

11201

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**PETRÓLEOS MEXICANOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**ESTUDIO MORFOLOGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO DE TUMORES DEL  
ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST),  
REVISIÓN DE CASOS EN EL H.C.S.A.E. PEMEX, 1984-2004**

**TESIS QUE EN CUMPLIMIENTO PARCIAL  
PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO  
ESPECIALISTA EN  
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTA:**

**DRA. VERÓNICA BAUTISTA PIÑA**

**TUTOR DE TESIS: DRA. MA. IRENE RIVERA SALGADO  
ASESOR DE TESIS: DRA. ROSA MA. VICUÑA GONZÁLEZ**

**MÉXICO, D.F.**

**SEPTIEMBRE 2004.**



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.

**DR. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA**  
Director  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA**  
Jefe del Departamento de Enseñanza e  
Investigación  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos

**DR. PEDRO MARIO PASQUEL GARCÍA VELARDE**  
Profesor Titular de la Especialidad de  
Anatomía Patológica  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos

**DRA. MA. IRENE RIVERA SALGADO**  
Tutor de Tesis  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos

**DRA. ROSA MA. VICUÑA GONZÁLEZ**  
Asesor de Tesis  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos



## **AGRADECIMIENTOS**

A MIS PADRES por ser el mejor ejemplo de superación y responsabilidad, pero sobre todo por inculcarme los valores que me han permitido llegar hasta aquí.

A MIS PROFESORES: Dra. Carmen Berumen, Dr. Valentín González, Dr. Pedro Pasquel, Dra. Irene Rivera, Dra. Rosita Vicuña. Por brindarnos las herramientas necesarias para ejercer nuestra profesión de forma digna, además de la confianza y el apoyo recibidos en estos años.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS RESIDENTES: Erick, Axel, Jorge, Ana, Gonzalo, Peter y Yanet; por darme la oportunidad de conocer el excelente ser humano que representa cada uno de ustedes, por todos los momentos buenos y malos que compartimos y que dejan una huella imborrable.

A MIS COMPAÑEROS DEL SERVICIO: Angy, Conchita, Eli, Gabriel, Isabel, Juan y Lalo; por ser parte importante y gran apoyo en el desarrollo de nuestras actividades, pero principalmente por su amistad y cariño.

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**JEFATURA DE INVESTIGACIÓN**

TESIS

PRESENTA LA **DRA. VERÓNICA BAUTISTA PIÑA**, MÉDICO RESIDENTE DEL 3er. AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PETRÓLEOS MEXICANOS.

AUTORES:

Dra. Verónica Bautista Piña, Médico Residente

Dra. Ma. Irene Rivera Salgado, Jefe del Departamento de Anatomía Patológica

Dra. Rosa María Vicuña González, Médico Adscrito al Servicio de Anatomía Patológica

**TÍTULO: ESTUDIO MORFOLOGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO DE TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST), REVISIÓN DE CASOS EN EL H.C.S.A.E. PEMEX, 1984-2004.**

**ESTUDIO MORFOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO DE TUMORES DEL  
ESTROMA GASTROINTESTINAL. REVISIÓN DE CASOS EN EL H.C.S.A.E.  
PEMEX, 1984-2004**

I. ANTECEDENTES .....	1
I.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS .....	1
I.2. ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS.....	2
I.3. LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST).....	2
I.4. HISTOLOGÍA DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST).....	3
I.5. CUADRO CLÍNICO DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL .....	4
I.6. DIAGNÓSTICO DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST).....	5
I.7. INMUNOHISTOQUÍMICA.....	6
I.8. PRONOSTICO.....	7
I.9. TRATAMIENTO .....	8
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	10
III. JUSTIFICACION.....	12
IV. OBJETIVOS .....	13
V. HIPÓTESIS .....	14
VI.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	15
VI.2 LÍMITE TEMPORO-ESPACIAL .....	15
VI.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	15
A). CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	15
B). CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	16
C). CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	16
VI.4 UNIVERSO.....	16
VI.5 VARIABLES DE ESTUDIO.....	16
VI.6 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	17
VI.7 DISEÑO ESTADÍSTICO.....	17
VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
VIII. RESULTADOS .....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
IX. DISCUSIÓN.....	27
X. CONCLUSIONES.....	29
XI. SUGERENCIAS .....	31
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
XIII. ÍNDICE DE CUADROS Y FIGURAS.....	34
XIV. ANEXOS .....	36

## I. ANTECEDENTES

### I.1. Antecedentes históricos

Los tumores originados de componentes mesenquimales del tracto gastrointestinal han sido identificados y clasificados desde hace 50 ó 60 años, siendo objeto de múltiples y detalladas revisiones.

En 1940 Stout y cols.<sup>1</sup> describieron un grupo de tumores gastrointestinales a los que denominaron neoplasias de músculo liso (“leiomioma”, “leiomiosarcoma”, “leiomioblastoma” y “leiomioma bizarro”), término usado hasta finales de 1960 cuando la aplicación de la microscopía electrónica en el estudio de tumores humanos demostró que solo algunos de ellos mostraban evidencia ultraestructural de diferenciación hacia músculo liso.

A principios de los años 80, con la introducción de la inmunohistoquímica, se observó que varias de estas lesiones carecían de diferenciación hacia músculo liso y esto llevó a Mazur y Clark<sup>2</sup>, en 1983, a introducir el nombre genérico de “tumores estromales”.

A principio de 1990 empezó a haber confusión acerca de la diferenciación celular (histogénesis) de dichas neoplasias, se vio que algunas tenían diferenciación realmente miógena (músculo liso), otras de tipo neural, otras parecían tener un patrón de diferenciación bidireccional y en otros casos un patrón “null”.

## **I.2. Antecedentes epidemiológicos**

En Estados Unidos la incidencia exacta de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) es desconocida, esto debido a que hasta hace poco tiempo muchos de estos casos eran considerados neoplasias benignas o leiomiomas.

El rango de edad al momento del diagnóstico va de los 40 a los 50 años (media de 58) y la incidencia es ligeramente mayor en hombres que en mujeres. En diferentes series revisadas, la edad de presentación varía entre 15 a 88 años con una media de 62<sup>6,7,8</sup>.

En México se desconoce la incidencia y la prevalencia de este tipo de tumores.

## **I.3. Localización anatómica de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)**

Los tumores estromales se pueden originar de cualquier lugar del tracto gastrointestinal, desde el esófago hasta el recto<sup>6,7</sup>; sin embargo, en años recientes se ha visto que lesiones idénticas se pueden presentar en localizaciones extra intestinales tal como mesenterio y peritoneo<sup>12</sup>, la demostración de la expresión de c-KIT en estas lesiones ha ayudado a comprobar su existencia, particularmente en sitios como vejiga y vesícula biliar. La distribución de las lesiones es como sigue: 50-60% se originan en estómago, 20-30% en intestino delgado, 10% en intestino grueso y un 5% en el resto de la cavidad abdominal.



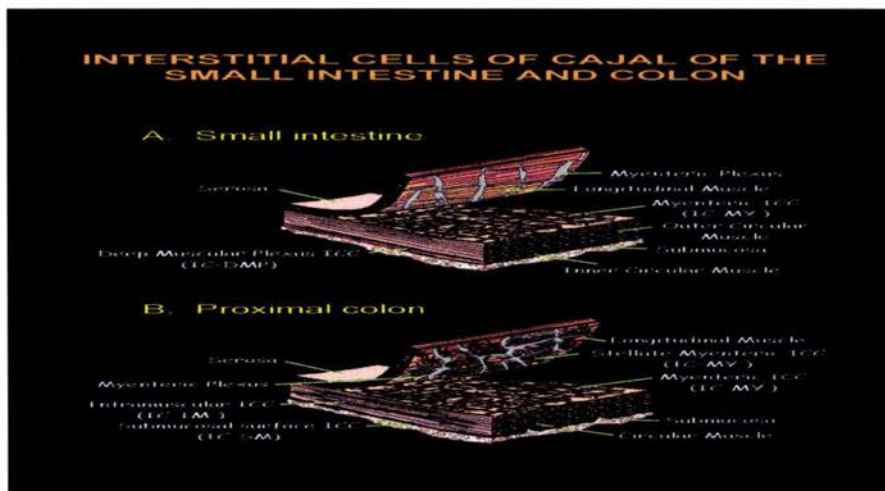
#### I.4. Histología de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son un grupo heterogéneo de neoplasias mesenquimales que se originan del tracto gastrointestinal. Hay evidencias recientes de que las células de las que se originan estos tumores tienen características compatibles con las células intersticiales de Cajal<sup>3</sup>.

Las células intersticiales de Cajal fueron descritas originalmente en el intestino hace más de 100 años y se denominaron "neuronas intersticiales"<sup>4</sup>, posteriormente se pensó que eran células similares a los fibroblastos o a células de músculo liso; actualmente se sabe que corresponden a un tipo celular diferente a los ya conocidos, que se disponen en el tracto gastrointestinal situadas entre la innervación autonómica intestinal y las fibras musculares lisas, desde el segmento inferior del esófago hasta el ano.

La figura 1 muestra la localización exacta de las células de Cajal:

Figura 1:



Estas células forman una parte importante de la fisiología de las funciones motoras intestinales actuando como células marcapaso, controladoras de la peristalsis, contracción muscular y posiblemente como mediadores de neurotransmisión.

Estudios recientes han demostrado que la población de células de Cajal expresan el protooncogen c-kit, actualmente se utiliza un marcador de inmunohistoquímica (CD117)<sup>5</sup> para distinguir los GIST de los tumores de células ahusadas no-GIST. Así mismo se sabe que las mutaciones en el gen KIT llevan a la sobreexpresión de la proteína KIT tirosincinasa, la actividad de ésta última parece favorecer el crecimiento de dichas neoplasias.

Se ha demostrado también, que la actuación del KIT es un evento patogénico clave en la mayoría de los GIST y que generalmente resultan de mutaciones puntuales oncogénicas las cuales pueden incluir dominios citoplasmáticos o extracelulares del receptor. Las mutaciones oncogénicas estimulan al receptor KIT a fosforilar varias proteínas del sustrato, lo que dan lugar a la activación de la cascada de transducción de señal, lo cual regula los mecanismos de proliferación celular, apoptosis, quimiotaxis y adhesión.

### **I.5. Cuadro clínico de los tumores del estroma gastrointestinal**

La presentación clínica es variable, algunas son lesiones silentes hasta que alcanzan un gran tamaño y entonces provocan dolor abdominal o masa palpable; más del 25% se presentan con hemorragia.

La mayoría de los casos (62.6%) que se han reportado, han sido asintomáticos y los tumores fueron identificados de manera incidental por medio de endoscopia. Hasta el momento no se han identificado factores de riesgo para la aparición de estas neoplasias.

#### **I.6. Diagnóstico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)**

El diagnóstico de los GIST se sospecha con frecuencia histológicamente, debido a que la mayoría de los casos tienen una apariencia que se incluye dentro de los siguientes patrones<sup>9</sup>:

- a) Tipo células ahusadas (70%): compuestas por células eosinófilas dispuestas en fascículos. Los núcleos son uniformes, ovoides, algunos con cromatina vesicular, la hemorragia es un componente común en este tipo de lesiones.
- b) Tipo epiteliode (20%): compuestas de células redondas con citoplasma claro o eosinófilo, núcleos uniformes redondos a ovoides, con cromatina vesicular.
- c) Tipo mixto (10-20%): muestran una transición entre las células ahusadas y las epiteliodes o pueden tener una forma "intermedia" llevando a una apariencia citológica ovoide.

Las lesiones epiteliodes se presentan más frecuentemente en estómago<sup>10,11</sup>, mientras que las de células ahusadas son más frecuentes en intestino delgado mostrando una apariencia "organoide" tipo paraganglioma.

## I.7. Inmunohistoquímica

Alrededor del 60 al 70% de los GIST muestran positividad para KIT (CD117)<sup>1,9</sup> en el citoplasma de las células neoplásicas, es importante también mencionar que se puede presentar un patrón difuso de tinción lo cual se ha relacionado con los diferentes tipos de mutación KIT.

**Cuadro 1:** Positividad para los tumores del estroma gastrointestinal

	KIT (CD117)	CD34	AML	DESMINA	S-100
GIST	+	+ (60-70%)	+ (30-40%)	Muy raro	5% +
Tumor de músculo liso	-	+ (10%-15%)	+	+	Raro
Schwannoma	-	+	-	-	+
Fibromatosis	*	Raro	+	Algunas células	-

AML: Actina de músculo liso

\* La mayoría de los autores reportan que es negativo, aunque todavía permanece en discusión.

Con estos resultados la mayoría de los autores proponen que el término de GIST debe aplicarse únicamente a tumores que sean CD117+ con excepción de los siguientes casos<sup>1</sup>:

- 1) Tumores con morfología típica de GIST pero que inmunohistoquímicamente sean inactivos, ya sea por el tipo de fijación o por alguna falla en la técnica de inclusión.
- 2) Tumores que hayan recibido tratamiento previamente.

- 3) Tumores que carezcan de expresión del KIT o sobreexpresión del mismo y en cuyo caso el diagnóstico adecuado es de "neoplasias estromales compatibles con GIST".

### 1.8. Pronóstico

Los criterios para distinguir los tumores benignos de los malignos o por lo menos para identificar aquellos que tienen potencial para metastatizar han sido discutidos durante mucho tiempo. De hecho aunque los parámetros utilizados han mostrado una asociación estadística importante con el comportamiento clínico de estas neoplasias, no siempre sucede así y muchos autores las han denominado como lesiones de "potencial maligno incierto" por lo cual se sugiere que todos los pacientes deben seguirse por tiempo indefinido.

Los parámetros tomados en cuenta para el pronóstico se muestran en el siguiente cuadro<sup>13</sup>:

**Cuadro 2:** Parámetros para el pronóstico de los GIST

Tamaño	Mitosis*	
Muy bajo riesgo	<2 cm	<5/50 HPF
Bajo riesgo	2-5 cm	<5/50 HPF
Riesgo intermedio	< 5 cm	6-10/50 HPF
	5-10 cm	<5/50 HPF
Alto riesgo	>5 cm	>5/50 HPF
	>10 cm	Cualquier cantidad
	Cualquier tamaño	>10/50 HPF

\* HPF: Campos de alto poder

Otros parámetros adversos mencionados en la literatura, aunque no usados por todos los autores son:

- Metástasis hepáticas o peritoneales.
- La invasión a la mucosa se identifica como un parámetro adverso en tres series de GIST localizados en el intestino delgado y grueso.
- Ruptura antes o durante la resección quirúrgica del tumor.

### **I.9. Tratamiento<sup>14</sup>**

- Cirugía: Es el tratamiento de elección de los GIST. Se considera que una resección limitada del sitio en el cual se encuentran brinda buenos resultados y la resección amplia no ha probado proporcionar un beneficio mayor.
- Radioterapia: Está limitada por su potencial tóxico a las estructuras vecinas, especialmente en el intestino, ya que aquellos pacientes con ruptura tumoral o nódulos peritoneales multifocales al tiempo de la resección se han tratado con radioterapia adyuvante sin beneficios demostrables.
- Quimioterapia: Es difícil determinar la respuesta a los agentes convencionales, pero parece ser que es muy baja (-10%).
- STI-571: después de que se propuso que los GIST presentan mutaciones en el protooncogen c-kit (localizadas en el exón 11) se desarrolló un medicamento conocido como STI-571 que tiene como función inhibir o bloquear la actividad enzimática asociada con la tirosinasa, lo cual

conlleva a detener el crecimiento tumoral y la apoptosis eventual. Este medicamento es lo último en el tratamiento de estas neoplasias y parece estar dando buenos resultados.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta hace unos años los tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal se incluían solo dentro de un grupo de neoplasias con características morfológicas similares; sin embargo, a pesar de las similitudes histológicas tienen un comportamiento clínico, un pronóstico y tratamiento diferentes.

Los tumores del estroma gastrointestinal conocidos actualmente como GIST, anteriormente eran denominados neoplasias benignas o leiomiomas y actualmente no se conoce con exactitud su frecuencia, tanto a nivel nacional como hospitalario.

La utilización de diversas técnicas de diagnóstico ha impedido su diferenciación de otros tumores morfológicamente similares, pero que cuentan con un tratamiento y pronóstico diferentes. La inmunohistoquímica es el método de elección con una especificidad y sensibilidad adecuadas para realizar el diagnóstico confirmatorio de los tumores del estroma gastrointestinal.



El presente estudio pretende por lo tanto, responder a la siguiente pregunta de investigación:

***¿Cuál es la frecuencia de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), mediante el diagnóstico inmunohistoquímico en el Hospital central Sur de Alta Especialidad de PEMEX durante el periodo de 1984 al 2004?***

### III. JUSTIFICACIÓN

Conocer la frecuencia hospitalaria de un padecimiento, como los tumores del estroma gastrointestinal, permitirá reconocer la importancia en la utilización de las técnicas adecuadas de diagnóstico.

Con el avance en las técnicas de inmunohistoquímica ha sido posible reconocer el grupo de tumores del estroma gastrointestinal, que aunque aparentemente no se presentan con frecuencia en nuestra población, es importante establecer los parámetros necesarios para su diagnóstico.

Los tumores del estroma gastrointestinal, si son detectados de forma oportuna a través de las técnicas adecuadas, brinda la posibilidad de un tratamiento adecuado que permita una evolución más favorable de los pacientes.

#### **IV. OBJETIVOS**

1. Conocer la frecuencia real de tumores estromales en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX.
2. Evaluar los criterios histopatológicos para el diagnóstico de los GIST y diferenciarlos de otros tumores mesenquimales.
3. Aplicar técnicas de inmunohistoquímica que confirmen el diagnóstico de las lesiones antes mencionadas.

## **V. HIPÓTESIS**

La positividad para CD117 (c-kit) es el único criterio fidedigno para el diagnóstico diferencial entre las diferentes neoplasias que se incluyen en éste grupo y concretamente para el diagnóstico de tumores estromales.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **VI.1 Tipo y diseño de estudio**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, a través de la revisión de una serie de casos de los tumores estromales del hospital.

### **VI.2 Límite temporo-espacial**

La revisión de los casos que de los tumores estromales se realizó en el H.C.S.A.E de PEMEX, a partir del 15 de mayo a junio del 2004.

La presente revisión de casos de tumores estromales se realizó en una corte de 20 años que incluyó el periodo de 1984 a junio del 2004.

El estudio se realizará en el hospital durante el periodo comprendido del mes de abril al mes de agosto del 2004.

### **VI.3 Criterios de selección**

#### **A). Criterios de inclusión**

- Todos los casos de estudios quirúrgicos que cuenten con los diagnósticos histológicos finales de leiomioma, leiomioblastoma, leiomiosarcoma y tumor estromal.

- Todos los casos que cuenten con bloques de parafina y/o laminillas con las siguientes tinciones: H-E, CD117, CD34, AMS, desmina y proteína S-100.

#### B). Criterios de exclusión

- Aquéllos casos que no cuenten con alguna de las tinciones antes descritas o con el bloque de parafina para realizarlas.

#### C). Criterios de eliminación

- Casos que no cuenten con bloques de parafina ni laminillas de revisión.

### **VI.4. Universo**

Se tomaron como universo todos los estudios quirúrgicos de las biopsias de tracto gastrointestinal con los diagnósticos histológicos finales de leiomioma, leiomioblastoma, leiomiosarcoma y tumor estromal; comprendidos en el periodo de 1984 a junio del 2004.

### **VI.5 Variables de estudio**

1. Número de quirúrgico
2. Nombre
3. Ficha
4. Edad
5. Sexo
6. Sitio de la biopsia

## 7. Diagnóstico histopatológico emitido

### **Operacionalización de variables: Ver anexo**

#### **VI.6 Instrumento de recolección de la información**

Se tomaron como fuentes de información las siguientes:

- Libros del archivo de Anatomía patológica
- Biopsias del tracto gastrointestinal
- Bloques de parafina
- Tinciones de histoquímica: Hematoxilina-Eosina
- Tinciones de inmunohistoquímica: CD117, CD34, S-100, actina de músculo liso (AML) y desmina.

#### **VI.7 Diseño estadístico**

- Se recopilaron de los libros del archivo de Anatomía Patológica los casos de biopsias del tracto gastrointestinal en un periodo de 20 años comprendido entre el año de 1984 al 2004. De todos los tumores del tracto gastrointestinal se seleccionaron aquellos que contaban con los diagnósticos histológicos de leiomioma, leiomioblastoma, leiomiosarcoma y tumor estromal.
- Posteriormente se procedió a la revisión de las laminillas con tinción de H-E por parte del médico anatomopatólogo y el residente, seleccionando los

bloques de parafina de los cortes adecuados para la realización de las reacciones de inmunohistoquímica por el técnico de laboratorio.

- Una vez hecho lo anterior se revisaron los resultados, separando los casos que fueron positivos para CD117.

Las variables de estudio se recolectaron en un formato y posteriormente los datos fueron capturados en una base de datos de Excel, en donde se realizó un análisis descriptivo de la morfología, el sitio y el tipo de los tumores estudiados. Se calcularon el promedio y rango de las variables edad y tamaño del tumor.

Las variables tabuladas fueron las siguientes:

1. Número y porcentaje de los tumores de acuerdo al sexo
2. Número y porcentaje de los tumores de acuerdo al sitio
3. Número y porcentaje de los tumores de acuerdo al tamaño
4. Número y porcentaje de los tumores de acuerdo a la forma
5. Número y porcentaje de los tumores de acuerdo al tipo histológico
6. Número y porcentaje de los tumores de acuerdo al pronóstico

A continuación se muestra un cuadro en donde se resume la información recabada de nuestro grupo de estudio.



**Cuadro 3.**

Edad	Sexo	Sitio	Tamaño	# Mitosis**	Forma	Tipo Histológico	Inmunohistoquímica					Riesgo
							CD117	CD34	AML	Desmina	S100	
37	M	Duodeno	5.4 cm	3	Polipoide	Fusiforme	+	+	-	-	-	Intermedio
63	F	Estómago	4 cm	2	Nodular	Mixto	+	+	-	-	-	Bajo
67	F	Ileon	8 cm	1	Nodular	Fusiforme	+	+	-	-	-	Intermedio
60	M	Ileon	3 cm	0	Nodular	Fusiforme	+	+	-	-	-	Bajo
29	M	Ileon	9.4 cm	2	Polipoide	Epiteliode	+	+	-	-	-	Intermedio
31	F	Duodeno	5 cm	0	Nodular	Fusiforme	+	+	-	-	-	Bajo
44	F	Estómago	8 cm	1	Nodular	Fusiforme	+	+	-	-	-	Intermedio
86	F	Estómago	1.5 cm	1	Nodular	Fusiforme	+	-	-	-	-	Muy bajo
73	F	Estómago	4 cm	4	Multinodular	Epiteliode	+	+	-	-	-	Bajo
74	F	Yeyuno	1.5 cm	0	Nodular	Fusiforme	+	+	-	-	-	Muy bajo
67	M	Estómago	15 cm	1	Nodular	Fusiforme	+	-	-	-	-	Alto
94	F	Estómago	9.5 cm	2	Quística	Epiteliode	+	+	-	-	-	Intermedio
64	M	Estómago	6 cm	0	Nodular	Fusiforme	-	-	-	-	-	Intermedio
58	F	Ileon	6.2 cm	1	Nodular	Fusiforme	+	+	-	-	-	Intermedio
43	F	Duodeno	1 cm	0	Polipoide	Fusiforme	+	+	-	-	-	Bajo

## **VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

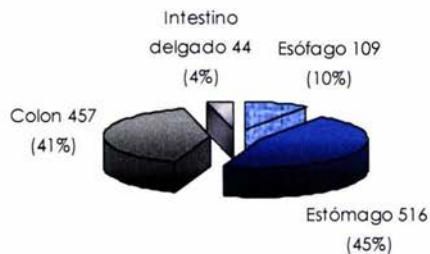
El presente estudio es un estudio observacional, por lo tanto, no representó ningún riesgo para la población; ya que al realizar la revisión de los casos en el archivo de anatomía patológica, no se interfirió de ninguna manera en la privacidad ni la confidencialidad de los mismos. Contando además con la autorización del las autoridades hospitalarias para su elaboración.

## VIII. RESULTADOS

Se revisaron un total de 1126 registros histopatológicos correspondientes a neoplasias del tracto gastrointestinal de los cuales el 45.8% (516) fueron de estómago, el 40.6% (457) de colon, el 9.7% (109) de esófago y el 4% (44) de intestino delgado.

**Figura 2.**

**Tumores de Tubo Digestivo en el periodo 1984-2004**

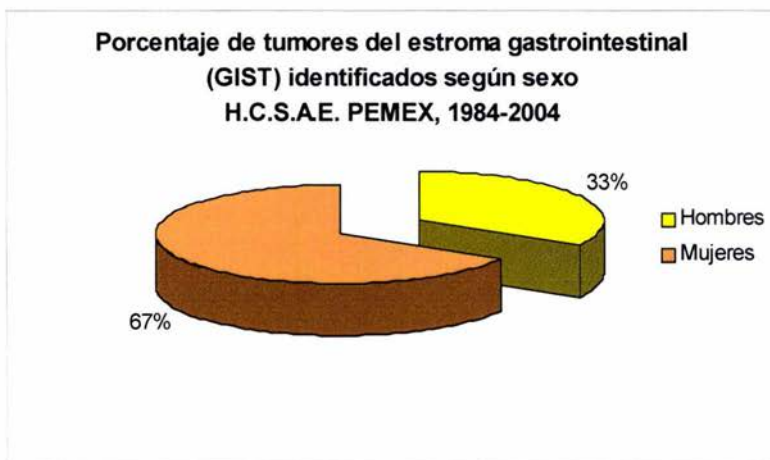


Del total de registros histopatológicos revisados sólo 26 casos, es decir, el 2.3% fueron incluidos en el grupo de estudio, por presentar los diagnósticos histológicos finales de leiomioma, leiomioblastoma, leiomiosarcoma y tumor estromal; de estos 26, 15 fueron identificados a través del estudio de inmunohistoquímica (CD117) con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal o GIST. Lo anterior corresponde al 1.33% del número total de neoplasias del tracto gastrointestinal.

Los 11 casos restantes coincidieron con su diagnóstico original después de haber sido marcados inmunohistoquímicamente.

La siguiente figura muestra el porcentaje de los casos identificados de acuerdo al sexo; de los 15 casos la mayoría, 67% (10) eran mujeres y el 33% (5) hombres.

**Figura 3**

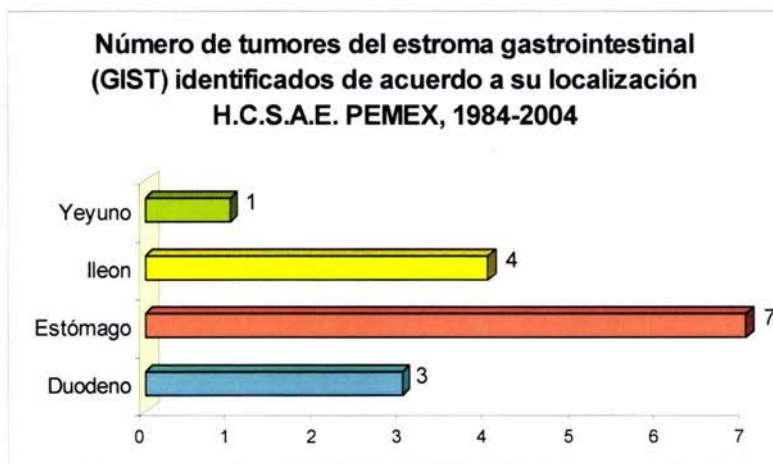


En lo que se refiere a la edad los casos estudiados se presentaron en un rango de edad de 29 años y máximo de 94 años, con un promedio de 59 años y una mediana de 63 años.

La localización del tumor es variable, de los 15 casos, siete se presentaron en el estómago (46.6%), el resto se presentaron en intestino delgado distribuidos de la siguiente manera: cuatro en el íleon, tres en el duodeno y sólo uno en el yeyuno.

La figura 4, presenta el número de los GIST, de acuerdo a su localización.

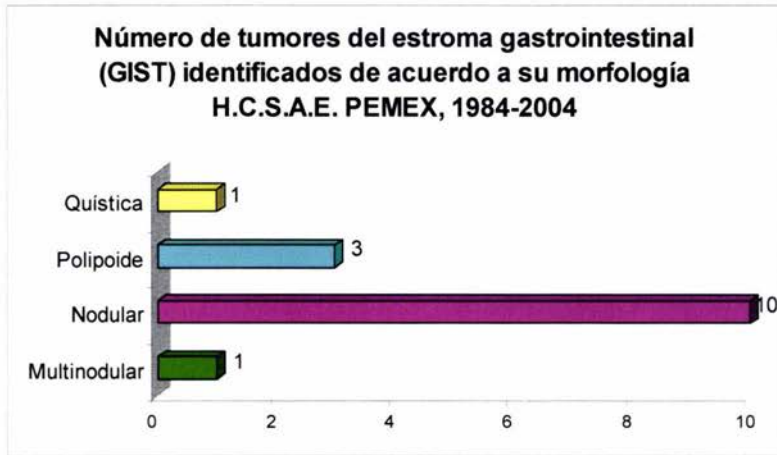
**Figura 4**



En cuanto al tamaño de los tumores que fueron diagnosticados como tumores del estroma gastrointestinal (GIST), el rango del tamaño varió de sólo un cm hasta 9.5 cm de diámetro. El tamaño promedio considerando los 15 casos fue de 6 cm y la mediana de 5 cm.

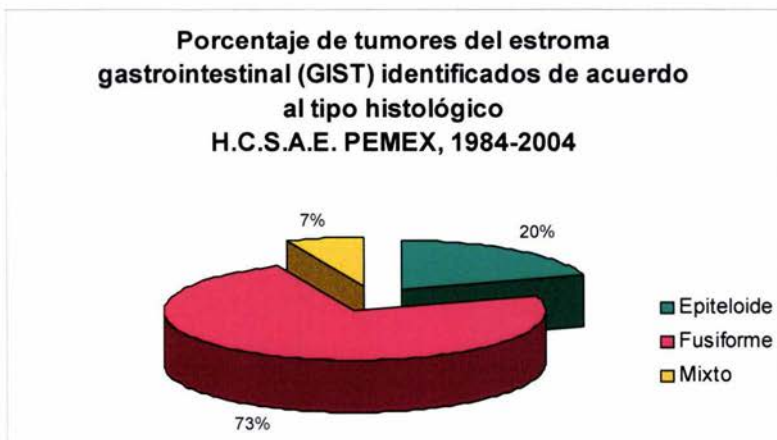
La morfología de los tumores del estroma gastrointestinal puede ser muy diversa, sin embargo la nodular es la más frecuente, pues de los 15 casos, el 67% (10) correspondían a ésta variedad, seguidos de la forma polipoide que se presentaron en un 20% (3), la forma quística y multinodular se presentaron con un caso respectivamente.

**Figura 6:**



El tipo histológico de los tumores es otra característica de los mismos, el mayor porcentaje de los casos estudiados perteneció al grupo de los tumores fusiformes con el 73% (11), seguidos de los tumores epitelioides con el 20%(3) y por último los mixtos con sólo un caso; como se puede mostrar en la figura número 7.

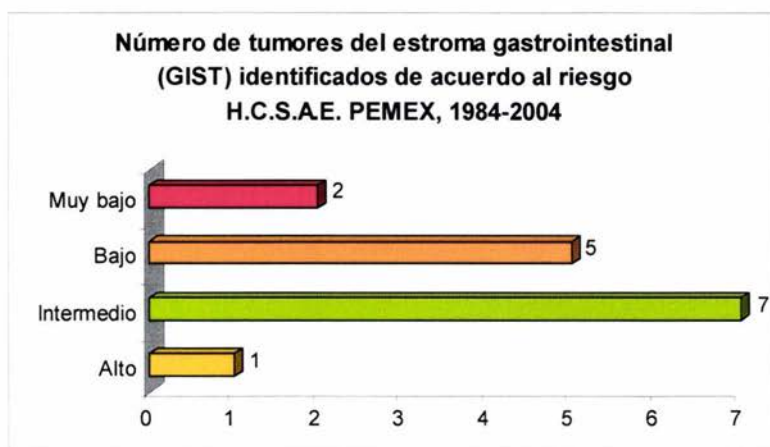
**Figura 7:**



Se realizó una clasificación de los casos estudiados de acuerdo al riesgo que presentaban identificándose lo siguiente: el mayor porcentaje fue de tumores de riesgo intermedio con un 47% (7), seguidos de los tumores de riesgo bajo con un 33% (5), los de riesgo muy bajo con el 13% y solo un caso clasificado con riesgo alto que corresponde a un 7% del total de casos.

En la siguiente figura se muestran los casos de acuerdo al riesgo.

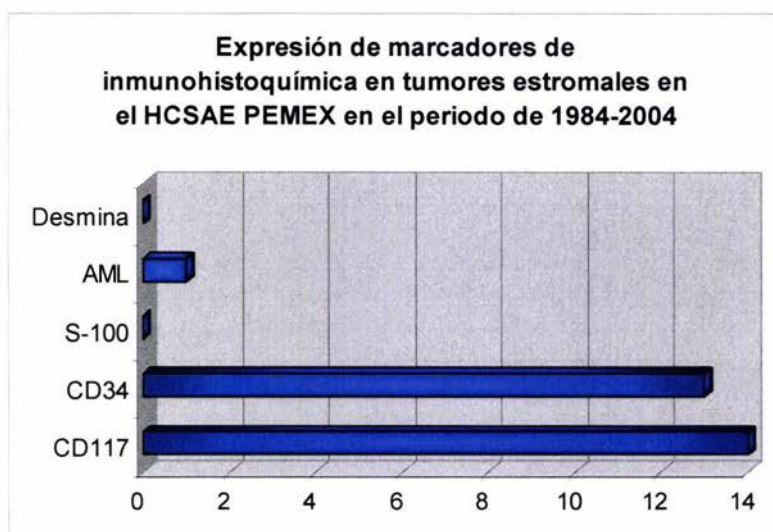
**Figura 9:**



En cuanto a los resultados de inmunohistoquímica observamos que 14 de los casos fueron positivos al CD117 (93.3%), 13 casos expresaron además CD34 (86.6%) y en un solo caso (6.6%) también hubo positividad para la actina de

músculo liso. Ninguno de los tumores fue positivo a desmina y S-100. Uno de los casos fue negativo a todos los marcadores.

**Figura 10**



Todos los casos fueron tratados con resección quirúrgica.



## IX. DISCUSIÓN

Aunque no se cuenta con la frecuencia exacta de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), sabemos que en general son lesiones poco frecuentes; en el caso de nuestra población corresponden al 1.33% del total de las neoplasias del tracto digestivo.

A pesar de que en las series publicadas éstas lesiones son ligeramente más frecuentes en hombres, en éste hospital sucede lo contrario, obteniendo una relación hombre-mujer de 2:1.

Con respecto a la edad, tipo histológico y localización más frecuentes, podemos decir que es semejante a lo presentado en otras series.

La dificultad en el diagnóstico histológico radicó en que muchas de las lesiones presentaban variabilidad en su diferenciación, en nuestro caso la mayoría parecía tener su origen en músculo liso e incluso uno de ellos simulaba ser de tejido neural; de ahí que se hayan reportado previamente como leiomiomas o leiomiosarcomas, en una época en la que no se contaba con la inmunohistoquímica necesaria para diferenciarlos de otro tipo de neoplasias. Aunque de acuerdo a nuestros resultados todas fueron lesiones bien delimitadas que no infiltraban estructuras vecinas e histológicamente no presentaban atipia, lo cual puede ayudar a hacer la distinción con lesiones malignas.

Los resultados de los marcadores de inmunohistoquímica fueron como se esperaba, excepto un caso que no expresó ninguno de ellos; cabe mencionar

que ese paciente fue tratado fuera del hospital y solo se recibieron bloques de parafina y aunque la imagen histológica y la clínica cumplía con todos los parámetros para hacer el diagnóstico, también se observaron áreas con artificios por procesamiento inadecuado del tejido, a esto le atribuimos la falta de inmunorreactividad de acuerdo a lo revisado en la literatura<sup>2</sup>.

En cuanto al pronóstico de estos pacientes predominaron los de riesgo intermedio y uno solo fue de alto riesgo. Aunque no fue posible tener acceso a todos los expedientes clínicos, sabemos que once de ellos sobreviven incluyendo ese último.

## X. CONCLUSIONES

1. El CD117 ó c-kit es un marcador de inmunohistoquímica muy útil y accesible para el diagnóstico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), sin embargo, no debe considerarse como el único parámetro diagnóstico ya que hay datos clínicos e histológicos que nos deben orientar; sobre todo en la época actual en donde el estudio de estas lesiones ha avanzado y despertado gran interés.
2. El riesgo de malignidad y mal pronóstico aún no está bien establecido, aunque hay autores que sugieren que el número de mitosis y el tamaño tumoral son útiles para cuantificarlo, se ha visto que esto es muy relativo; de hecho uno de los pacientes que en nuestro estudio se clasificó como de alto riesgo aún vive. Por lo tanto se debe de hacer un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para determinar con exactitud si lo que se ha publicado hasta el momento es adecuado o se tienen que valorar otros parámetros. Principalmente en un medio como el nuestro en el que no es fácil acceder a estudios genéticos, que por el momento son los que han mostrado ser más eficaces para determinar el comportamiento de los GIST.
3. Se debe de dar un manejo adecuado al tejido que se recibe, ya que la falla en cualquiera de los pasos del procedimiento de inclusión puede afectar dando falsos negativos, lo cual evitará que el paciente reciba un tratamiento adecuado.
4. En casos como el anterior en que no se confirma el diagnóstico por inmunohistoquímica, pero los datos morfológicos y clínicos corresponden a

un GIST, se puede sugerir que se trata de una lesión compatible siempre y cuando el resto de los marcadores de inmunohistoquímica sean negativos o no expresen reactividad.

5. La precisión en el diagnóstico es importante ya que actualmente se cuenta con el mesilato de imatinib (STI571), que aunque no se tiene experiencia en nuestros pacientes, ha mostrado ser eficaz en los reportes de la literatura<sup>15</sup>.

## XI. SUGERENCIAS

Uno de los objetivos del presente estudio es ampliar el conocimiento de un grupo de neoplasias que hasta hace poco no se tomaban en cuenta y que aunque no son tan frecuentes en nuestra población, seguramente a partir de ahora con lo que se sabe de ellos será más fácil llegar al diagnóstico preciso. Por lo anterior sería de mucha utilidad realizar un seguimiento a cada uno de los paciente incluidos en este estudio y a los de nuevo diagnóstico, con el fin de comprobar o aportar parámetros más exactos sobre todo en cuanto al pronóstico; desde nuestro punto de vista este es el rubro en donde mas debe trabajarse, ya que lo establecido hasta ahora no ha sido cien por ciento reproducible; de igual forma se podrían identificar factores de riesgo, en caso de haberlos, ya que hasta el momento no se refiere nada al respecto en la literatura revisada. Sin embargo esto solo se logrará hacer en base a la evolución de cada uno de nuestros pacientes.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fletcher C, Berman J, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley J, Miettinen M, Remotti H, Rubin B, Shmookler B, Sobin L, Weiss S. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors; a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33(5):459-465
2. Mazur MY, Clark HB. Gastrical stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7:507-519.
3. O'Leary T, Berman J. Gastrointestinal stromal tumors: answers and questions. *Hum Pathol* 2002;33(5):456-458.
4. Sircar K, Hewlett, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Patol* 1999;23(4):377-389.
5. Heinrich M, Rubin B, Longley J, Fletcher J. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002;33(5):484-495.
6. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof H, Sarlomo M, Gyorffy H, Burke A, Sobin L, Lasota Jerzy. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the duodenum. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(5):625-641.
7. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo M, Burke A, Sobin L, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the rectum and anus. *Am J Surg Pathol* 2001;25(9):1121-1133.
8. Antonioli D. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113(8):831-833.
9. Cooper PN, Quirke P, Hardy GJ, Dixon MF. A flow cytometric, clinical and histological study of stromal neoplasm of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1992;16(2):163-170.
10. Trupiano J, Stewart R, Misick C, Appelman H, Goldblum J. Gastric stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26(6):705-714.
11. Liu SW, Chen GG, Hsieh PP. Collision tumor of the stomach. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(4):332-334.

12. Clary B, DeMatteo R, Lewis J, Leung D, Brennan M. Gastrointestinal stromal tumor and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Ann Surg Oncol* 8(4):290-299.
13. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002;33(5):478-483.
14. Dematteo R, Heinrich M, El-Rifai W, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002;33(5):466-477.
15. Demetri G, Von Mehren M. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Eng J Med* 2002; 347(7):472-480.

### **XIII. ÍNDICE DE CUADROS Y FIGURAS**

#### **Cuadros**

Cuadro 1: Positividad para los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Cuadro 2: Parámetros para el pronóstico de los tumores gastrointestinales (GIST)

Cuadro 3:

#### **Figuras**

Figura 1: Localización exacta de las células de Cajal

Figura 2: Número de neoplasias gastrointestinales de acuerdo a la localización.

Figura 3: Porcentaje de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) identificados según el sexo.

Figura 4: Número de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) de acuerdo a su localización.

Figura 5: Número de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) identificados de acuerdo a su morfología.

Figura 6: Porcentaje de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) identificados de acuerdo al tipo histológico.

Figura 7: Número de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) identificados de acuerdo a la clasificación de riesgo.

Figura 8: Número de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) identificados según la positividad a los diferentes marcadores de inmunohistoquímica.



Figura 9: Imágenes de variantes macroscópicas de los tumores estromales.

Figura 10: Variantes histológicas de los GIST.

Figura 11: Imágenes de los marcadores de inmunohistoquímica que fueron positivos en los casos de tumores del estroma gastrointestinal.

Figura 12: Imágenes de marcadores de inmunohistoquímica negativos.

## XIV. ANEXOS

### XIV.I Operacionalización de las variables

**Nombre de la variable:** Sitio.

**Definición conceptual:** Espacio que es ocupado por algo.

**Definición operacional:** Parte del tubo digestivo que en este caso puede corresponder a esófago, estómago, intestino delgado y colon.

**Nombre de la variable:** Biopsia.

**Definición conceptual:** Procedimiento de investigación clínica que consiste en separar del organismo una porción de un órgano o tejido para practicar su análisis y realizar un diagnóstico.

**Definición operacional:** El mismo

**Nombre de la variable:** Tamaño.

**Definición conceptual:** Volumen de una cosa.

**Definición operacional:** Diámetro mayor de la lesión neoplásica.

**Nombre de la variable:** Forma.

**Definición conceptual:** Figura exterior de la materia.

**Definición operacional:** Figura exterior de la neoplasia pudiendo ser polipoide, nodular o quística.

**Nombre de la variable:** Diagnóstico original.

**Definición conceptual:** Técnica de determinar la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus síntomas y de lo dicho por el paciente.

**Definición operacional:** Diagnóstico hecho en la primera revisión de laminillas, basado en los hallazgos histopatológicos.

**Nombre de la variable:** Macroscópico.

**Definición conceptual:** Lo que se ve a simple vista.

**Definición operacional:** Son las características observadas a simple vista de cada uno de los tumores, tomando en cuenta forma, color, tamaño y consistencia de la lesión.

**Nombre de la variable:** Necrosis.

**Definición conceptual:** Es el tipo de muerte celular tras estímulos exógenos.

**Definición operacional:** Porcentaje de tejido desvitalizado en la revisión microscópica de los cortes histológicos correspondientes al tejido tumoral.

**Nombre de la variable:** Hemorragia.

**Definición conceptual:** Es un signo de extravasación de la sangre producida por una ruptura vascular.

**Definición operacional:** Corresponde al porcentaje de tejido que estaba ocupado por eritrocitos extravasados en la revisión microscópica.

**Nombre de la variable:** Delimitación.

**Definición conceptual:** Fijar con precisión los límites de una cosa.

**Definición operacional:** Crecimiento tumoral en forma de masas cohesivas, que se expanden desarrollando un reborde de tejido conjuntivo condensado en la periferia.

**Nombre de la variable:** Infiltración.

**Definición conceptual:** Acción de introducir o penetrar en un territorio.

**Definición operacional:** Crecimiento tumoral en el que las células neoplásicas penetran en la cápsula y en los tejidos adyacentes.

**Nombre de la variable:** Ulceración.

**Definición conceptual:** Lesión localizada producida por interrupción de la continuidad de un epitelio con inflamación.

**Definición operacional:** Excavación en la superficie tumoral, representada por el desprendimiento de tejido necrótico inflamatorio..

**Nombre de la variable:** Mitosis.

**Definición conceptual:** Es el mecanismo de división que presentan las células de un organismo, excepto las implicadas en la reproducción sexual.

**Definición operacional:** Número de células en fase de división observadas en el tejido tumoral en 50 campos de alto poder.

**Nombre de la variable:** Tipo histológico

**Definición conceptual:** Se consideró la forma de las células que componen los tumores utilizando los términos de fusiforme cuando las células son alargadas, epitelioides cuando las células son redondas y mixto cuando tienen ambos tipos celulares.

**Definición operacional:** La misma.

## XIV.II Cronograma

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

TAREAS A REALIZAR	ABRIL		MAYO		JUNIO		JULIO		AGOSTO		SEPTIEMBRE
	1 al 15	16 al 30	1 al 15	16 al 31	1 al 15	16 al 30	1 al 15	16 al 31	1 al 15	16 al 31	1 al 15
DEFINIR Y DELIMITAR EL PROBLEMA											
IDENTIFICACION DE LAS VARIABLES											
REVISION DE LA LITERATURA											
FORMULACIÓN DE HIPOTESIS											
ESPECIFICACION DE LA MUESTRA											
INSTRUMENTO DE MEDICIÓN											
PLANEAMIENTO DE RECURSOS FÍSICOS											
OBTENCIÓN DE DATOS											
CODIFICACION DE DATOS											
PRESENTACIONES TABULARES, GRAFICAS Y NUMERICAS											
ANÁLISIS ESTADISTICO E INTERPRETACIÓN											
REDACCIÓN Y ENTRGA FINAL DE											

PLANEACIÓN 

EJECUCIÓN 

ANÁLISIS 

IMPRESIÓN 

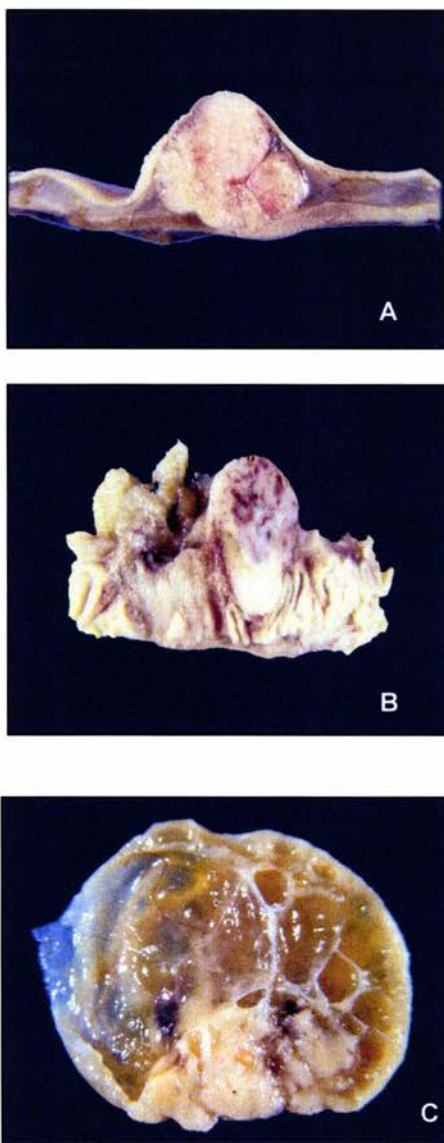
**XIV.III Hoja de recolección de datos**

HQx	Ficha	Nombre	Edad	Sexo	Sitio de Bx y/o Est. Qx	Tamaño	Dx. Histopatologico Original	Macro

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

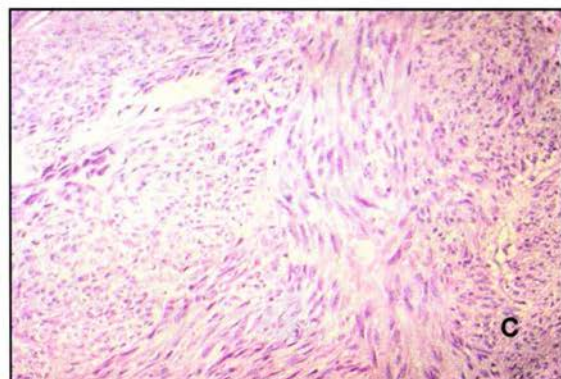
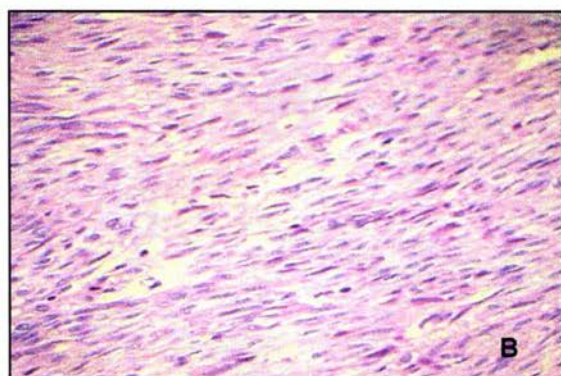
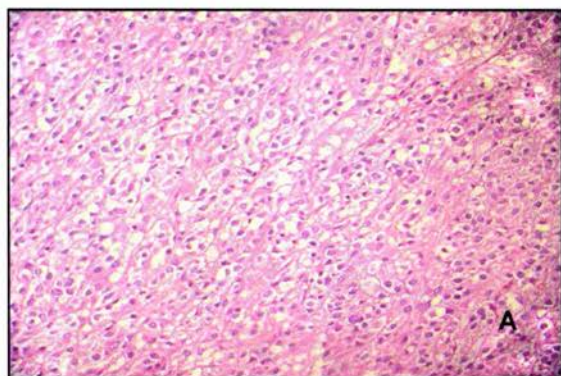
% Necrosis	% Hemorragia	Delimitacion		Infiltracion			Ulceracion	# laminilla y tecnicas originales							
		Bien	Mal y/o Infiltrante	Mucosa	Serosa	Difuso y/o Org. Vecinos		HE	Masson	Reticulo	Inmuno				
											S100	CD34	CD117	Actina	Desmina

#### XIV.IV Imágenes macroscópicas



**Figura 9.** Variantes macroscópicas de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) encontradas en el HCSAE PEMEX: a) nodular b) polipoidal y c) quístico

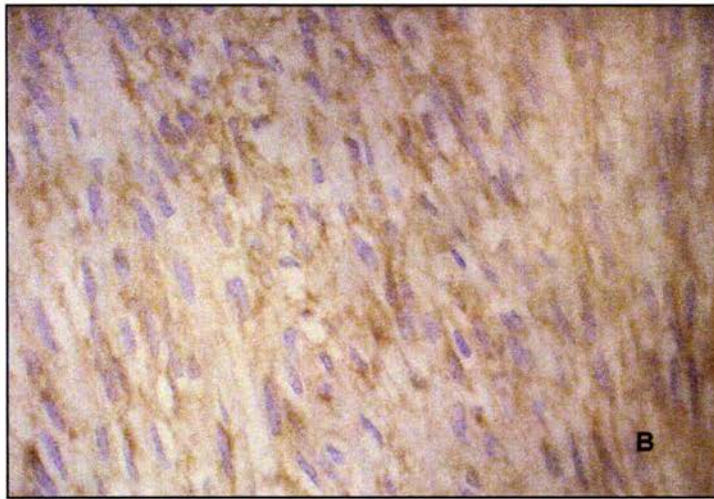
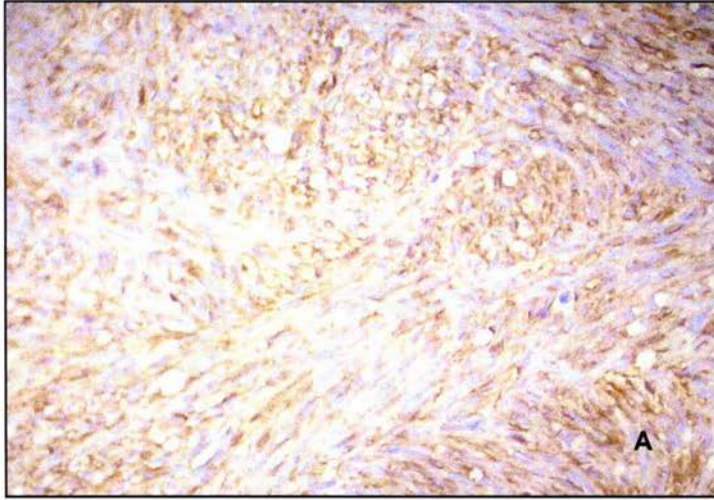
#### XIV.V Imágenes microscópicas



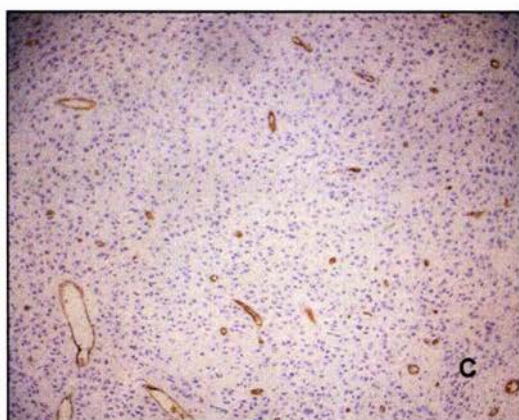
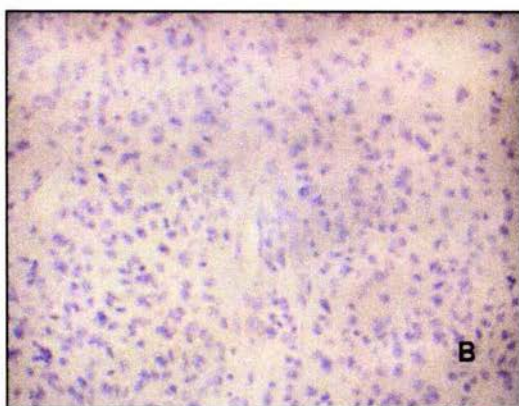
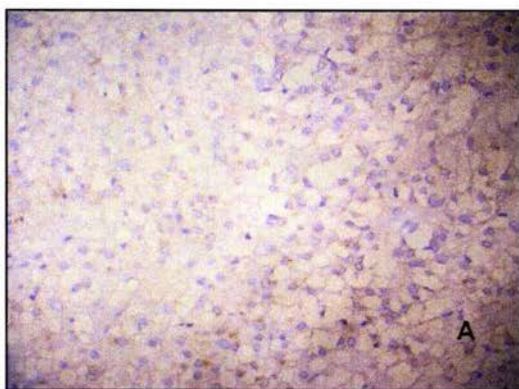
**Figura 10:** Variantes histológicas de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST): A. Epiteliode, B Fusiforme y C Mixto.



#### XIV.VI Imágenes de inmunohistoquímica



**Figura 11:** Reacciones de inmunohistoquímica positivas en tumores del estroma gastrointestinal: A. CD34 y B. CD117



**Figura 12:** Reacciones de inmunohistoquímica negativas en tumores del estroma gastrointestinal: A. Desmina, B. AML, C. CD34.