



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina**

Análisis de sobrevivencia de los tumores estromales gastrointestinales (GIST) del Hospital Sur de Alta Especialidad de PEMEX durante el período 2000-2016.

T e s i s

Que para optar por el título de:

Especialidad en Anatomía Patológica

Presenta:

Liliana Hernández Hernández

Tutor:

Dra. Rosa María Vicuña González

Ciudad de México, Septiembre de 2022



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.



Memorándum

Remitente	DIR. CORPORATIVA DE ADMINISTRACION Y SERVICIOS SUBDIRECCION DE SERVICIOS DE SALUD - HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD -ENSEÑANZA E INV.	Fecha	Ciudad de México, a 17 de mayo de 2022
Destinatario	Dra. Liliana Hernández Hernández Dra. Rosa María Vicuña González	Número	HCSAE-805-7860-ENS-INV-554-2022
		Número de expediente	


PRESENTE

Dando continuidad al proceso de análisis y evaluación a los protocolos de Investigación, se le comunica que su propuesta con número de registro **05-2022**, titulado **"Análisis de la sobrevida de los tumores estromales gastrointestinales (GIST) del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX durante el periodo 2000 a 2016"**, ha sido dictaminado por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación de esta institución como **APROBADO**.

Por lo que a través del área de Enseñanza e Investigación se le reitera que su protocolo está **AUTORIZADO** para dar **INICIO**.

Aprovecho la ocasión para enviarles un cordial saludo.

Atentamente


DR. DAVID EDUARDO CERVANTES BARRAGÁN
Jefe de Enseñanza e Investigación
Ficha: 575383
Ced. Prof. 7605112

DECBA/Pr*



Resumen

En la década de los ochenta se aplicó el término “tumor estromal” para referirse a un grupo de neoplasias mesenquimales que recibían diferentes denominaciones, pero sin rasgos específicos neurogénicos o miogénicos francos, los cuales presentaban mutaciones activadoras en el gen *KIT*. El tumor estromal gastrointestinal (*GIST*, por su traducción en inglés) es la neoplasia mesenquimal más frecuente del tracto digestivo.

Estos tumores se pueden localizar en cualquier parte del tracto gastrointestinal, así como también en omento, mesenterio o retroperitoneo. La característica inmunohistoquímica principal de los tumores *GIST* es la positividad frente al antígeno c-*KIT* / CD 117 en el 90-95% de los casos. El 85% tiene ganancia mutación del *KIT* o del oncogén de *PDGFRA* localizado en el cromosoma 4 que codifica para el receptor tipo III tirosina cinasa las cuales son mutuamente excluyentes. La clasificación se basa principalmente según el índice mitótico, tamaño tumoral y localización del tumor en ninguno, muy bajo, bajo, moderado o elevado riesgo de progresión, el cual es el principal factor pronóstico asociado y que determina el seguimiento y el tratamiento definitivo. Los parámetros pronósticos mejor documentados son la actividad mitótica, el tamaño y el sitio anatómico. Sin embargo, resulta en ocasiones difícil de predecir su comportamiento biológico (benigno/maligno). Por lo que, calcular la sobrevida ante el modo de comportamiento de éste tumor resulta un reto.

Los análisis previos de supervivencia son escasos y limitados, en su mayoría estiman la tasa de supervivencia global sin considerar los factores que influyen en la sobrevida como lo es el grupo de riesgo. El objetivo de ésta investigación es realizar un análisis de supervivencia en pacientes con tumor estromal gastrointestinal (*GIST*) atendidos en el HCSAE Pemex en el período comprendido de enero de 2000 a diciembre de 2016, mediante identificar los factores clínico-patológicos probablemente asociados a la sobrevida de pacientes con *GIST*, estimar la tasa de sobrevida global de los pacientes con *GIST* a 3, 5 y 10 años, estimar la media y mediana de supervivencia global, así como la media de supervivencia en los pacientes con *GIST* según los factores clínico patológicos probablemente asociados.

Donde se utilizó técnicas de estadística descriptiva, tablas de frecuencia, estadística inferencial y principalmente análisis actuarial o el método de Kaplan-Meier.

Palabras clave: GIST, supervivencia, clasificación de riesgo de progresión, Kaplan Meier.

Índice

Resumen	3
Índice.....	5
Introducción	6
1. Marco teórico	7
1.1 Origen	7
1.2 Epidemiología	7
1.3 Localización	8
1.4 Inmunohistoquímica	9
1.5 Alteraciones genéticas	10
1.6 Cuadro clínico	11
1.7 Clasificación histológica y de riesgo	12
1.8 Pronóstico	17
2. Marco de referencia	18
3. Planteamiento del problema	21
4. Diseño de la investigación	22
4.1 Premisa de investigación.....	22
4.2 Objetivos de la investigación	22
4.3 Operacionalización de variables.....	22
4.5 Marco metodológico	28
5.- Plan de análisis estadístico.....	31
6.- Resultados.....	32
7.- Discusión de resultados.....	51
8.- Conclusiones	55
9.- Limitantes del estudio	55
Referencias Bibliográficas	57

Introducción

En esta investigación se realiza un análisis de supervivencia de los pacientes diagnosticados con tumor estromal gastrointestinal (*GIST*, por su traducción en inglés) atendidos en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX durante el período enero 2000 a diciembre 2016, que cumplieron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación establecidos. A saber, la tasa de supervivencia global, la media y mediana de supervivencia, así como los factores asociados ésta.

En la primera parte, se hace una revisión bibliográfica del origen, localización anatómica donde surgen éstas neoplasias, datos epidemiológicos, así como criterios diagnósticos histopatológicos y de inmunohistoquímica, seguido de las clasificaciones propuestas con base en el riesgo de progresión de la enfermedad. Se comentan los estudios moleculares y el pronóstico basado en ellos. En la segunda parte, se exponen los principales estudios previos que se han realizado con respecto a la supervivencia de acuerdo a la clasificación de riesgo y los factores clínico patológicos asociados.

En la tercera parte, se plantea la problemática, así como el proceso metodológico que se siguió durante la investigación; y, por último, se presentan los resultados, la discusión de los mismos y se plantean las principales conclusiones, limitantes del estudio y las recomendaciones pertinentes.

1. Marco teórico

1.1 Origen

En la década de los ochenta se aplicó el término “tumor estromal” para referirse a un grupo de neoplasias mesenquimales que recibían diferentes denominaciones, pero sin rasgos específicos neurogénicos o miogénicos francos, que gradualmente se acuñó el término tumores gastrointestinales estromales o GIST, por sus siglas en inglés (Gervasio *et al.*, 2005). Más adelante investigadores demostraron que la mayoría de los GIST presentaban mutaciones activadoras en el gen *KIT* y, que tanto las células intersticiales de Cajal (CIC) localizadas en el plexo mientérico del tracto gastrointestinal, así como los GIST presentaban inmunotinción positiva a la proteína *KIT* (CD117). (González *et al.*, 2017).

Históricamente se han conocido como STUMP (*Smooth muscle Tumors of Uncertain Malignant Potential*), GANT (*Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors*), posteriormente otros investigadores mediante microscopía electrónica e inmunohistoquímica, concluyeron que éstos tumores presentaban diferenciación hacia las CIC y propusieron designarlos sin éxito “tumor gastrointestinal de células marcapasos (GI-PACT, *Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumors*)” (Pérez *et al.*, 2018; González *et al.*, 2017)

1.2 Epidemiología

El tumor estromal gastrointestinal es la neoplasia mesenquimal más frecuente del tracto digestivo. Es más frecuente de los 40 a los 80 años de edad, con una media de 60 años. No hay predilección por sexo, pero cuando se presenta en pacientes pediátricos es más frecuente en las niñas. Comprende el 80% de ellas, lo que representa menos del 1% de todos los tumores digestivos. Su incidencia anual es de 10-20/1,000,000 habitantes en países desarrollados, sin diferencias en género o color de la piel; entre 20 y 45 % son malignos (Kramer *et al.*, 2015).

1.3 Localización

Estos tumores se pueden localizar en cualquier parte del tracto gastrointestinal, así como también en omento, mesenterio o retroperitoneo. El estómago es el órgano más afectado (70%), seguido del intestino delgado (10-20%), duodeno, colon y recto (< 5%), esófago (< 2%) y, con menor frecuencia, en peritoneo, mesenterio y epiplón (Pérez *et al.*, 2018; Mesa *et al.*, 2019; Alcaide *et al.*, 2019). De acuerdo a Soriano *et al.* (2019), el 10 a 20% de los pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico, y un 40% con GIST localizados lo desarrollarán evolutivamente. Los sitios más comunes de metástasis son el hígado, el omento, y el peritoneo, mientras que las localizaciones extra-abdominales son infrecuentes; los casos encontrados en omento, mesenterio y retroperitoneo (<5%), en ocasiones son resultado de metástasis de un GIST primario no detectado.

Cuando el tumor es extramural el tumor suele alcanzar mayor tamaño, manifestándose tardíamente y complicando su distinción de los tumores estromales extragastrointestinales (EGISTs). Los EGISTs son tumores mesenquimales con perfil clínico patológico que los GISTs pero originados fuera del tubo digestivo, sin contactar con la pared o superficie serosa gastrointestinal. No obstante, existe la hipótesis de que los EGISTs podrían ser lesiones murales subserosas o verdaderos GISTs con crecimiento extramural que llegan a perder la conexión con el tubo digestivo (Roa, Lagos & Sánchez, 2019).

1.4 Inmunohistoquímica

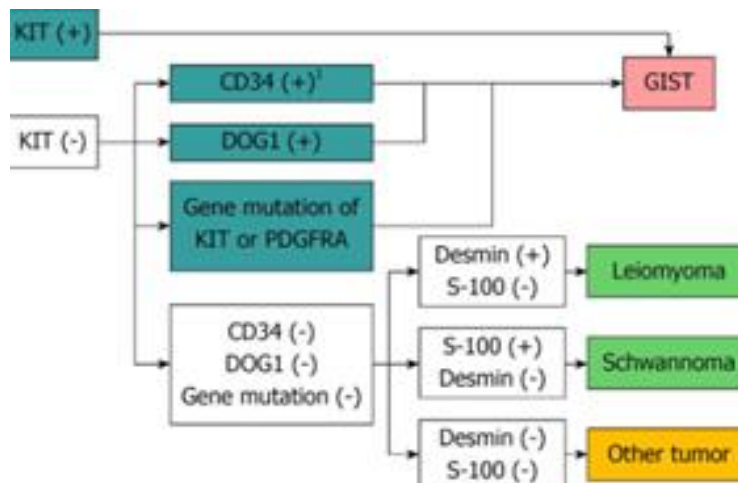
La característica inmunohistoquímica principal de los tumores GIST es la positividad frente al antígeno c-KIT / CD 117 en el 90-95% de los casos, el CD 34 se expresa en el 60 al 70% de los tumores y la actina de músculo liso en el 30 al 40%. La positividad para vimentina también caracteriza a estos tumores, lo anterior permite el diagnóstico diferencial con otros tumores mesenquimales como los schwannomas o leiomiomas. Los tumores GIST CD 117 negativo, también son negativos para S-100 y actina de músculo liso, pero son positivos para CD 34 y vimentina (Salazar *et al.*, 2007). Se ha descrito la expresión de DOG1 hasta en un 98% de los casos, incluso aquellos CD117 negativos. El diagnóstico diferencial se deberá hacer con lesiones similares morfológicamente, o CD34 positivas como: tumores fibrohistiocitarios, tumores de vaina nerviosa periférica, tumor fibroso solitario, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, pólipo fibroide inflamatorio, tumor miofibroblástico inflamatorio, etc., así como con tumores que expresen c-KIT: melanoma, liposarcoma desdiferenciado, carcinoma indiferenciado de células pequeñas de pulmón, condrosarcoma mixoide extraesquelético, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, sarcoma granulocítico, etc. (Eizaaguirre, 2006) (Imagen 2).

El 95% de los GIST es positivo a CD117 (c-KIT), 60% a 70% a CD34, sobre todo en el esófago y, en menor medida, a la actina del músculo liso (35%), S-100 (10%) y desmina (5%). KIT es un receptor tirosina cinasa tipo III (4q11-12). Su activación normal ocurre con la unión del factor de células madre (SCF), que induce su dimerización y autofosforilación de residuos de tirosina, hasta formar un sitio de activación para otros sustratos proteicos. Las mutaciones que provocan ganancia de función confieren activación de KIT independiente de ligando, lo que da lugar a la activación de vías de transducción de señales intracelulares, resultando en proliferación, diferenciación, maduración, supervivencia, quimiotaxis y adhesión celular (Arnaud, 2011).

1.5 Alteraciones genéticas

El 85% tiene ganancia mutación del KIT o del oncogén de PDGFRA localizado en el cromosoma 4 que codifica para el receptor tipo III tirosina cinasa las cuales son mutuamente excluyentes. Señales oncogénicas implicadas son el RAS/MAPK y PIK3/AKT/mTOR. El 75% tienen mutación en puerto activador de KIT más frecuente en el exón 11 o exón 9 (6%) y las mutaciones en el exón 13 y 17 son raras (aproximadamente 1%). El exón 11 del gen KIT incluye deleciones (45%), sustitución (30%), deleción o inserción (15%), casi todas las mutaciones del exón 9 son duplicaciones los cuales aparecen en el intestino delgado. Aproximadamente el 10% de las mutaciones activadoras del puerto PDGFRA más frecuente en el estómago usualmente son en el exón 18 (8%) las mutaciones en el 12 y 14 son raras (OMS, 2021)..

Imagen 1. Diagrama de flujo del diagnóstico de tumores mesenquimales gastrointestinales mediante análisis inmunohistoquímico o genético.



Fuente: Tumor del estroma gastrointestinal.

Las mutaciones más comunes del gen PDGFRA son pD842V (55%) y pV561D (10%). Pacientes con mutaciones en PDGFRA tienen un bajo riesgo de metástasis que los pacientes con mutación en KIT. Lo que determina el pronóstico, cercanamente el 85% de casos avanzados con mutación en KIT y el 2% con mutaciones en PDGFRA. Los casos de GIST que son KIT y PDGFRA *wild type* tienen mutaciones en subunidades del gen succinato deshidrogenasa - SDH (5-10%), mutaciones con puertos inactivos (60%) y metilación del promotor (40%) que llevan a disfunción de SDH (Deficiencia de SDH), en general son más jóvenes que los que tiene mutación en PDGFRA (Liu *et al.*, 2019; OMS, 2021).

1.6 Cuadro clínico

En un estudio realizado por Martín *et al.* (2006), se hizo una correlación entre la clínica previamente establecida en la literatura y el cuadro clínico de los pacientes en estudio así, clínicamente los GIST pueden cursar con hemorragia gastrointestinal por ulceración de la mucosa (20-50%), además pueden aparecer molestias abdominales en el 50-70% y más raramente masas palpables; los tumores pediculados y los pilóricos pueden manifestarse como una obstrucción pilórica y, en el 18% de los pacientes el diagnóstico está en relación con la presencia de enfermedad metastásica. En sus resultados, la anemia fue un dato predominante y un paciente manifestó hemorragia digestiva masiva. La rotura intraabdominal del tumor puede constituir una urgencia quirúrgica (hemoperitoneo o peritonitis), como ocurrió en dos de los pacientes estudiados.

La metástasis no se observó en ningún caso. Según Tapia y Roa (2011) los GISTs tienen un comportamiento variable y, por lo tanto, resulta complejo definir si presentarán un comportamiento benigno, incierto (borderline) o maligno. El recuento mitótico y tamaño tumoral son los principales factores pronósticos relacionados con la progresión de la enfermedad y la supervivencia, resultando en ocasiones, difícil de predecir su comportamiento biológico (benigno/maligno), por ello las clasificaciones vigentes recomiendan catalogarlos de acuerdo con el riesgo asociado a metástasis y supervivencia, existiendo actualmente según la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 8 grupos pronósticos. Otras variables morfológicas pronósticas consideran el compromiso de la mucosa, presencia de necrosis, hiper celularidad, pleomorfismo celular y localización anatómica.

1.7 Clasificación histológica y de riesgo

Histológicamente de acuerdo a Inga-Marie *et al.*, 2019 se puede clasificar en tres grupos: fusocelular (70%), epiteliode (20%) y mixto (10%). Fusocelular: Células fusiformes blandas con citoplasma débilmente eosinofílico en un patrón sincitial; núcleos alargados con nucléolos discretos; vacuolas paranucleares artefactos comunes en el GIST del estómago. Subtipos: esclerosante, empalizada, vacuolada, hiper celular difusa, características sarcomatoides con atipia nuclear significativa y actividad mitótica. Epiteliode: Células redondas con citoplasma claro a eosinofílico en láminas o nidos; mayor tendencia al pleomorfismo frente al tipo de huso. Subtipos: esclerosante, discohesivo, hiper celular, sarcomatoso con atipia significativa y actividad mitótica. Mixto: El tumor está compuesto por células con morfología fusiforme y epiteliode (Imagen 2).

Macroscópicamente son lesiones submucosas exofíticas o endofíticas intraluminales con ulceración de la mucosa. Tienen tamaño variable, desde casos pequeños incidentales que se descubren en autopsias (1 a 10 mm), presentes en el 22% de los individuos mayores de 50 años, hasta masas grandes que se asocian a áreas de necrosis por insuficiencia vascular (Pérez et al., 2018).

Para la valoración del riesgo de progresión se ocupan los criterios establecidos en la clasificación de Fletcher del *National Institutes of Health* (NIH) que los clasifica en función del riesgo de malignidad según el índice mitótico y el tamaño tumoral en muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo (Débora-Acín et al., 2012) (Tabla 1); y la clasificación de Miettinen del *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) que los clasifica según el índice mitótico, tamaño tumoral y localización del tumor en ninguno, muy bajo, bajo, moderado o elevado riesgo de progresión (Tabla 2); la Organización Mundial de la Salud en su quinta edición de la clasificación de tumores gastrointestinales los categoriza de acuerdo a los criterios basados en la AFIP (Tabla 3).

Tabla 1. Clasificación de Fletcher del *National Institutes of Health* (NIH)

Riesgo	Tamaño	Índice mitótico
Muy bajo riesgo	< 2 cm	< 5 mitosis / 50 CGA
Bajo riesgo	2-5 cm	< 5 mitosis / 50 CGA
Riesgo intermedio	< 5 cm	6 – 10 mitosis / 50CGA
	5-10 cm	< 5 mitosis / 50 CGA
Alto riesgo	> 5 cm	> 5 mitosis / 50 CGA
	> 10 cm	Cualquier índice mitótico
	Cualquier tamaño	> 10 mitosis/50 CGA

Tabla 2. Clasificación de Miettinen del *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP)

Categoría	Índice mitótico (mit/5 mm²)	Tamaño tumoral (cm)	% Enfermedad progresiva (Estómago)	% Enfermedad progresiva (Intestino delgado)
1	< 5	< 2	0	0
2		> 2 - < 5	1.9	4.3
3a		> 5 - < 10	3.6	24
3b		> 10	12	52
4	> 5	< 2	0	50
5		> 2 - < 5	16	73
6a		> 5 - < 10	55	85
6b		> 10	86	90

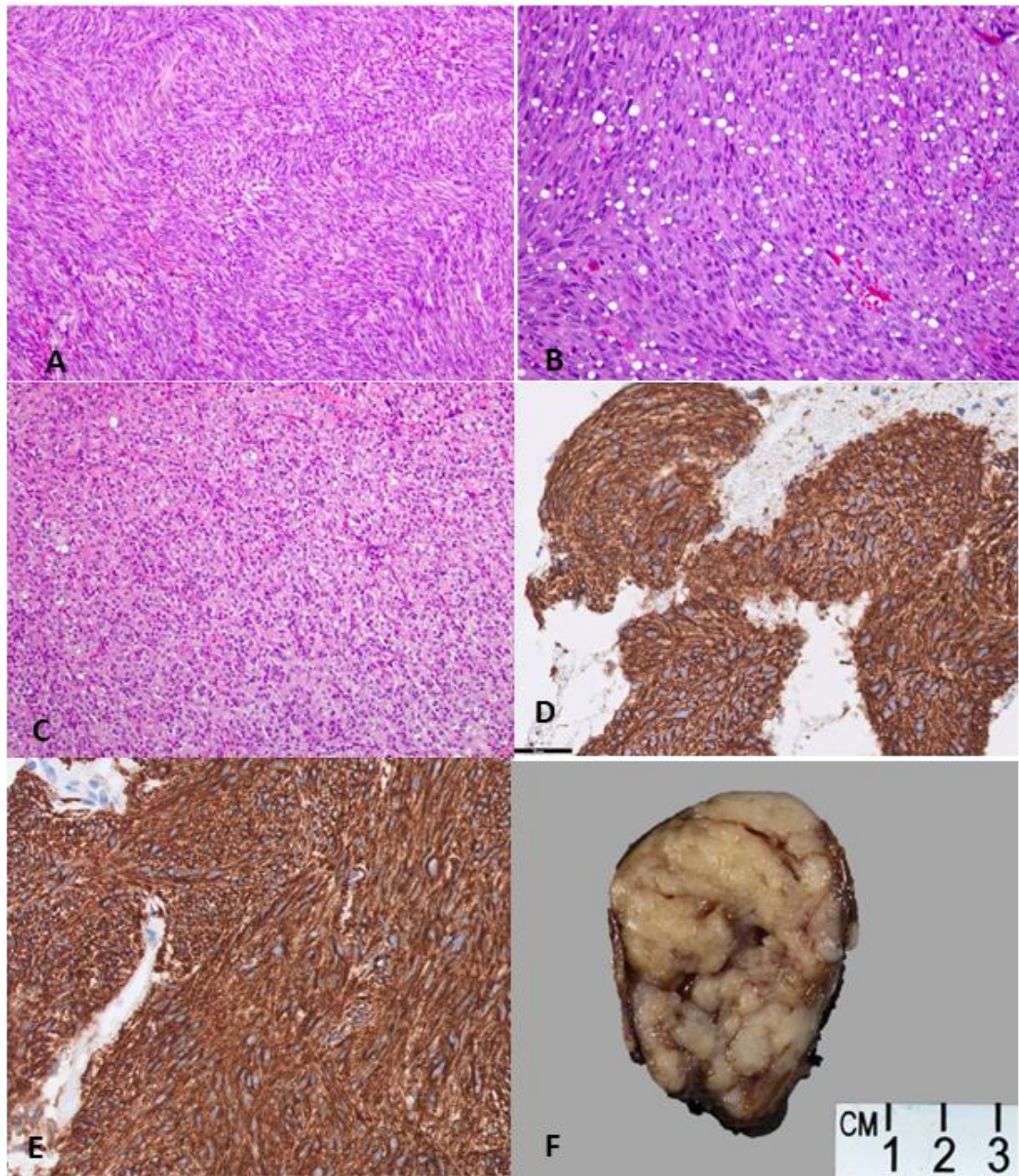
Fuente: OMS, 5^o edición, 2021.

Tabla 3. Clasificación de Miettinen del *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP)

Índice mitótico	Parámetros tumorales		Riesgo de enfermedad progresiva (%)		
	Tamaño	Estómago	Duodeno	Yeyuno / Íleon	Recto
< 5 por 5 mm²	< 2 cm	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)
	>2 - ≤5 cm	Muy bajo (1.9%)	Bajo (8%)	Bajo (4.3%)	Bajo (8.5%)
	>5 - ≤10 cm	Bajo (3.6%)	Datos insuficientes	Moderado (24%)	Datos insuficientes
	>10 cm	Moderado (10%)	Alto (34%)	Alta (52%)	Alto (57%)
> 5 por 5 mm²	< 2 cm	Ninguna (0%)	Datos insuficientes	Alta	Alto (54%)
	>2 - ≤5 cm	Moderado (16%)	Alto (50%)	Alta (73%)	Alto (52%)
	>5 - ≤10 cm	Alto (55%)	Datos insuficientes	Alta (85%)	Datos insuficientes
	>10 cm	Alto (86%)	Alto (86%)	Alta (90%)	Alto (71%)

Fuente: Protocolos del Colegio Americano de Patología, 2019.

Imagen 2. Tipos histológicos, imagen macroscópica y reacciones de inmunohistoquímica.



A. Tipo células fusiformes. B. Vacuolas paranucleares. C. Tipo epitelioides. D. CD34 positivo difuso. E. CD117 positivo difuso. Imagen macroscópica.

Fuente: OMS, 5ª edición, 2021.

1.8 Pronóstico

Los parámetros pronósticos mejor documentados son la actividad mitótica, el tamaño y el sitio anatómico. En general, los GIST intestinal y los asociados a SDH son más impredecible. Tumores con bajo índice mitótico pueden metastatizar mientras que los que tienen actividad mitótica alta pueden permanecer indolentes por mucho tiempo. Muchos pacientes con GIST asociados a deficiencia de SDH con metástasis hepáticas. Muchos pacientes con GIST por SDH con metástasis hepáticas pueden sobrevivir por años o décadas sin tratamiento específico (OMS, 2021).

2. Marco de referencia

Yin et al. 2017 investigaron las características clínico patológicas y los factores pronósticos de pacientes con GIST con sangrado gastrointestinal con el objetivo de identificar si el sangrado gastrointestinal es un factor de riesgo de recurrencia del tumor y obtuvieron como resultado que los pacientes con sangrado gastrointestinal se presentó más en hombres, está más relacionado con tumores de intestino delgado, ocurre en tumores más pequeños y la supervivencia libre de recurrencia es más larga, en comparación con los pacientes sin sangrado gastrointestinal, por lo que se consideró un factor protector de recurrencia. Las variables estudiadas fueron sexo, edad, localización, tamaño, tipo celular histológico, índice mitótico, índice de riesgo basada en los criterios de NIH modificados 2008, si se realizó resección completa y se suministró terapia neoadyuvante, índice neutrófilo-linfocito e índice linfocito-plaqueta.

Fernández et al. 2018 encontraron que los GIST pequeños menores de 2 cm fueron incidentales o asintomáticos, aunque tiene un buen pronóstico generalmente se encuentran asociados a otros tumores que incrementa la mortalidad. Por ello la supervivencia a 5 años es baja tanto para los < 2 cm como para los de > 10 cm con una mortalidad de 61 y 53% respectivamente.

Bejarano et al. 2015 hicieron una recopilación de su experiencia quirúrgica durante 5 años de 30 pacientes donde se analizaron las variables de mayor relevancia, criterios de riesgo de progresión según las clasificaciones de Fletcher y la de Miettinen, así como el análisis de la supervivencia libre de recaída. En sus resultados, 14 pacientes requirieron tratamiento adyuvante con Imatinib el cual retrasó la progresión de la enfermedad, la supervivencia libre de recaída al año fue de 96.7% y a los 4 años 89.2%.

Acín-Gándara et al. 2012 realizaron un estudio retrospectivo, descriptivo de los GIST donde las variables estudiadas fueron: clínica, localización, tamaño, pruebas de imagen, resecabilidad, neoadyuvancia con imatinib, técnica quirúrgica, histología, inmunohistoquímica, clasificación pronóstica de Fletcher, morbilidad y mortalidad, seguimiento, supervivencia general y libre de enfermedad, del total estudiado el 42% fue un hallazgo incidental, la anemia fue el dato clínico más predominante, el 82% fueron resecables y el resto requirió terapia neoadyuvante con imatinib.

En la búsqueda de las investigaciones realizadas con respecto a los análisis de sobrevida de pacientes con GIST se encontraron escasos artículos, en su mayoría se realizan análisis multivariado de supervivencia en relación a variables clínico patológicas y su asociación con la recurrencia; en general se estima la tasa de recurrencia global y/o la tasa libre de recurrencia, solo en uno de ellos se estima la sobrevida global en los grupos de alto y bajo riesgo. Hasta ahora, un artículo reciente plantea contemplar la supervivencia libre de enfermedad condicional como una mejor opción, ya que ésta cambia e incrementa en función del tiempo que el paciente sobrevive sin recaída posterior a la resección quirúrgica en comparación con la supervivencia libre de enfermedad clásica. Tales resultados se encuentran plasmados en la Tabla 4 (Bischof *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2019; Medrano *et al.*, 2015; Hidalgo *et al.*, 2007; Barreda *et al.*, 2010)

Tabla 4. Estudios previos con respecto al análisis de sobrevida.

Estudio	No. Pacientes	Media de supervivencia global	Tasa de supervivencia global 1,3 5 y 10.	Supervivencia libre de recurrencia condicional 1, 3 y 5 años.	Tasa de supervivencia libre de recurrencia/global por grupo de riesgo
1	66	60.3 meses (0.16 – 204.1)	97%, 93%, 82% y 75%.	Sin datos	Sin datos
2	152	Sin datos	81.35% (5 años).	Sin datos	Sin datos
3	277 GIST anorectal	59.3 meses	91%, 82.5%, 75.2%, 58.5%	Sin datos	Sin datos
4	35	52 meses	83% (3 años), 77%, (5 años).	Sin datos	Sin datos
5	502	Sin datos	Sin datos	82%, 89% y 92%.	Sin datos

Fuente: Creada a partir de información obtenida de los artículos citados en el párrafo.

3. Planteamiento del problema

El tumor estromal gastrointestinal es la neoplasia mesenquimal más frecuente del tracto digestivo. Comprende el 80% de ellas, pero representa menos del 1% de todos los tumores digestivos. Es más frecuente de los 40 a los 80 años de edad, con una media de 60 años. No hay predilección por sexo. Su incidencia anual es de 10-20/1,000,000 habitantes en países desarrollados, sin diferencias en género o raza; entre 20 y 45 % son malignos. Según Tapia y Roa (2011) los GIST tienen un comportamiento variable y, por lo tanto, resulta complejo definir si presentarán un comportamiento benigno, incierto (borderline) o maligno. De ahí que estudios amplios con respecto al comportamiento de estos tumores podrían establecer mejor el pronóstico.

Se ha planteado el recuento mitótico y el tamaño tumoral como principales factores pronósticos relacionados con la progresión de la enfermedad y la supervivencia, sin embargo, resulta en ocasiones difícil de predecir su comportamiento biológico (benigno/maligno). Por lo que, calcular la sobrevida ante el modo de comportamiento de éste tumor resulta un reto. Los análisis previos de supervivencia son escasos y limitados, en su mayoría estiman la tasa de supervivencia global sin considerar los factores que influyen en la sobrevida como lo es el grupo de riesgo. Por ello, se plantea la siguiente cuestión:

¿Cuál es la tasa de supervivencia global a 3, 5 y 10 años en pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST) atendidos en el HCSAE Pemex en el período comprendido de enero de 2000 a diciembre de 2016? ¿La sobrevida aumenta o disminuye en función de ciertos factores clínico patológicos?

4. Diseño de la investigación

4.1 Premisa de investigación

- Hipótesis Nula: La sobrevida es independiente de los factores clínico patológicos en estudio.
- Hipótesis Alterna: La sobrevida es dependiente de los factores clínico patológicos en estudio.

4.2 Objetivos de la investigación

4.2.1 Objetivo general

Realizar un análisis de supervivencia en pacientes con tumor estromal gastrointestinal (GIST) atendidos en el HCSAE Pemex en el período comprendido de enero de 2000 a diciembre de 2016.

4.2.2 Objetivos específicos

1. Recabar los datos clínico-patológicos de los pacientes con GIST que permitan calcular el tiempo de sobrevida.
2. Identificar los factores clínico-patológicos probablemente asociados a la sobrevida de pacientes con GIST.
3. Estimar la tasa de sobrevida global de los pacientes con GIST a 3, 5 y 10 años.
4. Estimar la media y mediana de supervivencia global, así como la media de supervivencia en los pacientes con GIST según los factores clínico patológicos probablemente asociados.

4.3 Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Variables independientes				
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento.	Tiempo de vida transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de GIST. Se obtiene de la historia clínica.	Cuantitativa Discreta	Años
Sexo	Condición anatómica y fisiológica que define a los seres humanos como hombre o mujer.	Conjunto de características anatómicas y fisiológicas que determinan si el paciente es hombre o mujer. Se obtendrá de la historia clínica	Cualitativa nominal	Hombre Mujer
Localización del tumor	Sitio anatómico donde se encuentra ubicado el tumor.	Sitio anatómico primario de donde es referido el tumor. Se obtendrá del reporte histopatológico, nota posquirúrgica o nota posendoscópica.	Cualitativa nominal	Esófago Estómago Intestino delgado Colon Recto Extraintestinal

Tamaño del tumor	Magnitud en centímetros del tumor, expresado en tres dimensiones: alto, ancho y grosor.	Dimensión mayor del tumor en centímetros que se obtiene de la nota posquirúrgica, nota posendoscópica o estudio histopatológico.	Cuantitativa discreta	< 2 cm >2 - ≤5 cm >5 - ≤10 cm >10 cm
Clasificación de riesgo de enfermedad progresiva.	Riesgo porcentual de recurrencia.	Grupo de riesgo de recurrencia en el cual se ubica un caso de acuerdo con el índice mitótico y tamaño tumoral. Se obtiene del reporte histopatológico.	Cualitativa ordinal	Ninguno Muy bajo riesgo Bajo riesgo Moderado riesgo Alto riesgo Datos insuficientes
Fecha de inicio o momento inicial	Fecha exacta en un estudio de supervivencia en que se hace un diagnóstico definitivo.	Fecha exacta en que se realiza biopsia incisional, excisional o resección del tumor estromal gastrointestinal en la cual se hace el diagnóstico definitivo.	Cualitativa nominal	Día / mes / año

Fecha de cierre o momento final	Fecha exacta en un estudio de supervivencia en que ocurre el evento final	Fecha exacta en que ocurre el evento final (último seguimiento, muerte o finalización del tiempo de estudio).	Cualitativa nominal	Día / mes / año
Fecha de último seguimiento u observación	Última noticia que se tiene del enfermo o de su estado clínico. No se asume si está vivo o muerto.	Última nota médica registrada en el expediente clínico electrónico que confirma que el paciente sigue vivo o acudió a valoración médica.	Cualitativa Nominal	Día / mes / año
Tiempo de seguimiento	Tiempo transcurrido entre la fecha de entrada en el estudio hasta la fecha final previamente establecida.	Tiempo transcurrido desde la fecha de inicio hasta la fecha del evento final (tiempo máximo establecido 5 años).	Cualitativa discreta	Meses

Tiempo de supervivencia	Tiempo transcurrido desde la fecha inicial hasta el evento final.	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico definitivo de GIST hasta la muerte (tiempo no preestablecido puede ser tan largo como dure el estudio).	Cuantitativa discreta	Meses
Variables dependientes				
Sobrevida global o tasa de supervivencia global	Porcentaje de pacientes que siguen vivos transcurrido un período de tiempo definido desde el tiempo inicial.	Porcentaje de pacientes vivos a 3, 5, 7 y 10 años de la fecha de inicio.	Cuantitativa Discreta	Porcentaje
Media de supervivencia global	Promedio de tiempo que los pacientes permanecieron vivos desde el diagnóstico histopatológico de GIST hasta la muerte	El promedio del tiempo transcurrido desde la fecha de inicio hasta que ocurrió el evento o fecha de último seguimiento que se obtiene del expediente electrónico.	Cuantitativa discreta.	Meses

<p>Media de supervivencia por factor asociado</p>	<p>Tiempo promedio de duración desde el momento del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad en el que los pacientes todavía están vivos de acuerdo a cada factor estudiado.</p>	<p>Tiempo promedio en el que los pacientes con GIST permanecen vivos después del diagnóstico histopatológico definitivo.</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>Meses</p>
<p>Mediana de supervivencia</p>	<p>Tiempo promedio que pasa desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, durante el cual la mitad de los pacientes con la enfermedad siguen vivos.</p>	<p>Promedio del tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico histopatológico definitivo de los pacientes con GIST durante el cual la mitad de los pacientes con la enfermedad siguen vivos.</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>Meses</p>

4.5 Marco metodológico

Enfoque

Para desarrollar éste trabajo se emplea un enfoque mixto, ya que Incluye las características de los enfoques cualitativo y cuantitativo, al recolectar, analizar y vincular datos cuantitativos y cualitativos que respondan al planteamiento y a la premisa que dio origen a ésta investigación.

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y longitudinal en el cual se revisó el expediente clínico electrónico de pacientes con GIST.

Universo

Todos los casos registrados en el expediente electrónico con diagnóstico de GIST estudiados en el Hospital Sur de Alta Especialidad PEMEX durante el período enero 2000 a diciembre 2016.

Unidades de observación: 76

Tipo de muestreo

No probabilístico por conveniencia

Tamaño de muestra: 63

Fórmula para estudio con variable principal cuantitativa en una población finita.

$$n = \frac{N\sigma^2Z^2}{e^2(N-1) + \sigma^2Z^2} \qquad n = \frac{N Z^2 S^2}{d^2 (N-1) + Z^2 S^2}$$

- **n** = Tamaño de la muestra
- **N** =Tamaño de la población (76)
- **Z** = Nivel de confianza al 95% (equivale a 1.96)
- **S / σ** = Varianza de una población en estudio o desviación estándar

- **e / d** = Nivel de precisión absoluta o error muestral: 90% (0.1), 95% (0.05), 99% (0.001)

Área de estudio

Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX

Población a estudiar

Todos los pacientes registrados en el expediente electrónico con diagnóstico de GIST estudiados en el Hospital Sur de Alta Especialidad PEMEX durante el período enero 2000 a diciembre 2016.

Criterios de selección, exclusión y eliminación

Criterios de selección

- Todos los casos que tengan reporte histopatológico de tumor estromal gastrointestinal (GIST) registrados en el sistema de estudios patológicos del HCSAE.
- Todos los casos atendidos y revisados en el período comprendido entre enero 2000 a diciembre 2016.
- Todos los casos de pacientes adultos mayores de 18 años.
- Todos los casos que cuenten con expediente clínico electrónico.

Criterios de exclusión

- Todos los casos que no cuenten con reporte histopatológico de tumor estromal gastrointestinal (GIST) registrados en el sistema de estudios patológicos del HCSAE.
- Todos los casos con GIST estudiados fuera del período establecido.
- Todos los casos que no cuenten con seguimiento médico que permitan obtener las variables especificadas en el estudio.
- Todos los casos con seguimiento en otra institución de Salud.

Criterios de eliminación

- Todos los casos clasificados como tumor estromal gastrointestinal pero con diagnóstico diferente a GIST.
- Todos los casos con información clínica incompleta o con seguimiento incompleto en el expediente electrónico.
- Todos los casos que no se encontró expediente clínico electrónico en el Sistema de Integral de Administración Hospitalaria.

Técnicas e instrumentos de recopilación de la información

Se filtró del sistema: “Estudios patológicos” en el apartado de reportes y seleccionando búsqueda por fechas con inicio del 01 de enero de 2000 con fecha final de 31 de diciembre de 2016. Se seleccionó en área de reportes histopatológicos con criterio en el tipo de reporte: “Estudios previos totales y búsqueda final por diagnóstico morfológico de tumor estromal + GIST”. Una vez obtenida la base de datos, se buscó cada uno de los casos en el expediente clínico electrónico y se seleccionaron aquellos que cumplieron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Se recolectaron los datos clínicos e histopatológicos del expediente clínico electrónico y se capturaron las variables en estudio en una base de datos creada en Microsoft Excel.

Métodos y procedimientos de análisis de la información

Posteriormente se tabularon los datos y se analizaron mediante modelos de estadística descriptiva empleando análisis actuarial o método de Kaplan Meier para pruebas no paramétricas.

5.- Plan de análisis estadístico

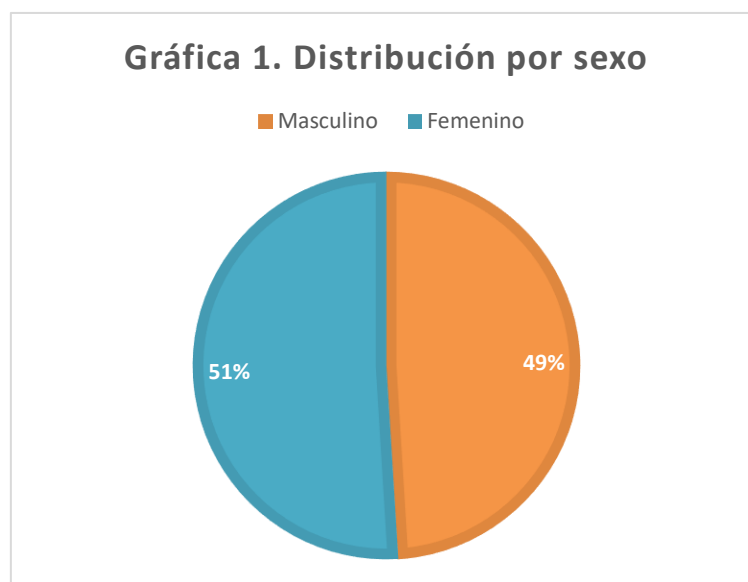
Objetivo (s)	Variable (s)	Análisis estadístico
Recabar los datos clínico-patológicos de los pacientes con GIST que permitan calcular el tiempo de sobrevida.	Edad, sexo, localización del tumor, tamaño del tumor, clasificación de riesgo histológico.	Estadística descriptiva. Tablas de frecuencias.
Identificar los factores clínico-patológicos probablemente asociados a la sobrevida de pacientes con GIST.	Localización del tumor, tamaño del tumor, índice mitótico, clasificación de riesgo histológico, metástasis, quimioterapia, recurrencia.	Estadística descriptiva. Tablas de frecuencia.
Estimar la tasa de sobrevida global de los pacientes con GIST a 3, 5 y 10 años.	Fecha de inicio, fecha final (muerte por GIST, última fecha de seguimiento o censura) y tiempo total de sobrevida.	Estadística inferencial.
Estimar la media y mediana de supervivencia global, así como la media de supervivencia en los pacientes con GIST según los factores clínico patológicos probablemente asociados.	Fecha de inicio, fecha final (muerte por GIST, última fecha de seguimiento o censura) y tiempo total de sobrevida. Datos clínico patológicos.	Análisis actuarial o el método de Kaplan-Meier.

6.- Resultados

Se identificaron en el sistema 76 pacientes en total con diagnóstico de GIST, de los cuales se excluyeron 14 por ser diagnosticados después del 2016, 8 casos con expediente clínico inexistente y 3 sin datos de seguimiento por la enfermedad. El total de pacientes estudiados fueron 51, de los cuales 25 fueron hombres (49%) y 26 mujeres (51%). (Tabla 1 y Gráfica 1)

Tabla 5. Distribución por sexo

Masculino	Femenino	Total
25	26	51



De los 51 casos, en 16 pacientes (31.4%) ocurrió el evento (muerte por GIST) con una media de supervivencia global de 139.716, es decir, el promedio de tiempo que los pacientes de ésta muestra permanecieron vivos desde el diagnóstico histopatológico de GIST hasta la muerte fue de 139.716; y, existe una probabilidad del 95% de que el intervalo de confianza (111.995, 167.437) contenga la desviación estándar real de la población, en otras palabras, hay un 5% de probabilidad de que la desviación estándar de la población real sea mayor de 167.437 o menor 111.995. (Tabla 6, Gráfico 2)

Tabla 6. Proporción de muertes por GIST

Resumen de procesamiento de casos

N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
51	16	35	68.6%



La mediana de supervivencia que es el valor medio del tiempo durante el cual la mitad de los pacientes siguen vivos después del diagnóstico histopatológico de GIST no se obtuvo, ya que para calcular ese dato estadístico se requiere que al menos el 50% de los pacientes haya alcanzado el evento, a saber, la muerte por GIST.

Tabla 7. Media y mediana de supervivencia de pacientes con GIST

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
139.716	14.143	111.995	167.437	147.000	.	.	.

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

La sobrevida global a 3, 5 y 10 años fue de 83.82%, 81.94% y 58.75% respectivamente (Gráfica 3 y Tabla 8).

Gráfica 3. Distribución por tiempo de sobrevida.

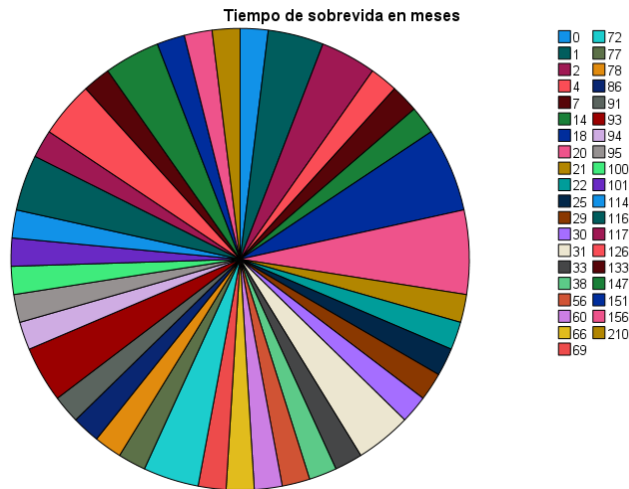
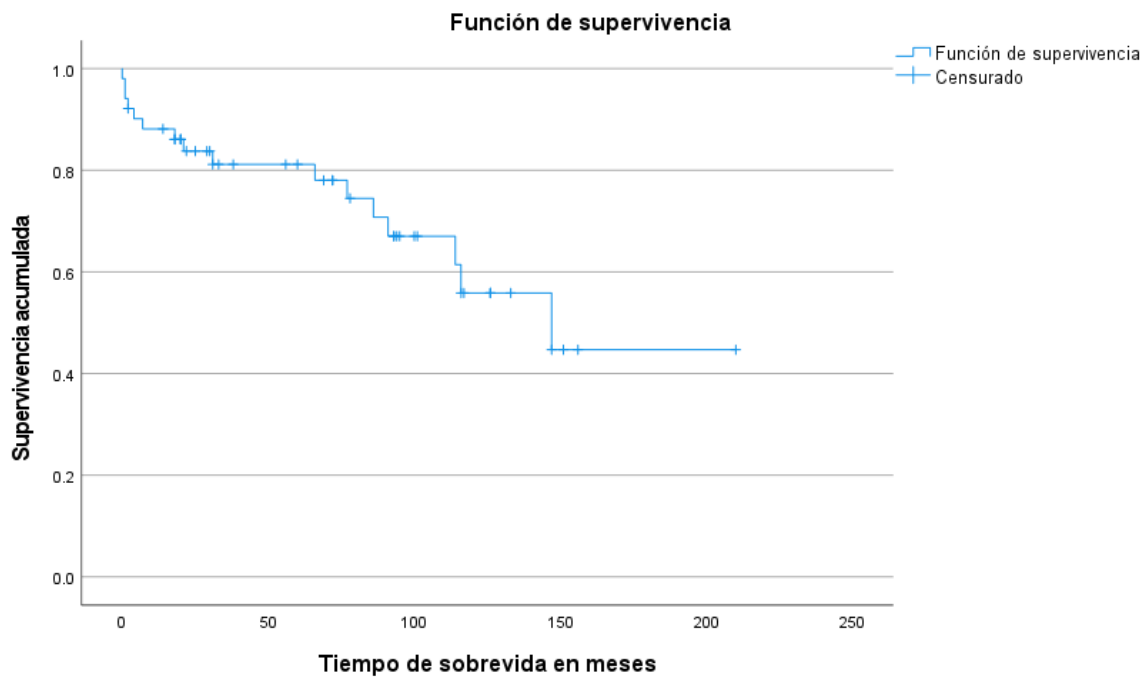


Tabla 8. Tabla de supervivencia global con método Kaplan Meier.



Con respecto a la sobrevida por sexo, de los 16 eventos ocurridos, 6 acontecieron en mujeres y 10 en hombres. En el caso de las mujeres dos fallecieron al mes, una a los dos meses, una a los siete meses, una a los 114 meses y una a los 147 meses (Tabla 9 y Gráfico 4).

Tabla 9. Muertes por GIST de acuerdo al sexo

Resumen de procesamiento de casos

Sexo del paciente	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Mujer	26	6	20	76.9%
Hombre	25	10	15	60.0%
Global	51	16	35	68.6%



La media de supervivencia en mujeres fue de 157 meses y en hombres fue de 90 meses con un valor de p no significativa $p=0.062$ (>0.05), es decir, al ser mayor de 0.05 indicando que la diferencia de sobrevida por sexo está probablemente dada por el azar y por lo tanto el sexo no determina la sobrevida y, existe una probabilidad del 95% de que el intervalo de confianza (122.569, 192.801) contenga la desviación estándar real de la población, en otras palabras, hay un 5% de probabilidad de que la desviación estándar de la población real sea mayor de 192.801 o menor 122.569 para las mujeres y para los hombres con un intervalo de 65.041 a 115.673 (Tabla 10-11).

Tabla 10. Media y mediana de supervivencia por sexo.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Sexo del paciente	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Mujer	157.685	17.916	122.569	192.801
Hombre	90.357	12.916	65.041	115.673	91.000	10.802	69.828	112.172
Global	136.478	14.041	108.957	163.999	147.000	35.268	77.875	216.125

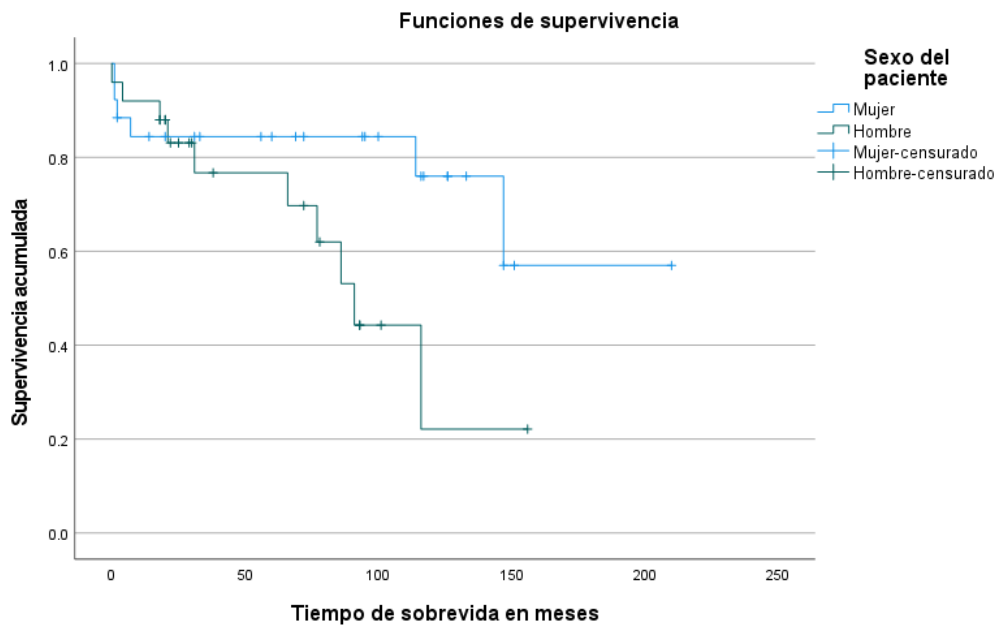
a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.482	1	.062

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Sexo del paciente.

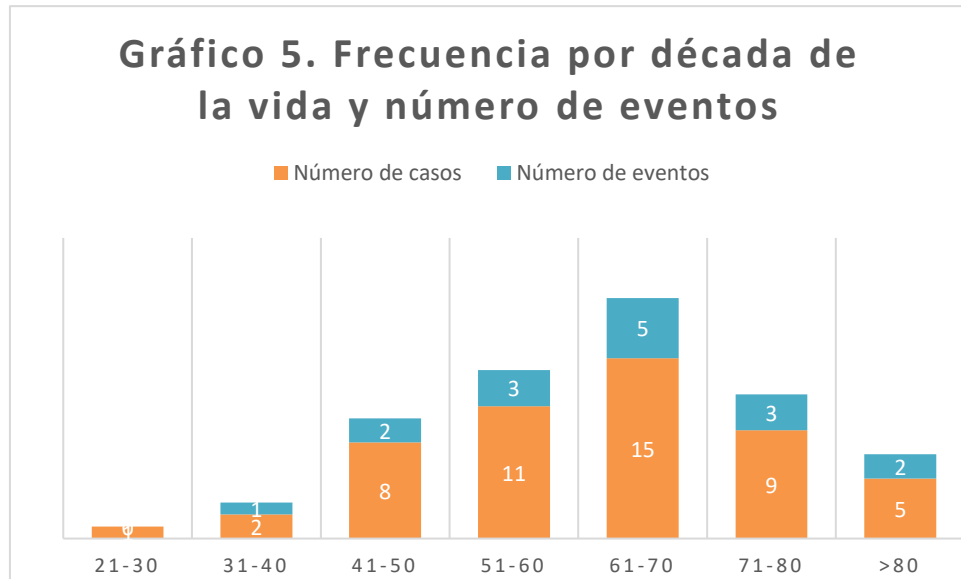
Tabla 11. Tabla de supervivencia de acuerdo al sexo.



La media de edad fue de 58.8 años, la mediana de 61 años con rango de 22 a 94 años; la década con mayor incidencia fue en la séptima década de la vida con 29.41%, seguido de la sexta década con el 21.5%; y la década con menor incidencia fue en la tercera década con 1.9%. La muerte por GIST fue más frecuente en la séptima década con 31.2% de todos los casos ocurridos (Tabla 12 y Gráfico 5).

Tabla 12. Distribución de muerte por GIST por década de la vida

Década	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>80	Total
Número de casos	1	2	8	11	15	9	5	51
Casos %	1.96	3.92	15.69	21.57	29.41	17.65	9.80	100
Número de eventos	0	1	2	3	5	3	2	16
Eventos %	-	6.25	12.50	18.75	31.25	18.75	12.50	100.00



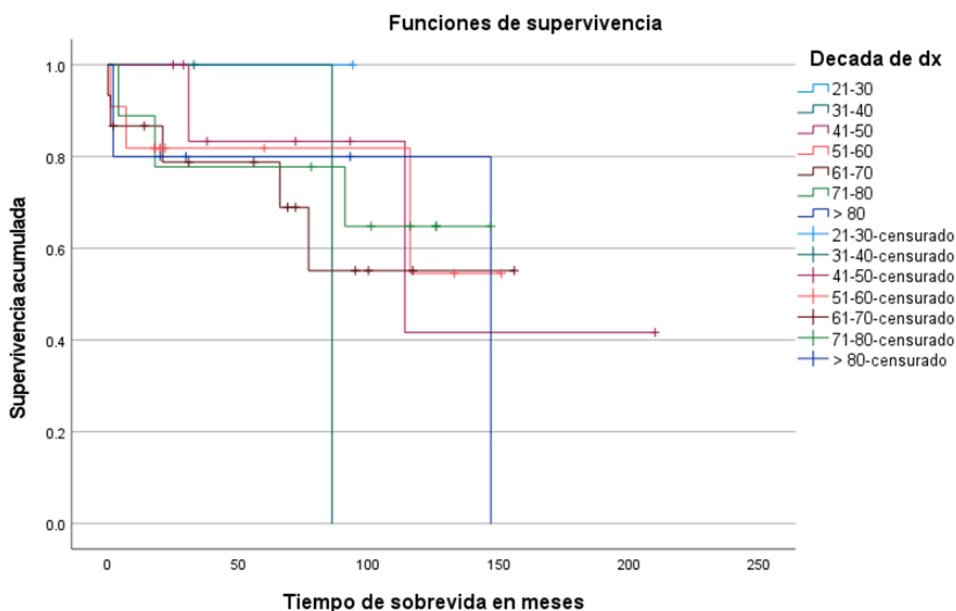
La sobrevida por década de presentación en la tercera década de la vida todos los casos fueron censurados, en la cuarta década de la vida la sobrevida fue de 80 meses, pero solo se trató de dos casos, en la quinta década de la vida la sobrevida máxima fue de 210 meses, en la séptima década a la novena década de la vida la sobrevida fue de 150 meses en promedio (Tabla 13).

Tabla 13. Tabla de supervivencia de acuerdo a la década de la vida.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.480	6	.961

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Decada de dx.



Del total de pacientes estudiados, 47 pacientes recibieron como primera línea de tratamiento resección quirúrgica y en 4 casos se consideró irreseccable (Tabla 14). El primero de 58 años llevaba 20 meses de supervivencia en la fecha final del estudio con supervivencia global de 49 meses, el segundo de 84 años falleció 35 meses posterior a su diagnóstico, pero en la fecha final del estudio llevaba 30 meses de supervivencia, el tercero masculino de 68 años el falleció durante el período del estudio con un tiempo de supervivencia de 91 meses (Tabla 15).

Tabla 14. Distribución por tratamiento quirúrgico y su relación con muerte por GIST

Resumen de procesamiento de casos

Resección quirúrgica del tumor	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Si	47	15	32	68.1%
No	4	1	3	75.0%
Global	51	16	35	68.6%

Tabla 15. Supervivencia de casos irresecables en relación a la clasificación de riesgo

#	Edad	Tipo histológico	Al 2016	Tiempo total de sobrevida
Caso 1	58	Alto riesgo	20	49
Caso 2	84	No clasificado	30	35
Caso 3	68	Alto riesgo	91	91
Caso 4	45	Alto riesgo	45	50

El tiempo promedio de sobrevida desde el diagnóstico histopatológico en pacientes que se les realizó resección quirúrgica total con márgenes negativos fue de 137.025 con una p no significativa de 0.931 (>0.05), es decir, al ser mayor de 0.05 indica que la diferencia de sobrevida por resección quirúrgica está probablemente dada por el azar y por lo tanto ésta no determina la sobrevida. La media de supervivencia de pacientes sin cirugía, aunque el valor es de 91 solo se trata de un paciente donde ocurrió el evento (Tabla 16 y 17).

Tabla 16. Media y mediana de supervivencia de acuerdo al tratamiento quirúrgico.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Resección quirúrgica del tumor	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Si	137.025	14.515	108.575	165.475	147.000	.	.	.
No	91.000	.000	91.000	91.000	91.000	.	.	.
Global	136.478	14.041	108.957	163.999	147.000	35.268	77.875	216.125

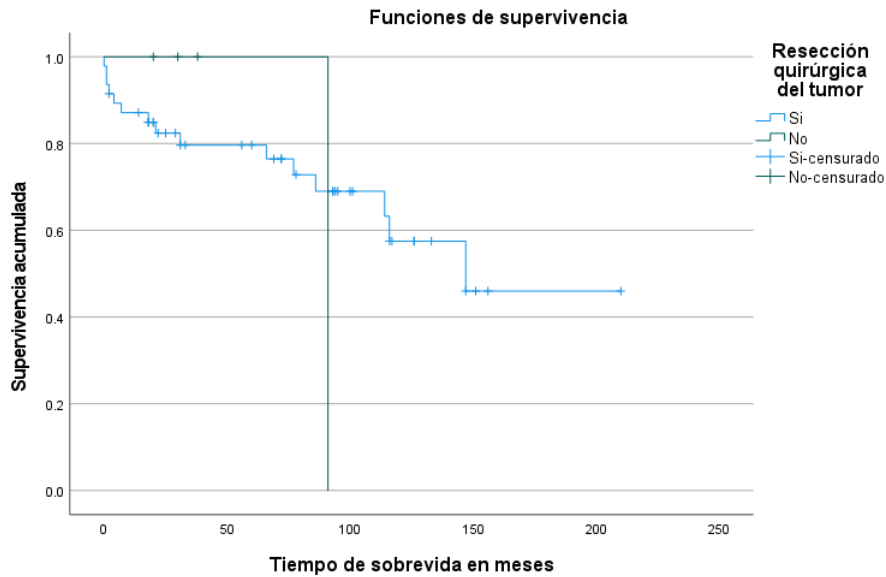
a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.007	1	.931

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Resección quirúrgica del tumor.

Tabla 17. Tabla de supervivencia de acuerdo al tratamiento quirúrgico.



El tamaño tumoral en su dimensión mayor se presentó en un rango de 1.3 y 28.7 cm, con una media de 9.18, mediana de 6.2, moda de 2 y 4 cm. De acuerdo a las clasificaciones actuales en cuanto a tamaño, 17 de los casos (34%) se encontraron de > 10 cm los cuales se dividieron en 10 a 19.9 cm y > 20 cm, 15 (29%) casos se encontraron entre 5 y 9.9 cm, seguido del grupo 2.1 a 4.9 cm con 14 de los casos (27%), 5 pacientes se encontraron en el grupo de los microgíst <2 cm (10%). En el grupo de >10 cm es donde ocurrieron con mayor frecuencia los eventos con 7 en los que midieron hasta 20 cm y 3 en los de más de 20 cm (Gráfico 6 y 7, Tabla 18).

Gráfico 6. Distribución por tamaño tumoral

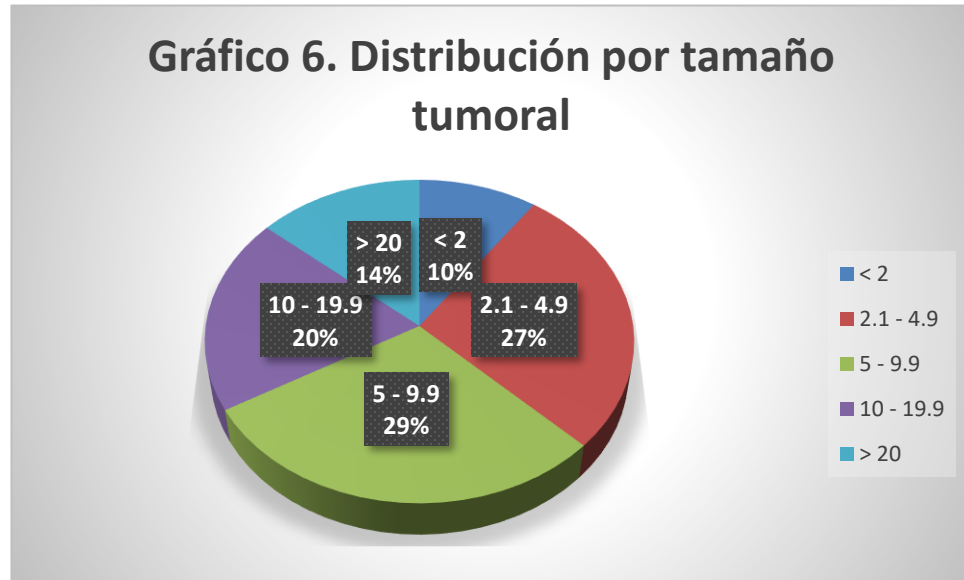
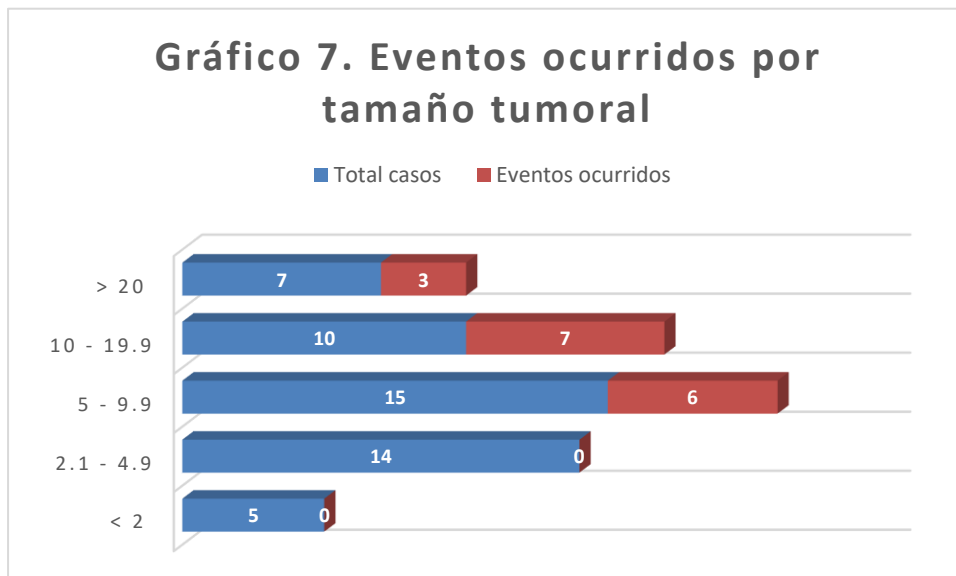


Tabla 18. Distribución por tamaño tumoral y muertes ocurridas por GIST.

Resumen de procesamiento de casos

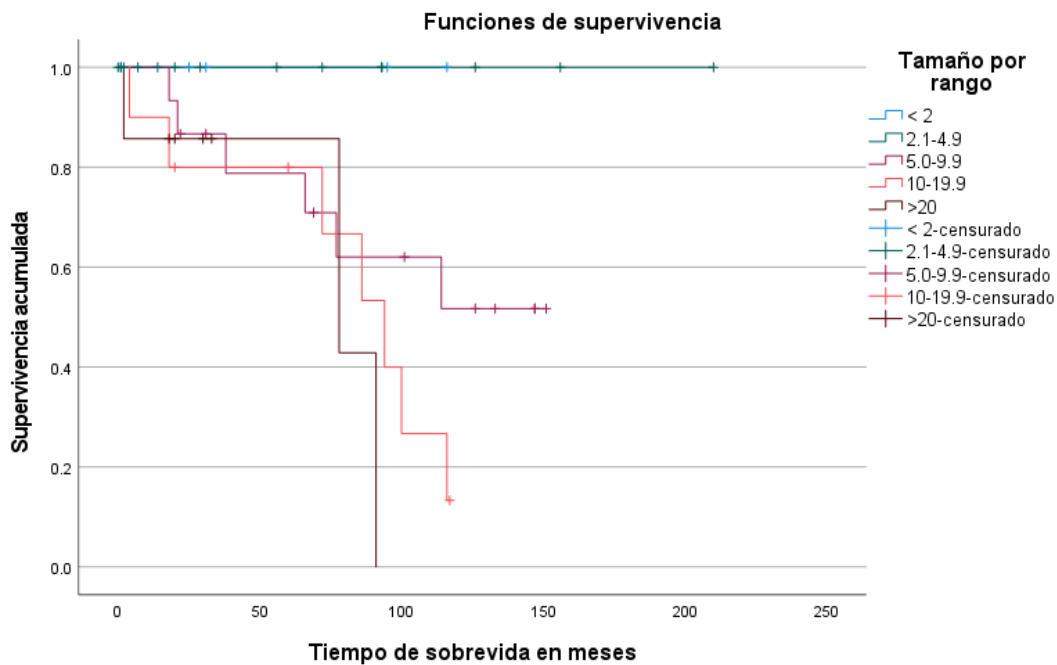
Tamaño por rango	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
< 2	5	0	5	100.0%
2.1-4.9	14	0	14	100.0%
5.0-9.9	15	6	9	60.0%
10-19.9	10	7	3	30.0%
>20	7	3	4	57.1%
Global	51	16	35	68.6%

Gráfico 7. Eventos ocurridos por tamaño tumoral



La media de sobrevida en pacientes con tumores de < de 2 cm fue de 70 meses, en donde dos de los casos fueron censurados por muerte secundaria a complicaciones quirúrgicas, en uno de ellos se realizó antrectomía con yeyuno anastomosis y dos meses posteriores presentó complicaciones de estenosis de anastomosis y estómago retencionista por lo cual se realiza gastrectomía total complicándose con necrosis grasa, peritonitis y trombosis y el segundo se realiza resección intestinal de duodeno que se complica con sepsis abdominal.

Tabla 18. Tabla de supervivencia por tamaño tumoral



La media de sobrevida de los pacientes con tumores de 5 a 9.9 cm fue de 120.76 meses y, existe una probabilidad del 95% de que el intervalo de confianza (96.705, 144.834) contenga la desviación estándar real de la población, en otras palabras, hay un 5% de probabilidad de que la desviación estándar de la población real sea mayor de 144.834 o menor a 96.705. La media de sobrevida en los tumores de 5 a 9.9 cm fue de 90.52 con un rango de 96.7 a 144.8 meses (Tabla 19).

La media de sobrevida en los tumores de > de 20 cm fue de 78.28 meses con un rango de 45.65 y 119.91 meses. El valor de p fue estadísticamente significativo con $p= 0.02$ (<0.05), es decir, la diferencia de la sobrevida debida a éste factor indica no ser por el azar, y se rechaza la premisa que la sobrevida es igual en todos los pacientes independientemente del tamaño tumoral si no que son diferentes y el tamaño influye en la sobrevida de los pacientes siendo mayor la sobrevida a menor tamaño (Tabla 19).

Tabla 19. Media y mediana de supervivencia de acuerdo al tamaño tumoral.

Tamaño por rango	Medias y medianas para el tiempo de supervivencia							
	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
< 2	70.333	24.143	23.013	117.653
2.1-4.9	164.253	23.382	118.425	210.081
5.0-9.9	120.769	12.278	96.705	144.834	147.000	31.958	84.362	209.638
10-19.9	90.520	13.348	64.358	116.682	116.000	22.749	71.413	160.587
>20	78.286	16.647	45.658	110.914	91.000	.000	.	.
Global	136.478	14.041	108.957	163.999	147.000	35.268	77.875	216.125

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11.707	4	.020

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tamaño por rango.

El número de casos que se encontraron en muy bajo riesgo fue de 6 (12%), en bajo riesgo 15 (29%), riesgo intermedio 9 (18%), riesgo alto 17 (33%) y no clasificado (8%). En el grupo de riesgo donde mayor incidió es en el grupo de alto riesgo con el 75% de los casos, seguido del grupo de riesgo intermedio y no clasificados con un 12.5% cada uno respectivamente (Tabla 20, Gráfico 8 y 9).

Tabla 20. Relación de muertes por GIST y el grupo de riesgo.

Riesgo	MBR	BR	RI	AR	NC	Total
Total	6	15	9	17	4	51
Eventos	0	0	2	12	2	16
Porcentaje	0	0	12.5	75	12.5	100

MBR: muy bajo riesgo, BR: bajo riesgo, RI: riesgo intermedio, AR: riesgo alto, NC: no clasificado.

Gráfico 8. Distribución por clasificación de riesgo

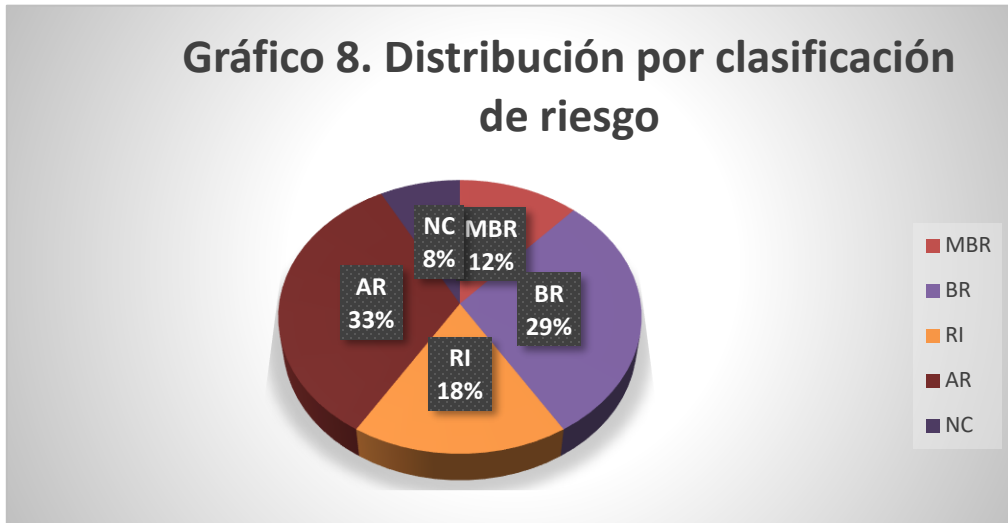
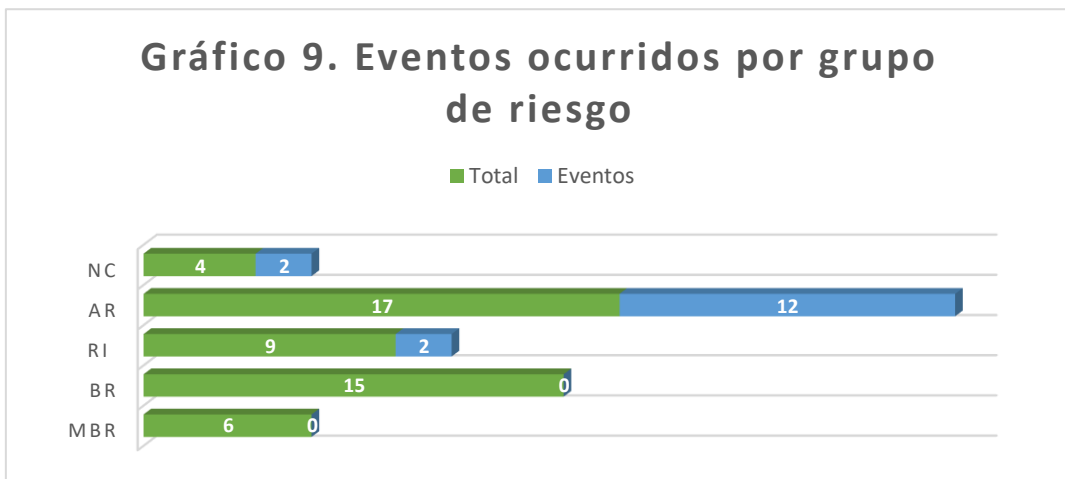


Gráfico 9. Eventos ocurridos por grupo de riesgo



MBR: muy bajo riesgo, BR: bajo riesgo, RI: riesgo intermedio, AR: riesgo alto, NC: no clasificado.

La media de supervivencia tiene un valor decreciente siendo en los pacientes de muy bajo riesgo 175.16, en los casos de bajo riesgo es de 125.032. en los de riesgo intermedio de 100.6, de alto riesgo de 87.68 meses y los casos no clasificados en éste caso mostraron una sobrevida de 101.750 (Tabla 22). El valor de p fue estadísticamente significativo > 0.05 ($p=0.02$), es decir, la diferencia de la sobrevida debida a éste factor indica no ser por el azar, y se rechaza la premisa que la sobrevida es igual en todos los pacientes independientemente del grupo de riesgo si no que son diferentes y el grupo de riesgo influye en la sobrevida de los pacientes siendo mayor la sobrevida a menor tamaño (Tabla 21).

Tabla 21. Media y mediana de supervivencia de acuerdo al grupo de riesgo

Clasificación de riesgo de progresión de la enfermedad	Medias y medianas para el tiempo de supervivencia							
	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
Muy bajo riesgo	175.167	31.798	112.842	237.491
Bajo riesgo	125.032	17.487	90.757	159.307	147.000	83.599	.000	310.854
Riesgo intermedio	100.600	20.561	60.301	140.899	116.000	.	.	.
Alto riesgo	87.684	10.665	66.782	108.587	91.000	.	.	.
No clasificado	101.750	30.874	41.237	162.263	114.000	85.541	.000	281.661
Global	139.716	14.143	111.995	167.437	147.000	.	.	.

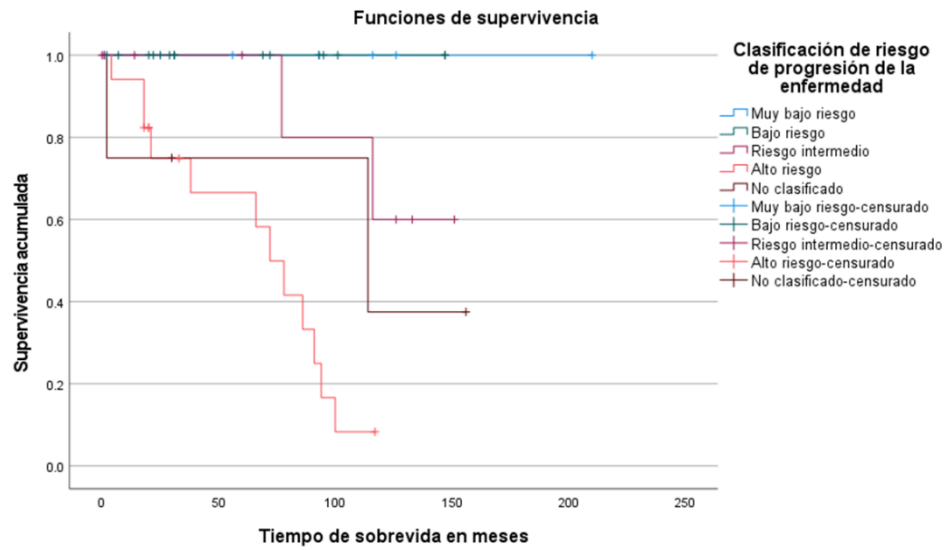
a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11.707	4	.020

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tamaño por rango.

Tabla 22. Tabla de supervivencia de acuerdo al grupo de riesgo.

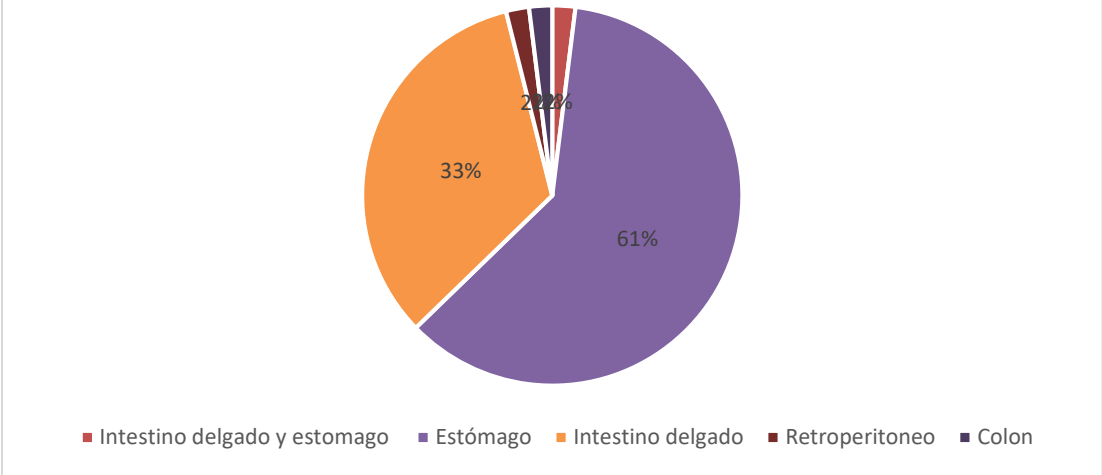


El sitio donde con mayor frecuencia se presentó el tumor fue en estómago con 31 casos (61%), seguido de intestino delgado con 17 casos (33%) y con menor frecuencia en intestino delgado y colon con un caso cada uno respectivamente (2%). En uno de los casos se identificó tumor sincrónico en intestino delgado y estómago (2%) (Gráfico 10). En los pacientes que principalmente ocurrió el mayor número de eventos de acuerdo al sitio primario fue en estómago con 10 de los casos (62.5%), seguido de intestino delgado con 5 de los casos (31.25%) y el único caso del paciente con GIST en colon que correspondió al 6.25% (Tabla 23).

Tabla 23. Muertes por GIST y su distribución por sitio anatómico

Sitio primario	Intestino delgado y estomago	Estómago	Intestino delgado	Retroperitoneo	Colon	Total
Total de casos	1	31	17	1	1	51
Eventos	0	10	5	1	0	16
%	0	62.5	31.25	6.25	0	100

Gráfico 10. Sitio primario del tumor



En estómago el 22% de los casos se presentó en la curvatura mayor, seguida de la curvatura menor con 19.35%, en fondo gástrico y cara posterior con 12.9% cada uno respectivamente (Tabla 24 y Gráfico 11).

Gráfico 11. Sitios anatómicos de estómago afectados



Tabla 24. Frecuencia por sitio anatómico en estómago

Sitio anatómico de estómago	Sin especificar	Cara posterior	Antro	Curvatura menor	Curvatura mayor	Fondo	Cuerpo	Total
Total de casos	4	4	3	6	7	4	3	31
Porcentaje	12.90	12.90	9.67	19.35	22.58	12.90	9.67	100

En intestino delgado en el 38.89% de los casos se presentó en duodeno siendo el sitio de mayor frecuencia, seguido de yeyuno con 22-22% y por último íleon en el 16.67% de los casos (Tabla 25).

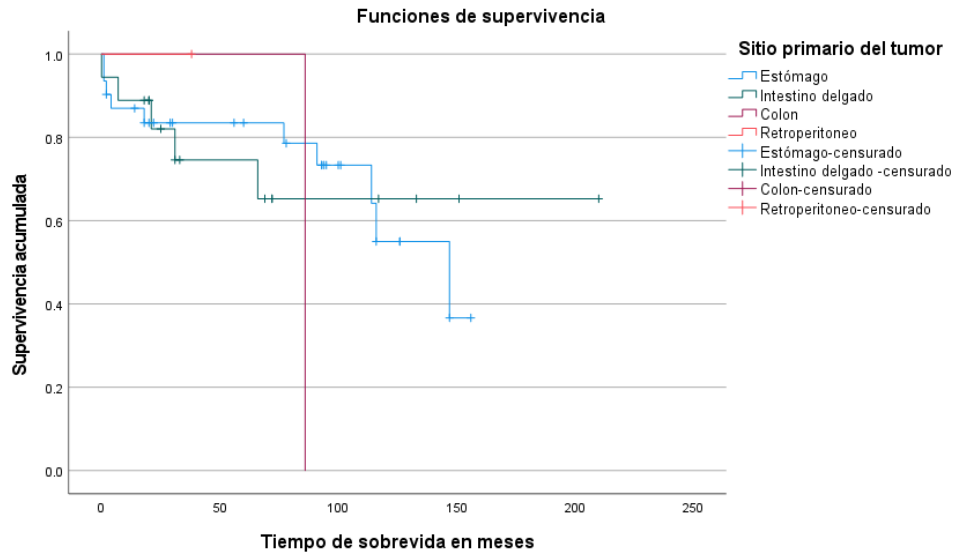
Tabla 25. Frecuencia por sitio anatómico en intestino delgado

Sitio anatómico de ID	Duodeno	Yeyuno	íleon	Sin especificar	Total
Total de casos	7	4	3	4	18
Porcentaje	38.89	22.22	16.67	22.22	100



La supervivencia fue mayor en pacientes que presentaron el tumor en intestino delgado en comparación con estómago con un valor de p no significativo de 0.677 (Tabla 26).

Tabla 26. Tabla de supervivencia de acuerdo al sitio anatómico.



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.522	3	.677

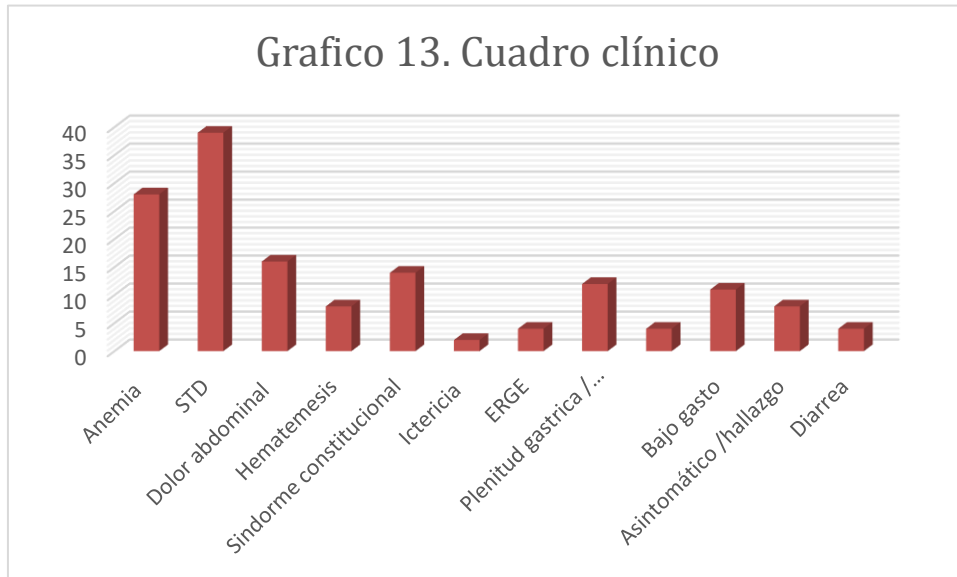
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Sitio primario del tumor .

Los síntomas se caracterizaron por anemia, sangrado de tubo digestivo, dolor abdominal, hematemesis, síndrome constitucional, ictericia, síntomas por enfermedad por reflujo gastroesofágico, plenitud gástrica constipación intestinal, datos de bajo gasto y diarrea. En 8 casos (15.69%) fueron asintomáticos o se diagnosticaron como hallazgos incidentales tal como se muestra en la Tabla 26 y Gráfico 13.

Tabla 26. Cuadro clínico de pacientes con GIST

Anemia	STD	Dolor abdominal	Hematemesis	Síndrome constitucional	Ictericia	ERGE	Plenitud gástrica / Constipación	Bajo gasto	Asintomático /hallazgo incidental	Diarrea	
28	39	16	8	14	2	4	12	4	11	8	4
54.90	76.47	31.37	15.69	27.45	3.92	7.84	23.53	7.84	21.57	15.69	7.84

Grafico 13. Cuadro clínico



7.- Discusión de resultados

Tradicionalmente, el pronóstico de los pacientes con GIST se estima por las tasas de supervivencia para ciertos puntos de tiempo en función de una serie de factores determinados en el momento del diagnóstico. Aunque los GIST ocurren a cualquier edad, se diagnostican con más frecuencia en mayores de 60 años, la edad media estimada en el momento del diagnóstico es en la sexta década de la vida; hombres y mujeres son igualmente afectados, en el presente estudio la incidencia fue similar en hombres y mujeres, con una media de edad fue de 58.8 años y la década con mayor incidencia fue en la séptima (Xu *et al.*, 2021).

La media de sobrevida global reportada oscila entre 52 y 60 meses, con una tasa de sobrevida a 3 años (83-93%), 5 años (72-85%) y 10 años (58-75%); con respecto a esto los resultados arrojados concuerdan con estos al ser la media de supervivencia global de 139.716 y la sobrevida global a 3, 5 y 10 años de 83.82%, 81.94% y 58.75% respectivamente. Los GIST ocurren con mayor frecuencia en el estómago (51%), seguidos del intestino delgado (36%), el colon (7%), el recto (5%) y el esófago (1%). El sitio donde con mayor frecuencia se presentó el tumor fue en estómago con 31 casos (61%), seguido de intestino delgado con 17 casos (33%) y con menor frecuencia en intestino delgado y colon con un caso cada uno respectivamente (2%) (Bejarano *et al.*, 2015).

El pronóstico de esta enfermedad está asociado al tamaño del tumor y al índice mitótico, el tamaño medio del tumor al momento del diagnóstico es en promedio 6 cm y suelen ser asintomáticos hasta que alcanzan un tamaño de aproximado mayor a 6 cm (Bischoft *et al.*, 2015). El tamaño tumoral en su dimensión mayor se presentó en un rango de 1.3 y 28.7 cm, con una media de 9.18, mediana de 6.2, moda de 2 y 4 cm. De acuerdo a las clasificaciones actuales en cuanto a tamaño, 17 de los casos (34%) se encontraron de > 10 cm y es donde ocurrieron con mayor frecuencia los eventos con 7 en los que midieron hasta 20 cm y 3 en los de más de 20 cm; los que midieron menos de 6 cm se manifestaron en el 84% como sangrado de tubo digestivo alto y anemia crónica (Hompland *et al.*, 2019).

La media de sobrevida de los pacientes con tumores de 5 a 9.9 cm fue de 120.76 meses y, en los tumores de 5 a 9.9 cm fue de 90.52 con un rango de 96.7 a 144.8 meses. La media de sobrevida en los tumores de > de 20 cm fue de 78.28 meses y de acuerdo al análisis estadístico el tamaño influye en la sobrevida de los pacientes siendo mayor la sobrevida a menor tamaño (Bischoft *et al.*, 2015).

Los síntomas clínicos incluyen dolor abdominal, náuseas y sangrado de tubo digestivo, por ejemplo, melena aguda y hematemesis con anemia subsiguiente; debilidad; y dolor abdominal, distensión e incomodidad debido a un efecto de masa inducido por el tumor. Estudios previos han demostrado que del 15 % al 30 % de los pacientes con GIST son asintomáticos, y sus GIST se encuentran incidentalmente durante la autopsia post mortem o la cirugía para el tratamiento de otras enfermedades tal como se muestra en el estudio con un total de 15% de casos asintomáticos e identificados de manera incidental. Muchos estudios patológicos han puesto de relieve la existencia de GIST microscópicos subclínicos o los llamados mini (< 1 cm) en autopsias, tal dato no se ha identificado en el hospital en estudio (Liu *et al.*, 2019).

Los factores de riesgo para el desarrollo de GIST incluyen síndrome GIST familiar hereditario Tanaka *et al.* argumentan que el riesgo familiar se asocia con colangitis biliar primaria. En los casos estudiados, no se identificaron síndromes hereditarios sospechosos que ameritaran seguimiento por genética. Los GIST deben diagnosticarse mediante análisis inmunohistoquímicos, incluida la evaluación de KIT, CD34 y/o descubiertos en el tumor del estroma gastrointestinal 1 (DOG1), como en todos los casos presentados se confirmó el diagnóstico con CD34, S100, AML y CD117. Los principales tipos morfológicos de GIST son el tipo de células fusiformes (70 %), el tipo de células epiteliales (20 %) y el tipo mixto (10 %); en los reportes encontrados no se subclasificaron según el tipo histológico (Liu *et al.*, 2017).

La media de supervivencia tiene un valor decreciente siendo en los pacientes de muy bajo riesgo 175.16, en los casos de bajo riesgo es de 125.032. en los de riesgo intermedio de 100.6, de alto riesgo de 87.68 meses y los casos no clasificados en éste caso mostraron una sobrevida de 101.750, donde se comprueba que es un factor asociado a la sobrevida. Aproximadamente del 10 % al 30 % de los GIST tienen un curso clínico maligno, en los resultados del estudio el 30% se presentaron como de alto riesgo con comportamiento maligno. Además, se ha informado que no solo los GIST grandes con un índice mitótico alto presentan con frecuencia un curso clínico maligno, sino que también los GIST pequeños con un índice mitótico bajo rara vez muestran un curso maligno con metástasis (Pantaleo *et al.*, 2015).

El tratamiento estándar de un GIST sin metástasis es la resección quirúrgica. Un GIST con metástasis generalmente solo se trata con inhibidores de la tirosina cinasa sin curación radical tal como en los casos que se consideraron irresecables; por tanto, el diagnóstico precoz es la única forma de mejorar su pronóstico (Juensoo *et al.*, 2015). El tratamiento curativo de los GIST implica la resección quirúrgica abierta o técnicas laparoscópicas, que se puede dividir en diferentes subtipos: resecciones transgástricas, resecciones laparoscópicas asistidas por endoscopia, resecciones en cuña, gastrectomía parcial, y resecciones laparoscópicas asistidas con la mano (Akahoshi *et al.*, 2018).

Se ha demostrado que la técnica de escisión laparoscópica asistida por endoscopia es segura, factible y mínimamente invasiva para resecciones locales o segmentarias de GIST gástricos, la cual hasta ahora no se ha implementado en el hospital y que convendría considerar ya que de los casos censurados por muertes secundarios a diferentes causas ajenas a GIST, la principal causa de muerte temprana en el primer año posquirúrgico fueron las complicaciones secundarias a la cirugía. La resección quirúrgica R0 de los GIST pequeños sin metástasis es el único tratamiento prometedor para una cura permanente, lo cual se demostró en nuestros casos, es decir, aquellos GIST pequeños con resección quirúrgica R0 no tuvieron recurrencia ni presentaron metástasis en nuestro estudio (Huang *et al.*, 2017).

Tal como se comenta, el tratamiento de elección en estos casos fue la resección quirúrgica R0, así, 47 pacientes recibieron como primera línea de tratamiento resección quirúrgica; dejando solo 4 casos como irreseccables, siendo en todos los casos resecciones abiertas como gastrectomías parciales o intestinales (Huang *et al.*, 2017).

El objetivo de la cirugía es lograr la resección R0 en la mayor medida posible. No se recomienda la disección de los ganglios linfáticos excepto cuando se sospecha clínicamente de metástasis en los ganglios linfáticos; la mayoría de las metástasis de GIST son metástasis en el hígado o siembra peritoneal, y la metástasis en los ganglios linfáticos es extremadamente (Sanchez *et al.*, 2017).

El objetivo del seguimiento postoperatorio es la detección temprana y el manejo de la recurrencia. Debido a que los objetivos de la observación de seguimiento postoperatorio son la recurrencia local, la metástasis hepática y la diseminación peritoneal, se recomienda como método de examen de seguimiento la TC abdominal con contraste, que puede evaluarse suficientemente desde el diafragma hasta la región inguinal, según los japoneses. Con base en la clasificación de riesgo mencionada anteriormente, se recomiendan los siguientes intervalos de observación: los GIST con riesgos muy bajo, bajo y moderado se controlan mediante TC cada 6 meses a 1 año, y los GIST de alto riesgo y clínicamente malignos (aquellos con metástasis, lesión de la pseudocápsula, diseminación peritoneal o infiltración de otros órganos) son seguidos por TC cada 4 a 6 meses, el 88% de los pacientes estudiados tuvieron seguimiento semestral con estudios de extensión como endoscopia y en estadios avanzados con TAC simple (Medrano *et al.*, 2015).

Se desconoce la historia natural de los GIST. Estudios previos han demostrado que la tasa estimada de supervivencia libre de recurrencia a los 5 años después de la cirugía es del 59,9 %; se produjeron pocas recurrencias después de los primeros 10 años de seguimiento. La observación de seguimiento después de la cirugía se considera necesaria durante más de 10 años (Yi *et al.*, 2019).

8.- Conclusiones

- La tasa de supervivencia global es similar a la reportada en la literatura.
- La supervivencia se ve afectada solo al tamaño tumoral y al grupo de riesgo de progresión de la enfermedad, la cual es directamente proporcional.
- La tasa de supervivencia global a los 3, 5 y 10 años es de 83%, 81% y 51%.
- La media de supervivencia de los pacientes con GIST es de 139 meses.
- La mediana no fue posible calcularla debido al tamaño de la muestra y número de eventos ocurridos.
- La principal causa de muerte en el primer año de vida fueron las consecuencias secundarias a la resección quirúrgica.
- Los GIST fueron más frecuentes en la 7^a década de la vida con una media de 58 años, principalmente en estómago en la curvatura mayor donde principalmente ocurrió la muerte por GIST, siendo el tipo más frecuente el de alto riesgo.

9.- Limitantes del estudio

- Tamaño de la muestra: Se requiere para un análisis estadístico centrado en la supervivencia, una muestra lo suficientemente grande para asegurar la representatividad e identificar con mayor certeza el tiempo de supervivencia.
- Número de evento esperado: El análisis de supervivencia se centra principalmente en el suceso esperado a saber la muerte por GIST, para conocer la mediana de supervivencia se requiere un análisis de una población con mayor número de eventos ocurridos por GIST.

- La falta de datos o de datos confiables ya que no permitió obtener completar el tamaño de la muestra, así como el uso de términos ambiguos en los reportes clínico patológicos.
- Se requiere mayor cantidad de estudios con respecto al cálculo de sobrevida y estudios de riesgo de progresión posera imatinib.

Referencias Bibliográficas

1. Survival in advanced GIST has improved over time and correlates with increased access to post-imatinib tyrosine kinase inhibitors: results from Life Raft Group Registry Jerry W. Call1. Yu Wang;
2. González-Cámpora R, Ramos Asensio R, Vallejo-Benítez A, Marcilla-Plaza D, Biscuola M, Martínez-Marín V, et al. Tumores del estroma gastrointestinal: breve actualización y consenso de la SEAP-SEOM sobre diagnóstico patológico y molecular. *Rev Esp Patol* [Internet]. 2017;50(2):89–99. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2016.12.004>
3. Kramer K, Knippschild U, Mayer B, Bögelspacher K, Spatz H, Henne-Bruns D, et al. Impact of age and gender on tumor related prognosis in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *BMC Cancer* [Internet]. 2015;15(1):57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1054-y>
4. Michael J, Cavnar MD, Seier K, Msc C, Bs VP, Md DG, et al. Outcome of 1000 Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Treated by Surgery in the Pre and Post-imatinib Eras. 2019;XX(XX):1–11.
5. Chen M, Wang X, Wei R, Wang Z. The influence of marital status on the survival of patients with operable gastrointestinal stromal tumor: A SEER-based study. *Int J Health Plann Manage* [Internet]. 2019;34(1):e447–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hpm.2661>

6. Yin Z, Gao J, Liu W, Huang C, Shuai X, Wang G, et al. Clinicopathological and prognostic analysis of primary gastrointestinal stromal tumor presenting with gastrointestinal bleeding: A 10-year retrospective study. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2017;21(5):792–800. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-017-3385-2>

7. Martín-Lorenzo JG, Luís Aguayo-Albasini J, Antonio Torralba-Martínez J, Lirón-Ruiz R, Giménez-Bascuñana A, Miquel-Perelló J, et al. Tumores gástricos estromales. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento quirúrgico actual. Seguimiento de 18 pacientes tratados. *Cir Esp* [Internet]. 2006;79(1):22–7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0009-739x\(06\)70809-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-739x(06)70809-0)

8. Hidalgo JM, Muñoz Casares FC, Peña S, Torres A, Bru R, Delgado J, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): Factors predictive of survival after R0-cytoreduction. Córdoba, Spain;

9. Hidalgo JM, Muñoz Casares FC, Peña S, Torres A, Bru R, Delgado J, et al. Cillero General Surgery and Gastroenterology Department. University Hospital Reina Sofía. En: *Gastrointestinal stromal tumors (GIST): Factors predictive of survival after R0-cytoreduction*. Córdoba, Spain;

10. Lucena A, López R, Martínez G, Saavedra Z, Callejas G, Monedero C. GIST rectal sincrónico a adenocarcinoma de colon, una asociación inusual. *Cir Andal*. 2019;30(3):419–22.

11. Nidoni R, Halder PJ, Nikhil S, R S, Kumar V. Association of papillary thyroid carcinoma with GIST-a case series. *Indian J Surg Oncol* [Internet]. 2020;11(2):329–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13193-019-00959-w>

12. Soriano-Lorenzo J, Lima-Pérez M, Soriano-García J, Zaldívar-Blanco K, Fleites-Calvo V. Tumores del estroma gastrointestinal. *An Fac Med (Lima Peru: 1990)* [Internet]. 2019;80(2):214–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.802.16418>

13. Giuliano K, Nagarajan N, Canner J, Najafian A, Wolfgang C, Schneider E, et al. Gastric and small intestine gastrointestinal stromal tumors: Do outcomes differ?: *Gastrointestinal Stromal Tumor Outcomes*. *J Surg Oncol* [Internet]. 2017;115(3):351–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jso.24514>

14. Guller U, Tarantino I, Cerny T, Ulrich A, Schmieid BM, Warschkow R. Revisiting a dogma: similar survival of patients with small bowel and gastric GIST. A population-based propensity score SEER analysis. *Gastric Cancer* [Internet]. 2017;20(1):49–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-015-0571-3>

15. Hompland I, Bruland ØS, Hølmekbakk T, Poulsen JP, Stoldt S, Hall KS, et al. Prediction of long-term survival in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor: analysis of a large, single-institution cohort. *Acta Oncol* [Internet]. 2017;56(10):1317–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2017.1330555>

16. Inaba CS, Dosch A, Koh CY, Sujatha-Bhaskar S, Pejcinovska M, Smith BR, et al. Laparoscopic versus open resection of gastrointestinal stromal tumors: survival outcomes from the NCDB. *Surg Endosc* [Internet]. 2019;33(3):923–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-018-6393-8>

17. Ricardo Artigiani Netol , Angela Flavia Logulloll, João Norberto StávaleIII, Laércio Gomes Lourençol. Ki-67 expression score correlates to survival rate in gastrointestinal stromal tumors (GIST) Escore de expressão de Ki-67 correlaciona-se com taxa de sobrevida em tumores estromais gastrointestinais (GIST) Ricardo Artigiani Netol. João Norberto StávaleIII. 2012;27(5):315–8.

18. Li C, Su D, Xie C, Chen Q, Zhou J, Wu X. Lymphadenectomy is associated with poor survival in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Transl Med* [Internet]. 2019;7(20):558. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.09.60>

19. Liu Z, Wu S, Gou S, Li Y, Wu H, Li Y. A population-based study of the incidence and survival of anorectal gastrointestinal stromal tumor. *Med Sci Monit* [Internet]. 2019;25:5408–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.915967>

20. Liu X, Chu K-M. Molecular biomarkers for prognosis of gastrointestinal stromal tumor. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019;21(2):145–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-018-1914-4>

21. Yang DY, Wang X, Yuan WJ, Chen ZH. Metastatic pattern and prognosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): a SEER-based analysis. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019;21(12):1654–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-019-02094-y>

22. Pantaleo MA, Tarantino G, Agostinelli C, Urbini M, Nannini M, Saponara M, et al. Immune microenvironment profiling of gastrointestinal stromal tumors (GIST) shows gene expression patterns associated to immune checkpoint inhibitors response. *Oncoimmunology* [Internet]. 2019;8(9):e1617588. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2019.1617588>

23. Pandurengan RK, Dumont AG, Araujo DM, Ludwig JA, Ravi V, Patel S, et al. Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor. *Ann Oncol* [Internet]. 2010;21(10):2107–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq078>

24. 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* [Internet]. 2010;8(Suppl 2):S-1-S-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2010.0116>

25. Bischof DA, Kim Y, Behman R, Karanicolas PJ, Quereshy FA, Blazer DG 3rd, et al. A nomogram to predict disease-free survival after surgical resection of GIST. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2014;18(12):2123–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-014-2658-2>

26. Liu M, Song C, Zhang P, Fang Y, Han X, Li J, et al. A nomogram for predicting cancer-specific survival of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Med Sci Monit* [Internet]. 2020;26:e922378. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.922378>

27. Inga-Marie Schaefer, MD, Adrián Mariño-Enríquez, MD, PhD, and Jonathan A. Fletcher. What is New in Gastrointestinal Stromal Tumor? Inga-Marie Schaefer. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(5):259–67.

28. Gonçalves R, Linhares E, Albagli R, Valadão M, Vilhena B, Romano S, et al. Occurrence of other tumors in patients with GIST. *Surg Oncol* [Internet]. 2010;19(4):e140-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2010.06.004>

29. Güller U, Tarantino I, Cerny T, Schmied BM, Warschkow R. Population-based SEER trend analysis of overall and cancer-specific survival in 5138 patients with gastrointestinal stromal tumor. *BMC Cancer* [Internet]. 2015;15(1):557. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1554-9>

30. Seifert¹ AM, Zeng¹ S, Zhang¹ JQ, Kim¹ TS, Cohen¹ NA, Beckman¹ MJ, et al., editores. PD-1/PD-L1 blockade enhances T cell activity and antitumor efficacy of imatinib in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Re*. 2017;23(2):454–65.

31. Den Hollander D, Van der Graaf WTA, Desar IME, Le Cesne A. Predictive factors for toxicity and survival of second-line sunitinib in advanced gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Acta Oncol* [Internet]. 2019;58(11):1648–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2019.1637017>
32. Verweij J, Casali PG, Zalcborg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay J-Y, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2004;364(9440):1127–34. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17098-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17098-0)
33. Reichardt P. The story of imatinib in GIST - a journey through the development of a targeted therapy. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2016;41(7–8):472–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000487511>
34. Sineshaw HM, Jemal A, Lin CC, McGinnis LS, Ward EM. Contemporary patterns and survival outcome of adjuvant systemic therapy for localized gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2017;40(4):399–404. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/COC.000000000000175>
35. Rubin JL, Sanon M, Taylor DC, Coombs J, Bollu V, Sirulnik L. Epidemiology, survival, and costs of localized gastrointestinal stromal tumors. *Int J Gen Med* [Internet]. 2011;4:121–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S16090>

36. Pérez-González AF, González-Torres DM, Quiroz-Castro O, Cornelio-Rodríguez G. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) como causa de síndrome anémico. Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev An Radiol Méx [Internet]. 2019;17(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/arm.m18000027>

37. Fernández JÁ, Gómez-Ruiz ÁJ, Olivares V, Ferri B, Frutos MD, Soria T, et al. Clinical and pathological features of “small” GIST (≤ 2 cm). What is their prognostic value? Eur J Surg Oncol [Internet]. 2016;44(5):580–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.01.087>

38. 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 [Internet]. 2000;231(1):51–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00000658-200001000-00008>

39. Miki MD, Kurokawa Y, Motohiro Hirao MD, Kazumasa Fujitani MD, Iwasa Y, Masayuki MD. Survival Analysis of Patients With Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumors Yuichiro. J Clin Gastroenterol. 2010;44(2).

40. Donis JH. Tipos de diseños de los estudios clínicos y epidemiológicos. Avances en Biomedicina [Internet]. 2013;2(2):76–99. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331327989005>

41. Yi M, Xia L, Zhou Y, Wu X, Zhuang W, Chen Y, et al. Prognostic value of tumor necrosis in gastrointestinal stromal tumor: A meta-analysis: A meta-analysis.

Medicine (Baltimore) [Internet]. 2019;98(17):e15338. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015338>

42. Wada R, Arai H, Kure S, Peng W-X, Naito Z. “Wild type” GIST: Clinicopathological features and clinical practice: Wild type GIST. *Pathol Int* [Internet]. 2016;66(8):431–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/pin.12431>

43. Medrano Guzmán R, Meza Bautista NK, Rodríguez Silverio J, González Ávila G. Factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en tumores del estroma gastrointestinal. Experiencia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Gac mex oncol* [Internet]. 2015;14(5):259–67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.11.002>

44. Liu Z, Wu S, Gou S, Li Y, Wu H, Li Y. A population-based study of the incidence and survival of anorectal gastrointestinal stromal tumor. *Med Sci Monit* [Internet]. 2019;25:5408–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.915967>

45. Sánchez Hidalgo JM, Muñoz Casares FC, Rufián Peña S, Naranjo Torres A, Ciria Bru R, Briceño Delgado J, et al. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): factores pronósticos de supervivencia tras citorreducción R0. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2007;99(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/s1130-01082007001200005>

46. Bischof DA, Kim Y, Dodson R, Jimenez MC, Behman R, Cocieru A, et al. Conditional disease-free survival after surgical resection of gastrointestinal stromal tumors: a multi-institutional analysis of 502 patients: A multi-institutional analysis of 502 patients. *JAMA Surg* [Internet]. 2015;150(4):299–306. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2014.2881>
47. Xu, S. J., Zhang, S. Y., Dong, L. Y., Lin, G. S., & Zhou, Y. J. (2021). Dynamic survival analysis of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a 10-year follow-up based on conditional survival. *BMC cancer*, 21(1), 1170. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08828-y>
48. Bejarano Glez-Serna Daniel, González Benjumea Paz, Rodríguez Padilla Ángela del Rocío, Balongo García Rafael. TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL: REVISIÓN DE NUESTRA EXPERIENCIA. *Rev Chil Cir* [Internet]. 2015 Ago [citado 2022 Sep 10]; 67(4): 386-392.
49. Joensuu, H., Eriksson, M., Sundby Hall, K., Reichardt, A., Hermes, B., Schütte, J., Cameron, S., Hohenberger, P., Jost, P. J., Al-Batran, S. E., Lindner, L. H., Bauer, S., Wardelmann, E., Nilsson, B., Kallio, R., Jaakkola, P., Junnila, J., Alvegård, T., & Reichardt, P. (2020). Survival Outcomes Associated With 3 Years vs 1 Year of Adjuvant Imatinib for Patients With High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumors: An Analysis of a Randomized Clinical Trial After 10-Year Follow-up. *JAMA oncology*, 6(8), 1241–1246. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2091>
50. Huang, J.-L., Zheng, Z.-H., Wei, H.-B., Chen, T.-F., Liu, J.-P., Huang, Y., ... Fang, J.-F. (2017). *Endoscopy-Assisted Laparoscopic Resections for Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: A Retrospective Study. Journal of*

Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 27(2), 110–114.
doi:10.1089/lap.2016.0068

51. Akahoshi, K., Oya, M., Koga, T., & Shiratsuchi, Y. (2018). Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World journal of gastroenterology*, 24(26), 2806–2817.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2806>