo Principal.- Documentar las características epidemiológicas, así como el perfil histológico e inmunohistoquímico de estos tumores GIST de los pacientes atendidos en nuestra unidad.
	Objetivos Específicos.- 1, Determinar las características de pacientes con Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST) atendidos en el Servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2. Documentar el reporte histológico de la pieza quirúrgica de cada paciente del grupo. 3. Plasmar el perfil inmunohistoquímico usado como complementación diagnóstica de cada caso. 4. Recabar dichos datos de forma estandarizada a la literatura referente.
Procedimientos:	Revisión del expediente clínico
Posibles riesgos y molestias:	Ninguna.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio	Recabar datos epidemiológicos, hallazgos histológicos y perfil inmunohistoquímico de tumores del estroma gastrointestinal, de manera estandarizada, con la finalidad de concretar una base de datos y continuar con la recolección de datos prospectiva, para reflejar la incidencia y el potencial biológico de esta entidad tumoral en la población mexicana atendida en este nosocomio.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento	Ninguno
Participación o retiro	Puede decidir no participar e el estudio en cualquier momento y no se usará la información obtenida del expediente clínico
Privacidad y confidencialidad	No se revelará el nombre, número de afiliación o algún otro dato que comprometa la identidad del sujeto de estudio, los datos obtenidos en los reportes y el expediente clínico se usarán con estricta confidencialidad sin que se revele ningún aspecto de los mismos.
* No acepto el uso de la información del expediente clínico	
* Acepto el uso de la información de mi expediente clínico	
En caso de dudas o aclaraciones con respecto al estudio podrá dirigirse a:	Dr. Víctor Hugo Vargas Guzmán Dra. Vanessa Ortiz Higareda Tel (55) 56276900 ext 21529 y 21530
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330, 4to piso Bloque B de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. Ciudad de México. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230. Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	
Nombre y firma del sujeto:	_____
Nombre y firma testigo 1:	_____
Nombre y firma testigo 2:	_____
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento:	_____